FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Máster Titulado:

Influencia de factores funcionales en los aspectos celulares y moleculares del sistema inmunológico

Realizado por:

LILIANA JUDITH VILEMA PAILLACHO

Director del proyecto:

MARBEL TORRES, PHD

Como requisito para la obtención del título de:

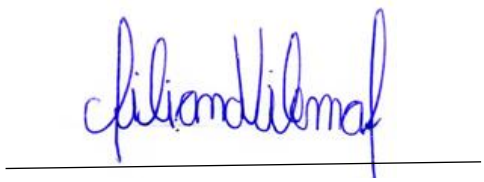
MAGISTER EN BIOMEDICINA

Quito, 29 de agosto del 202

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, **LILIANA JUDITH VILEMA PAILLACHO**, ecuatoriana con cédula de identidad N° 1721876785, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado a calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.



FIRMA

C.C:172187678-5

DECLARACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación

Firmado electrónicamente por:
MARBEL TORRES ARIAS

_____

MARBEL TORRES, PhD

LOS PROFESORES INFORMANTES

DAMARIS INTRIAGO

FERNANDA GUTIERREZ

Después de revisar el trabajo presentado lo han calificado como apto para su defensa

oral ante el tribunal examinado

Firmado electrónicamente por:
DAMARIS PRISCILA
INTRIAGO BALDEON

Msc. Damaris Intriago

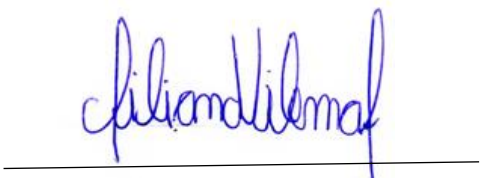
Firmado electrónicamente por:
MARIA FERNANDA
GUTIERREZ BRAVO

PhD.Fernanda Gutiérrez

Quito, 29 de agosto de 2024

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.



FIRMA

C.C:172187678-5

DEDICATORIA

A mis padres, por su amor incondicional, su guía y apoyo en cada paso de este camino. A mi hermano, por ser mi compañero y fuente constante de motivación. A mis familiares, quienes siempre han creído en mí y me han brindado su cariño. A mis amigos, por estar a mi lado en los momentos más difíciles y compartir conmigo las alegrías y los logros. Esta dedicación es un reflejo del apoyo y la confianza que me han dado en todo momento.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me han acompañado y apoyado a lo largo de este proceso. A mis padres, por su constante amor, paciencia y sacrificio, que me han permitido alcanzar mis metas. A mi hermano, por su apoyo incondicional y su ejemplo de perseverancia.

A mis profesores y tutores, quienes, con su guía, conocimientos y dedicación, han contribuido de manera significativa a mi formación académica. A mis compañeros de estudio, por compartir conmigo sus ideas, experiencias y por hacer de este viaje uno más enriquecedor.

Finalmente, agradezco a mis amigos, quienes, con su compañía y aliento, me han brindado la fuerza para continuar en los momentos difíciles. A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por ser parte de este logro.

Artículo review de tesis

Influencia de factores funcionales en los aspectos celulares y moleculares del sistema inmunológico.

Liliana Vilema [1], Marbel Torres Arias[1,2]

[1] Maestría en Biomedicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional SEK; liliana.vilema@uisek.edu.ec

[1,2] Departamento de Ciencias de la Vida y de la Agricultura, Laboratorio de inmunología y Virología, Universidad de las Fuerzas Armadas ESPE; mmtorres@espe.edu.ec, marbeltorres@uisek.edu.ec

***Autora de Correspondencia**: liliana.vilema@uisek.edu.ec

Resumen: El sistema inmunológico desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis del organismo. Esta revisión sistemática sintetiza la evidencia de los últimos años sobre las modificaciones en los componentes del sistema inmunológico como consecuencia de diversos factores celulares y moleculares, tales como alteraciones en el sueño, la alimentación, el género, la edad y el ejercicio físico. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como PubMed, SciELO, Cochrane y Science Direct, utilizando palabras clave relacionadas con el sistema inmunológico y los factores funcionales mencionados. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión rigurosos para seleccionar literatura relevante publicada entre 2019 y 2023, siguiendo los lineamientos con el método PRISMA 2020. La investigación reveló hallazgos significativos sobre la influencia de diversos factores en la respuesta inmunológica. Se identificaron como elementos cruciales para mantener un sistema inmunológico saludable: un sueño adecuado,

una alimentación equilibrada, el ejercicio regular y el equilibrio hormonal. Además, se destacaron las terapias celulares, como las células CAR-T, las células NK y las células dendríticas, como enfoques prometedores en la modulación de la respuesta inmunológica contra enfermedades.

Los resultados de esta revisión sistemática resaltan la importancia de adoptar un enfoque integral que incluya un estilo de vida saludable y la consideración de factores funcionales para optimizar la función del sistema inmunológico. Asimismo, las terapias celulares emergentes ofrecen alternativas terapéuticas prometedoras para el tratamiento de diversas enfermedades al modular la respuesta inmunológica de manera específica y dirigida.

Palabras claves: Sistema inmunológico**,** factores influyentes**,** terapias inmunológicas**,** protección**,** respuesta inmunológica e investigación.

Abstract: The immune system plays a crucial role in maintaining the body's homeostasis. This systematic review synthesizes the evidence from recent years on the modifications in the components of the immune system as a consequence of various cellular and molecular factors, such as alterations in sleep, diet, gender, age, and physical exercise. An exhaustive search was conducted in databases such as Pubmed, Scielo, Cochrane, and Science Direct, using keywords related to the immune system and the aforementioned functional factors. Rigorous inclusion and exclusion criteria were applied to select relevant literature published between 2015 and 2024, following PRISMA 2020 guidelines.

The research revealed significant findings regarding the influence of various factors on the immune response. Adequate sleep, a balanced diet, regular exercise, and hormonal balance were identified as crucial elements for maintaining a healthy immune system. Additionally, cellular therapies, such as CAR-T cells, NK cells, and dendritic cells, were highlighted as promising approaches in modulating the immune response against diseases.

The results of this systematic review emphasize the importance of adopting a comprehensive approach that includes a healthy lifestyle and the consideration of functional factors to optimize the function of the immune system. Furthermore, emerging cell therapies offer promising therapeutic alternatives for the treatment of various diseases by specifically and selectively modulating the immune response.

Keywords: Immune system, influential factors, immunological therapies, protection, immune response, and research.

1. Introducción

El sistema inmune cumple funciones de gran importancia para el mantenimiento de la homeostasis, comprende un conjunto de órganos, células y moléculas actúan de manera sinérgica para responder de manera rápida y efectiva ante la presencia de antígenos. Se encarga de la inhibición y eliminación de microorganismos patógenos, además de participar en procesos relacionados con respuestas dirigidas contra alérgenos y células neoplásicas. La eficacia de la respuesta inmunológica se debe a que es capaz de poder distinguir lo propio de lo extraño, este proceso ocurre por medio de una serie de procesos que suceden de manera coordinada involucrando componentes de la inmunidad innata y la adaptativa. La inmunidad innata juega un papel crucial en la defensa contra infecciones durante las primeras horas o días tras la exposición a patógenos, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. Esta forma de inmunidad está basada en mecanismos preexistentes que responden de inmediato a los microbios invasores (Abbas et al., 2021). A su vez, las respuestas inmunitarias adaptativas a menudo trabajan mejorando los mecanismos protectores de la inmunidad innata, haciéndolos más efectivos en la lucha contra los microbios (Abbas et al., 2021). Existen dos tipos de inmunidad adaptativa: la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células, que están mediadas por diferentes tipos de linfocitos y tienen la función de eliminar distintos tipos de microbios (Múnera Gómez & Buendia Davila, 2023). Los órganos que conforman el sistema inmunológico comprenden dos tipos: los primarios como el timo y médula ósea encargados de la maduración de linfocitos T y la formación de todos los linajes de células inmunes respectivamente. En cuanto a los órganos secundarios, estos incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido asociado a mucosas (MALT) en los cuales se desarrollan la respuesta inmunitaria (De La Guardia Peña, 2019).

Por otro lado, el sistema inmunitario cuenta con dos tipos principales de respuestas: la innata y la adaptativa, cada una compuesta por células y moléculas que desempeñan funciones específicas. En el caso de la inmunidad innata constituye la primera línea de defensa del organismo frente a los patógenos, esta respuesta se desarrolla de manera local, involucrando al sistema endotelial para prevenir el establecimiento de microbios o antígenos, impidiendo así su entrada y evitando la infección. Se caracteriza por su rapidez, ya que actúa durante las primeras horas tras la exposición a microbios en los epitelios. Las células fagocíticas, como los macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y mastocitos, reconocen los patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMPs) a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Este reconocimiento estimula la liberación de citocinas y da inicio a una respuesta inflamatoria que se manifiesta inicialmente de manera local y posteriormente puede volverse sistémica, preparando el terreno para la respuesta adaptativa. A diferencia de la inmunidad adaptativa, la inmunidad innata no requiere un período de inducción y sus mecanismos están genéticamente determinados (Coutiño-Rodríguez, 2023).

Este sistema inmunológico está compuesto por una variedad de elementos que actúan en conjunto para proporcionar una defensa inicial contra los patógenos. Incluye barreras físicas y anatómicas, células efectoras, péptidos antimicrobianos, mediadores solubles y receptores celulares (Anaya et al., 2013). La piel y las mucosas forman una barrera inmune efectiva entre el entorno interno y el externo, integrando funciones físicas y químicas para proteger al organismo. La piel, constituida principalmente por queratinocitos interconectados por desmosomas y envueltos en una capa de proteínas de la matriz extracelular, actúa no solo como una barrera física robusta, sino también como una defensa química mediante la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) como los receptores tipo Toll (TLR) y las helicasas de la familia RLR (NLR) (Pifarre, 2022). Estos PRR detectan la presencia de patógenos y, en respuesta, los queratinocitos producen citoquinas y péptidos antimicrobianos, que inducen una respuesta inflamatoria. Además, las células dendríticas presentes en la piel y las mucosas también desempeñan un papel crucial al captar y procesar antígenos, utilizando PRR para reconocer los patógenos. Estas células dendríticas envían señales de alerta en forma de citocinas, activando genes relacionados con la inflamación y coordinando la respuesta inmune inicial. Así, tanto los queratinocitos como las células dendríticas contribuyen a una respuesta inmune rápida y efectiva, esencial para la destrucción de microorganismos y la protección del organismo (López-Flores et al., 2023).

Las células activadas del sistema inmunitario innato migran hacia los ganglios linfáticos, donde, con la colaboración de las células dendríticas, se pone en marcha la respuesta inmunitaria adaptativa. Esta respuesta involucra la participación de los linfocitos para eliminar o neutralizar el antígeno presente en los microbios. En situaciones de daño severo, las células del sistema inmunitario adaptativo se desplazarán hacia el tejido afectado para atacar al invasor (Coutiño-Rodríguez, 2023). Los linfocitos poseen receptores muy diversos que reconocen una gran variedad de antígenos. Existen dos principales poblaciones de linfocitos: los linfocitos B y los linfocitos T, que median diferentes tipos de respuestas inmunitarias adaptativas (Abbas et al., 2021).Los linfocitos B se encargan de la inmunidad humoral, cuya función primordial es proteger al organismo mediante la secreción de anticuerpos que identifican y se unen a moléculas antigénicas. Por otro lado, los linfocitos T son responsables de la inmunidad celular. Tras la activación inducida por la presentación de un antígeno, los linfocitos T pueden realizar diversas funciones: destruir células infectadas y activar macrófagos, linfocitos B u otros linfocitos T a través de la liberación de citocinas y otras proteínas coestimuladoras presentes en su membrana celular (Bae & Kim, 2020).

Para la presentación de antígenos, las moléculas de MHC Clase I y Clase II tienen funciones especializadas y diferenciadas. Las proteínas de MHC Clase I están encargadas de presentar péptidos extraños a las células T citotóxicas (CD8+), mientras que las proteínas de MHC Clase II presentan estos péptidos a las células T auxiliares (CD4+). Las moléculas de MHC Clase I y Clase II cumplen funciones similares al presentar antígenos, ya que entregan

péptidos cortos en la superficie celular para que las células T CD8+ (citotóxicas) y CD4+ (auxiliares) respectivamente. La diferencia radica en la fuente de los péptidos, para MHC Clase I provienen de fuentes endógenas o intracelulares, mientras que los péptidos para MHC Clase II provienen de fuentes exógenas o extracelulares. Las células T citotóxicas reconocen péptidos asociados con proteínas de MHC Clase I, mientras que las células T auxiliares reconocen péptidos extranjeros asociados con proteínas de MHC Clase II. En ambos casos, los complejos péptido-MHC se reconocen en la superficie de células presentadoras de antígenos (Adegboro et al., 2022 ;Sun et al., 2023).

El sistema inmune cumple una función muy importante en el proceso de la defensa del hospedero contra agentes patógenos. Se ha identificado que los factores o características que se encuentran relacionadas con la salud y aspectos intrínsecos del individuo pueden influir en el desarrollo de enfermedades. Existen elementos físicos como la actividad física, la nutrición, la genética y las condiciones ambientales en las que se desenvuelve el individuo (Franco Lacato, 2023;Casanova & Abel, 2018;Sylvia Torres Odio & Zuzet Martínez Córdova, 2011). Y elementos emocionales el cual se refiere a aspectos psicológicos y mentales, como el estrés, la ansiedad, la depresión, la resiliencia emocional y la calidad de las relaciones interpersonales responsables de determinar la calidad de vida y el estado de salud. Los factores funcionales como determinantes de la salud pueden influir de manera directa en diferentes procesos del organismo, entre ellos, la inmunidad (Marcial Velasteguí, 2023). La evidencia científica ha indicado que elementos como el sueño, la edad, el sexo, la alimentación y el ejercicio, generan efectos en los componentes celulares y moleculares del sistema inmunitario, llegando a reducir la efectividad de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa (Villagran Orellana et al., 2020).

Por ello, cuando existen alteraciones de factores funcionales como variaciones en el ciclo del sueño, se ve afectada la homeostasis, generando la posibilidad de disminuir los linfocitos T en los nódulos linfáticos. Las personas que no logran tener un sueño óptimo ni la cantidad necesaria son más susceptibles a contraer enfermedades infecciosas (González Naranjo, 2021). Durante el sueño, se producen cambios en la expresión génica y en la actividad de células inmunológicas como los linfocitos T y B, los macrófagos y las células dendríticas. La melatonina (MT), a través de su interacción con los receptores MT1 y MT2, regula la función inmunomodulador de ciertas células, como los linfocitos T y las células asesinas naturales (NK). Además, durante el sueño, se produce una mayor producción de citoquinas antiinflamatorias, como las citoquinas (IL-10), y una disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), lo que favorece un estado antiinflamatorio y puede mejorar la respuesta inmunológica. Uno de los elementos clave en la regulación del sueño y la inmunidad durante este período es la proteína de Nemuri, siendo un péptido antimicrobiano que puede ser secretado de forma ectópica para inducir un sueño prolongado con resistencia al despertar y fomentar la supervivencia después de una

infección. (Toda et al., 2019). La proteína de Nemuri regula la excitabilidad neuronal y promueve la consolidación del sueño, facilitando la recuperación del sistema inmunológico. Además, se ha descubierto que esta proteína tiene propiedades antimicrobianas, lo que sugiere un posible papel en la defensa contra infecciones durante el sueño (Bodke & Jogdand, 2022; Bondy & Campbell, 2020).

Igualmente, la alimentación se relaciona con la incidencia de enfermedades autoinmunitarias e intoxicaciones alimentarias. Las personas que llevan una dieta desequilibrada y poco saludable no aportan los nutrientes necesarios para que el sistema inmune funcione de manera apropiada. Por el contrario, los sujetos que consumen fibra, proteínas y vitaminas en las cantidades sugeridas para su edad y sexo, cuentan con los cofactores esenciales para que ocurran de manera exitosa la síntesis de células y moléculas relacionadas con la inmunidad (López, 2018). Así, ciertos nutrientes se han propuesto moduladores de los componentes celulares en humanos. Estos incluyen probióticos y prebióticos, así como vitaminas como la vitamina B6 y minerales como el zinc (Mauro-Martín & Garicano-Vilar, 2015). De igual manera las proteínas en la dieta son cruciales para el crecimiento, desarrollo, mantenimiento de las estructuras corporales y el funcionamiento óptimo de tejidos, órganos y sistemas, incluyendo el sistema inmunitario, ciertos péptidos bioactivos, provenientes de la hidrólisis de proteínas de alta calidad, como las de la leche, tienen efectos inmunomoduladores significativos. Estos efectos incluyen la estimulación de la proliferación de linfocitos, el aumento de la actividad fagocítica en macrófagos, la elevación en la producción de anticuerpos, la activación de ciertas inmunoglobulinas y la regulación de la síntesis de citocinas, que actúan como mediadores en diversas funciones inmunológicas. Además, la lactoferrina, una proteína sérica de la leche, ha mostrado propiedades antitrombóticas y capacidad para inhibir la replicación de virus (Punia et al., 2020).

Estudios destacan que mantener niveles adecuados de distintos nutrientes es crucial para asegurar la síntesis de factores y mediadores en el sistema inmunitario. Entre los nutrientes y compuestos bioactivos de mayor relevancia se encuentran las vitaminas A, B6, B12, C, D, E, ácido fólico (B9) y biotina (B7), minerales como zinc, hierro, selenio, magnesio y cobre; proteínas como la lactoferrina y péptidos bioactivos; ácidos grasos omega-3, así como otros nutrientes y compuestos bioactivos como fibra, polifenoles, carotenoides y probióticos (López Bermejo et al., 2021).

En cuanto a los compuestos bioactivos, la cúrcuma contiene curcuminoides, especialmente la curcumina, que ha demostrado propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. La curcumina puede modular la respuesta inmunológica al inhibir la transcripción de genes proinflamatorios, como el factor nuclear kappa B (NF-κB), y regular la producción de citoquinas inflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las citoquinas. Además, la curcumina puede modular la respuesta inmunitaria celular y humoral al influir en la presentación de antígenos, la activación de células T y la producción de anticuerpos (Allegra

et al., 2022). Por su parte, los probióticos, son microorganismos vivos que, cuando se consumen en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud, pueden afectar el sistema inmune a través de varios mecanismos, como el control del microbioma intestinal y la producción de compuestos bioactivos conocidos como probióticos, los cuales incluyen sustancias como péptidos antimicrobianos, ácidos grasos de cadena corta y compuestos que modifican la respuesta inmunológica, fortaleciendo las defensas intestinales y regulando la actividad de las células inmunitarias (Mazziotta et al., 2023;Szydłowska & Sionek, 2022).

Existen varios alimentos que se ha demostrado que potencian la respuesta inmunológica, ya que contienen nutrientes y compuestos bioactivos que fortalecen el sistema inmunológico y promueve una respuesta inmune saludable. Por lo tanto, es beneficioso incluir en la dieta vegetales, nueces, legumbres, granos enteros y alimentos de origen animal. Alimentos específicos como champiñones, tomate, chile, y verduras verdes como espinaca y brócoli, consumidos regularmente, contribuyen a la resistencia a enfermedades. Asimismo, una dieta baja en grasas y basada en plantas puede fortalecer el sistema inmunitario. La fibra también ayuda a mantener un índice de masa corporal (IMC) saludable, lo cual está asociado con una mejor inmunidad. Además, una dieta basada en plantas rica en vegetales, granos enteros y frutas ha demostrado reducir los biomarcadores inflamatorios (Soldati et al., 2018). Vitaminas como A, C y E, junto con carotenoides y flavonoides, actúan como antioxidantes al neutralizar radicales libres oxidativos (Singh et al., 2023). El consumo de yogur puede incrementar la cantidad de bacterias ácido-lácticas (BAL) en el intestino, lo que contribuye a inhibir el crecimiento de bacterias nocivas, disminuyendo así las infecciones y potenciando los efectos anticancerígenos (Ahmad, 2020). La capacidad de las BAL para estimular el sistema inmunitario también está influenciada por su cercanía a los tejidos linfoides durante su paso por el tracto gastrointestinal. Otros nutrientes, como los ácidos grasos omega-3, pueden mejorar la respuesta del sistema inmunitario. Sus mecanismos de acción incluyen la promoción de la activación de células del sistema inmunitario innato y adaptativo, además de su incorporación en las membranas celulares, lo que regula su fluidez. También desempeñan un papel crucial como moléculas de señalización, modulando la respuesta inflamatoria (Gutiérrez et al., 2019;Calder et al., 2020).

El envejecimiento impacta profundamente el sistema inmunitario, un fenómeno conocido como inmunosenescencia (IS), que afecta tanto la inmunidad innata como la adaptativa. Un aspecto característico de la IS es la alteración en la respuesta de citoquinas, con una desviación de las respuestas tipo TH1 de las células T CD4 hacia respuestas tipo TH2. Esto resulta en un incremento de citoquinas proinflamatorias, que a su vez contribuye a la desregulación inmune y a una inflamación crónica de bajo grado. La teoría del envejecimiento oxidativo-inflamatorio (oxi-inflamm-aging) integra conceptos de las teorías de radicales libres y mitocondrial, sugiriendo que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de daño oxidativo en biomoléculas debido a las especies reactivas de oxígeno (ERO). La necesidad del

sistema inmune de producir constantemente compuestos oxidativos e inflamatorios puede llevar a su desregulación, activando al factor nuclear κB (FN-κB), que estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y perpetúa un ciclo de oxidación e inflamación (Romero Cabrera & Amores Hernández, 2016).

Las respuestas inmunitarias a diversos antígenos, que incluyen antígenos inofensivos, propios, tumorales, microbianos y de vacunas, difieren entre hombres y mujeres. La investigación ha destacado que las hormonas sexuales, como estrógenos, andrógenos y progestágenos, desempeñan un papel fundamental en la regulación de la función inmunitaria. Las variaciones significativas en los niveles de estos esteroides sexuales, que se producen con el envejecimiento, la pubertad, la menopausia o durante el embarazo, influyen en las respuestas inmunitarias y en la patogénesis de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario. Estos esteroides afectan la inmunidad al modificar la concentración y la distribución de los receptores genómicos y no genómicos, que regulan las respuestas celulares inmunitarias y tienen un impacto en la autoinmunidad, las alergias, las enfermedades infecciosas, los cánceres y la respuesta a las vacunas (Hoffmann et al., 2023). La señalización del receptor de andrógenos (AR) en células inmunes juega un papel importante en las diferencias sexuales observadas en varias enfermedades. En general, la señalización de AR tiene efectos supresores sobre la función inmune. En neutrófilos, regula su número y maduración. En células NK, afecta su infiltración tumoral y citotoxicidad (Tang et al., 2020). En macrófagos, modula la inflamación y progresión tumoral (Fang et al., 2013;Cioni et al., 2020). En células T, la señalización de AR inhibe la selección positiva en el timo (Wilhelmson et al., 2020), suprime la función de células T CD8+ antitumorales y promueve células T reguladoras. En células B, inhibe su actividad y la producción de autoanticuerpos. Estos efectos contribuyen a explicar por qué los hombres son generalmente menos susceptibles a enfermedades autoinmunes, pero más susceptibles a ciertos cánceres en comparación con las mujeres (Hoffmann et al., 2023).

El ejercicio regular puede tener efectos beneficiosos en la inmunidad. A nivel celular, el ejercicio agudo y crónico puede aumentar la circulación de células inmunológicas, como los linfocitos, a través de la liberación de catecolaminas y la mejora de la función del sistema cardiovascular. Además, el ejercicio puede modular la producción de citoquinas, aumentando la liberación de citoquinas antiinflamatorias, como la IL-10, y reduciendo la producción de citoquinas proinflamatorias, como el TNF-α. También se ha observado que el ejercicio regular reduce la presencia de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo, lo que puede proteger a las células inmunológicas del daño y mejorar la respuesta inmunológica (Franco Lacato, 2023).

Las nuevas terapias inmunológicas moleculares han revolucionado el campo médico al ofrecer enfoques innovadores y precisos para modular la respuesta inmunológica. Esta terapia implica la administración de sustancias, ya sean producidas por el cuerpo o sintetizadas en un

laboratorio, con el objetivo de ayudar al sistema inmunitario a identificar y eliminar de manera precisa las células neoplásicas en el paciente (Naranjo-Vela & Rosero-Freire, 2023).

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (MAb), son moléculas creadas en laboratorio para actuar como sustitutos de anticuerpos naturales, mejorando o replicando el ataque del sistema inmunitario contra las células infectadas. Esta forma de terapia dirigida combate bloqueando la actividad de proteínas anómalas en las células neoplásicas, utilizando medicamentos que se enfocan en genes o proteínas específicas o en condiciones del tejido que promueven el crecimiento y la supervivencia de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales marcan las células malignas, facilitando así su identificación y destrucción por parte del sistema inmunitario (LLS, 2020).

También se emplean terapias con las células CAR-T que son modificadas genéticamente para expresar receptores de antígenos quiméricos, permitiendo reconocer y atacar células específicas, lo que se traduce en una defensa focalizada y persistentes (Franceschi, 2017).

Las células Natural Killer (NK) son componentes del sistema inmunitario innato especializadas en la eliminación espontánea de células malignas e infectadas por virus sin necesidad de sensibilización previa. Estas células realizan un ataque dirigido mediante la liberación de gránulos citotóxicos y la secreción de citoquinas y quimioquinas, facilitando respuestas inmunitarias adaptativas posteriores. Las células NK reconocen y atacan células con baja expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, un mecanismo conocido como reconocimiento. Posee receptores de inmunoglobulina asesina codificados en la línea germinal que reconocen las moléculas MHC-I. (Bodduluru et al., 2015).

Por otro lado, las células dendríticas son células derivadas del sistema hematopoyético, expresan moléculas presentadoras de antígenos, actuando como los inductores más potentes en la activación y proliferación de linfocitos T al presentarles antígenos. Los linfocitos T CD8+ proliferan y adquieren funciones citotóxicas al reconocer su antígeno específico presentado en la superficie de las CD. Sin embargo, solo ciertos tipos de CD pueden presentar antígenos internalizados del exterior celular a los precursores de linfocitos T citotóxicos, una función denominada presentación cruzada. Las CD, con su capacidad única de presentación de antígenos y estimulación de linfocitos, pueden revertir la respuesta inmunitaria insuficiente (Rizzo, et al., 2016).

De igual manera, las células T reguladoras (Treg) son críticas para la regulación inmune, controlando clonas autorreactivas y linfocitos T convencionales. Aunque representan solo el 5-10% de las células CD4+, su ausencia está asociada con enfermedades autoinmunes y proinflamatorias. Las Treg se originan tanto en el timo como en la periferia; las del timo (Treg) son estables y reconocen autoantígenos, expresando CD25 y el factor de transcripción FoxP3, esencial para su función supresora. Las Treg requieren señales constantes para evitar la apoptosis, con FoxP3 promoviendo tanto las capacidades supresoras como la expresión de

proteínas proapoptóticas. La señal de IL-2 facilita la expresión de FoxP3 y la molécula antiapoptótica MCL-1, vital para la supervivencia de las Treg (Chávez Sánchez et al., 2017).

Las células T CD8+ también conocidas como linfocitos T citotóxicos o CTL se expresan el receptor de células T junto con el correceptor dimerizado CD8, que suele estar compuesto por una cadena CD8α y una CD8β. Estas células reconocen péptidos presentados por moléculas del MHC Clase I, presentes en todas las células nucleadas. Las células T CD8+ son esenciales para la defensa inmunológica contra patógenos intracelulares. Al activarse, las T CD8+ utilizan tres mecanismos principales para destruir células infectadas o malignas la secreción de citoquinas (principalmente TNF-α e IFN-γ) que tienen efectos antitumorales y antimicrobianos; la producción y liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzimas, que inducen apoptosis en la célula objetivo al crear poros en su membrana y degradar sus proteínas internas; y las interacciones Fas/Fasl que activan la cascada de caspasas, también conduciendo a la apoptosis. Se eliminan entre sí mediante fratricidio para regular la respuesta inmunitaria, pueden contribuir a respuestas inmunitarias excesivas que causan daño inmunomediado (Wissinger, 2022).

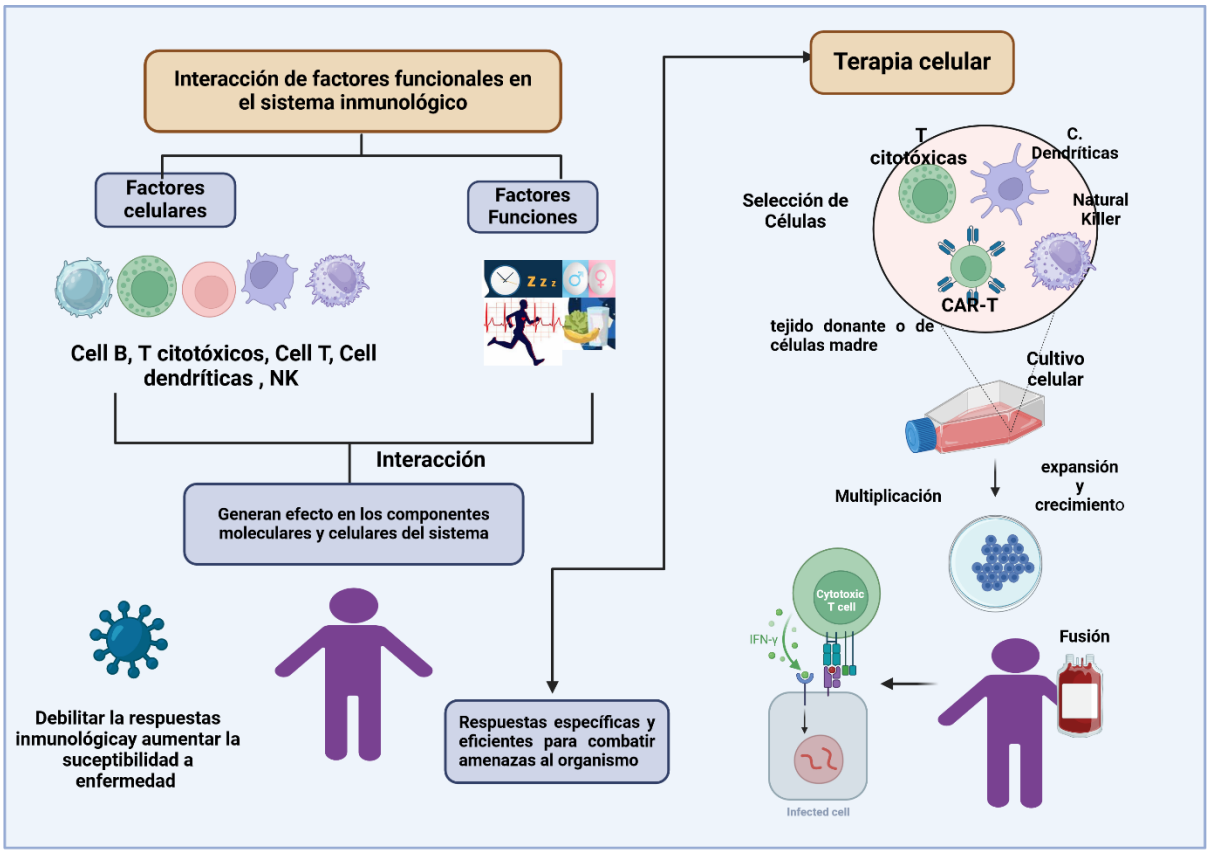
De igual manera se podría considerar la terapia con citocinas, que son proteínas producidas por el organismo que facilitan la comunicación entre las células inmunitarias cuyo objetivo es eliminar las células malignas, inhibir su proliferación y gestionar los efectos secundarios de algunos tratamientos. Existen dos tipos principales de citocinas utilizadas en el tratamiento del cáncer: la IL-2, que promueve la rápida proliferación de células inmunitarias, y el IFN-α (interferón alfa), que activa los linfocitos T y las células NK, fortaleciendo la respuesta del sistema inmunológico (Reyes Sebastián et al., 2020;Galceran et al., 2017).

Finalmente, los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh) son cruciales para asistir a los linfocitos B en su diferenciación a células plasmáticas, lo que es esencial para la producción eficiente de anticuerpos. Los Tfh circulantes en sangre periférica (cTfh) equivalen a los Tfh ubicados en los órganos linfoides secundarios y se definen como linfocitos CD4+CXCR5+.Este grupo está asociado tanto con la producción de anticuerpos protectores tras infecciones y vacunaciones, como con la generación de anticuerpos patológicos en enfermedades autoinmunes (Cano Romero, 2019).

Los factores antes descritos, junto con la reducción de la respuesta, incrementan las posibilidades de que se presenten en la población enfermedades infecciosas, autoinmunes o relacionadas con el sistema inmunológico. Según señala, Puig et al. (2019)en España las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) relacionadas con secuelas inflamatorias y desequilibrio inmunológico tienen una prevalencia del 6,39 %, siendo las más frecuentes la psoriasis con el 2,69%. Por su parte Palmezano-Díaz et al. (2018), indican que, en Latinoamérica especialmente en Colombia, la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias en adultos es del 0,4% siendo la artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Graves, púrpura

trombocitopénica inmunitaria y lupus eritematoso sistémico las más frecuentes. Asimismo, en cuanto a la situación de patologías asociadas a la deficiencia del sistema inmunológico en Ecuador, de acuerdo con la Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública (2020) desde el 2015 hasta 2020, hubo incremento paulatino de diagnóstico de enfermedades infecciosas, lo que incrementa el riesgo de enfermedad para las personas que presentan alguna supresión de la inmunidad. Según Nuñez Maisincho & Vera Neira (2017), se identificó que la prevalencia de enfermedades autoinmunitarias es del 1%. Por la importancia del sistema inmunológico para mantener la homeostasis del organismo y las comorbilidades que pueden generar enfermedades producidas por una respuesta inmune deficiente, la investigación pretende realizar una revisión sistemática, para sintetizar la evidencia de los últimos años sobre modificaciones de los componentes del sistema inmunológico por factores celulares y moleculares, alteraciones en el sueño, alimentación, además del género, edad y ejercicio físico.

Figura 1. Interacción de Factores Funcionales en el sistema inmunológico del ser humano



2. Materiales y Métodos

2.1.Búsqueda y Síntesis de Información

Se realizó una búsqueda y síntesis de información relacionada con las alteraciones de los componentes del sistema inmune en relación con los aspectos comprendidos como:

sueño, alimentación, género, edad y ejercicio físico. Asimismo, el nivel de investigación fue descriptivo, debido a que los datos que se obtuvieron permitieron caracterizar y describir la influencia de los factores funcionales en los componentes moleculares y celulares del sistema inmune. Se siguió un diseño no experimental debido a que no se realizó manipulación de las variables. De igual forma, se implementó el enfoque cualitativo cuyo propósito fue la recolección de información para comprender conceptos y/o teorías con la finalidad de realizar un análisis crítico y comparativo de los mismos.

2.2.Estrategia de Búsqueda en Bases de Datos

La búsqueda de los artículos fue realizada en las bases de datos PubMed, Scielo, Cochrane y Science Direct. Para ello, fue necesario plantear una estrategia de búsqueda que consistió en la utilización de palabras claves combinadas con operadores Booleanos como el AND y OR. Las palabras claves fueron determinadas a partir de las preguntas de investigación con ayuda de las herramientas de descriptores de ciencias de la salud (Desc) y los términos Mesh. Para la inclusión de los artículos se siguieron los siguientes criterios.

2.3. Criterios de Inclusión y Exclusión para la Selección Rigurosa de Literatura Relevante

En el presente estudio, se establecen criterios de inclusión y exclusión para la selección de literatura relevante. Para la inclusión, se considerarán estudios publicados en los últimos años, específicamente desde 2015 hasta 2024, y que estén disponibles en idiomas inglés o español. Además, se incluirán publicaciones realizadas en cualquier país, abarcando una perspectiva global. Los tipos de estudios que se contendrán en el análisis son revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas, ensayos controlados aleatorios, estudios de casos y controles, y ensayos clínicos. Por otro lado, se aplicarán criterios de exclusión para descartar investigaciones realizadas en animales, ya que el enfoque del estudio se centrará en la investigación en seres humanos. Asimismo, se exceptúan cartas al editor y artículos de opinión, ya que se busca priorizar investigaciones científicas rigurosas y basadas en evidencia. Todo ello, permitirá asegurar la calidad y relevancia de los estudios seleccionados para el análisis.

El proceso de búsqueda consistió en diseñar una estrategia a partir de las siguientes palabras claves “Immunity, Innate”, “Inmune System Diseases”, “Adaptive Immunity”, “Adaptive Immunity”, “Adaptive Immunity”, “Immunologic Factors”, “Suppressor Factors, Immunologic”, “Age Groups”, “Age Factors”, “Age Effect”, “Gender”, “Nutritional Status”, “Nutrition”, “Diet”, “Sleep” y “Sleep Wake Disorders”, combinados con los operadores booleanos AND y OR. Estos fueron ingresados en cada una de las bases de datos, para delimitar la búsqueda se aplicaron los filtros de: publicaciones de los últimos años, idioma inglés o español, acceso gratuito y los tipos de estudios que permiten los criterios.

2.4.Preselección y Selección de Artículos

Una vez aplicados los filtros se procedió a preseleccionar artículos en base a sus títulos, es decir, se tomaron en cuenta las investigaciones cuyo nombre se relacionaron con los objetivos y preguntas de investigación. Los artículos resultantes fueron sometidos a una lectura crítica para determinar si cumplían con los criterios y permitían cumplir el objetivo de la investigación, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión establecidos. El proceso de selección siguió los lineamientos del método PRISMA 2020. Para la extracción de la información se realizó una base de datos donde se registraron los principales datos de los estudios seleccionados como: autor, año, metodología, resultados y conclusiones.

2.5.Recopilación de Datos

Se recopiló información relevante relacionada con la respuesta inmune y su relación con diferentes factores funcionales. Se utilizaron diversas bases de datos para acceder a información demográfica, estadísticas de salud y otros indicadores relevantes. Estos datos fueron analizados y utilizados para respaldar los hallazgos obtenidos a partir de la revisión de la literatura.

2.6.Análisis Estadístico y Ética

En cuanto al análisis estadístico de este estudio de tipo revisión de literatura, se utilizó un enfoque descriptivo para resumir y presentar los datos obtenidos de los artículos seleccionados. Se hicieron análisis cualitativos y cuantitativos de los estudios incluidos, para identificar patrones, tendencias y relaciones entre los factores funcionales del sistema inmune. Desde el punto de vista ético, se garantizó el respeto a los principios de confidencialidad y privacidad de los datos utilizados en el estudio, asegurando que no se revelara información personal identificable y que se siguieran las directrices éticas y legales correspondientes.

2.7.Aplicación del Método PRISMA 2020

La aplicación del método PRISMA 2020 fue un aporte fundamental para este estudio su implementación en el proceso inicial evaluando el sesgo en la publicación y describiendo los métodos para abordar el riesgo vinculado a resultados faltantes. La evaluación de la certeza de la evidencia sigue detallando los métodos para evaluar la confiabilidad del cuerpo de evidencia. En la sección de resultados, se describe la selección de estudios, el proceso de búsqueda, selección, y la citación de estudios cumplidores o excluidos. También se detallan las características de los estudios incluidos, la evaluación del riesgo de sesgo individual y la presentación de los resultados de cada estudio. La síntesis de resultados comprende la presentación de estadísticas resumen y la estimación del efecto con su precisión. La discusión aborda la interpretación en el contexto de otras evidencias,

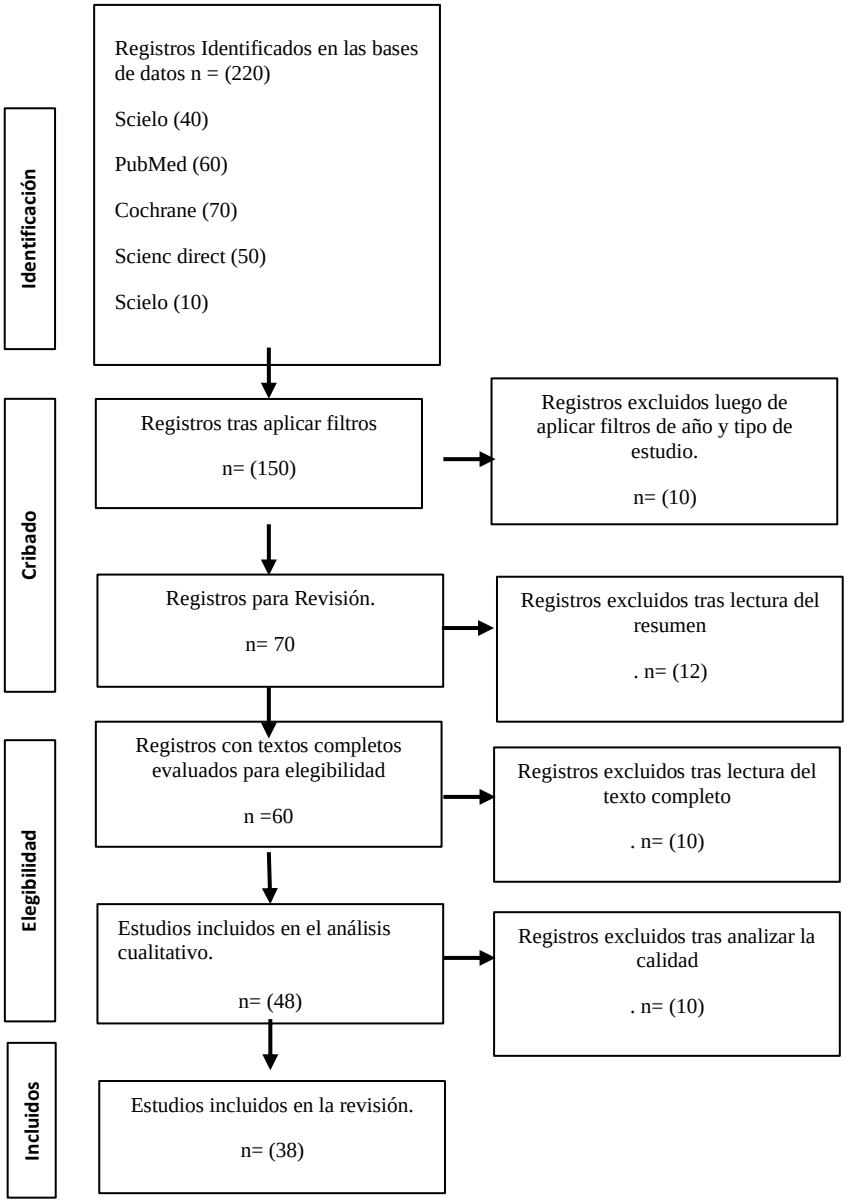
argumentando limitaciones y explorando implicaciones para prácticas, políticas y futuras investigaciones. También permite a los responsables de la formulación de políticas de salud y a los proveedores de atención médica evaluar la aplicabilidad de los resultados en su entorno. En última instancia, se espera que la adopción de esta guía permita una mejor toma de decisiones basada en la evidencia y facilite la replicación y actualización de las revisiones sistemáticas (Page et al., 2021).

3. Resultados

3.1.Diagrama PRISMA

Como se indica en la (Figura 2) después de realizar la búsqueda en las bases de datos se identificaron 230 artículos de los cuales 40 se ubicaron en Scielo, 60 en PubMed, 80 en Cochrane y 50 en Sciencedirect. Luego de aplicar filtros y eliminar duplicados el número se redujo a 150. En la siguiente fase se seleccionaron 85 artículos para su revisión tomando en cuenta los títulos que se relacionaron con el tema. Después de realizar una lectura crítica y aplicar los criterios de inclusión y exclusión finalmente se incluyeron en el análisis cualitativo de la revisión 38 artículos a partir de los cuales se obtuvieron los siguientes hallazgos

Figura 2. Diagrama PRISMA 2020



3.2.Respuesta inmunológica

La (Tabla 1) ofrece una visión integral de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, destacando la influencia de factores como el sueño, la alimentación, las hormonas sexuales, la edad y el ejercicio físico. Se subraya la importancia del sueño adecuado, con la regulación neuronal mediante la proteína Nemuri, la cual facilita la recuperación inmunológica. La alimentación, a través de la ingesta de nutrientes como la melatonina, vitamina C, vitamina D, zinc y otros oligoelementos, desempeñan un rol crucial en el fortalecimiento del sistema inmunológico. Además, las hormonas sexuales, como los estrógenos y la testosterona, así como la edad, influyen significativamente en la respuesta inmunológica, destacando los cambios asociados con la inmunosenescencia. Así como la relación del ejercicio físico en la activación y regulación del sistema inmunológico, con recomendaciones específicas para mantener una actividad física adecuada.

Asimismo, mantener un equilibrio saludable del microbiota intestinal mediante una dieta rica en fibra, probióticos y prebióticos puede fortalecer la respuesta inmunológica. Identificar y tratar adecuadamente las infecciones recurrentes, así como reducir la exposición a toxinas ambientales, son componentes clave para mantener un sistema inmunológico robusto. La incorporación de suplementos específicos, como aceite de pescado y selenio, puede proporcionar un apoyo adicional. Adoptar un enfoque holístico que abarque estos diferentes aspectos del estilo de vida es fundamental para optimizar la salud inmunológica y fortalecer la capacidad del cuerpo para defenderse contra enfermedades e infecciones.

Tabla 1. Mecanismos implicados en la respuesta inmunológica del ser humano.

Factor	Mecanismo	Implicaciones y/o Valores Normales Recomendados	Referencias
Sueño	Horas de sueño (Estímulo endógeno de melatonina)	Regulador del sistema inmune	(Rico-Rosillo & Vega-Robledo, 2018)
	Proteína Nemuri	Regula la excitabilidad neuronal y promueve la consolidación del sueño, facilitando así la recuperación del sistema inmunológico.	(Toda et al., 2019)
	Carbohidratos	Aumentan la absorción de triptófano por el cerebro, donde se metaboliza en serotonina y melatonina, lo que sugiere que esto mejora el sueño.	(Benton et al., 2022)

Factor	Mecanismo	Implicaciones y/o Valores Normales Recomendados	Referencias
Alimentación	Melatonina (Suplemento nutricional)	Presentación: 0.5 mg y 10 mg Dosis recomendada depende de varios factores, como la edad, el propósito del uso y la sensibilidad individual. Insomnio: 1 mg a 5 mg, tomado aproximadamente una hora antes de acostarse.	(Savage et al., 2024)
	Vitamina C	Dosis diaria recomendada para adultos oscila entre 75 mg y 120 mg. Fortalecer el sistema inmunológico, algunas fuentes sugieren dosis más altas, con rangos que van desde 500 mg hasta 2000 mg al día.	(Bae & Kim, 2020)
	Vitamina D	Dosis diaria recomendada (DDR) de vitamina D para adultos oscila entre 600 UI (Unidades Internacionales) y 800 UI. Dosis más altas de vitamina D pueden tener efectos beneficiosos en el sistema inmunológico, entre 1000 UI y 4000 UI al día para fortalecer la función inmunológica.	(Bae & Kim, 2020)
	Zinc	● Bebés de 7 a 12 meses: 3 mg ● Niños de 1 a 3 años: 3 mg ● Niños de 4 a 8 años: 5 mg ● Niños de 9 a 13 años: 8 mg (varones) / 8 mg (mujeres) ● Adolescentes de 14 a 18 años: 11 mg (varones) / 9 mg (mujeres) ● Adultos de 19 años en adelante: 11 mg (varones) / 8 mg (mujeres) ● Mujeres embarazadas: 11 mg ● Mujeres lactantes: 12 mg	(Bae & Kim, 2020)
	Otros oligoelementos	El selenio, la vitamina A, E y $B_{12,}$ son algunas de las que forman parte de múltiples procesos enzimáticos y como cofactores. Sus valores normales y concentraciones dependen del peso edad, sexo, condición física, etc.	(Bae & Kim, 2020)

Factor	Mecanismo	Implicaciones y/o Valores Normales Recomendados	Referencias
	Probióticos	Microorganismos vivos que se encuentran en algunos alimentos fermentados, pueden influir positivamente en el sistema inmunológico a través de la regulación del microbiota intestinal y la producción de metabolitos beneficiosos, como los post- bióticos	Mazziotta et al. (2023). (López Bermejo et al., 2021)
	Aminoácidos proteicos	1. Glutamina: La concentración en el plasma sanguíneo humano es de aproximadamente 500-750 micromoles por litro (µmol/L). 2. Arginina: La concentración en el plasma sanguíneo humano es de alrededor de 50-100 µmol/L. 3. Cisteína: La concentración en el plasma sanguíneo humano es de aproximadamente 10-20 µmol/L. La cisteína también se encuentra en forma de glutatión, que tiene una concentración normal de alrededor de 1-10 mili moles por litro (mmol/L). 4. Lisina: La concentración en el plasma sanguíneo humano es de aproximadamente 100-200 µmol/L. Los niveles de lisina pueden variar según la ingesta dietética y las necesidades del organismo. 5. Metionina: La concentración en el plasma sanguíneo humano es de alrededor de 20-40 µmol/L..	López & Mohiuddin (2023)
Sexo	Hormonas sexuales	Los estrógenos pueden modular la respuesta inflamatoria y la actividad de las células dendríticas. La testosterona puede regular la producción de citoquinas y afectar la actividad de los linfocitos.	Hoffmann et al. (2023)
Edad	Inmunosenescencia	Cambios en la función y la composición del sistema inmunológico que incluyen una disminución en la producción de linfocitos T y B, así como una mayor actividad	(Brauning et al., 2022)

Factor	Mecanismo	Implicaciones y/o Valores Normales Recomendados	Referencias
		proinflamatoria y una menor capacidad para generar respuestas inmunológicas efectivas.	
Ejercicio físico	● Activación de células inmunológicas ● Regulación de la inflamación crónica ● Aumento de la circulación de células inmunológicas ● Aumento de la circulación de células inmunológicas ● Mejora de la respuesta de anticuerpos ● Reducción del estrés oxidativo	Realizar al menos 150 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada o 75 minutos de actividad aeróbica vigorosa por semana, además de ejercicios de fortalecimiento muscular dos veces por semana, según las pautas generales de actividad física.	(Scheffer & Latini, 2020)

3.3. Respuesta Inmunológica

La terapia celular se presenta como una herramienta prometedora en la lucha contra enfermedades graves (Tabla2). Las células CAR-T, células NK y células dendríticas son algunas de las herramientas destacadas en este campo, cada una desempeñando un papel único en la modulación de la respuesta inmunológica. La terapia con células CAR-T y las células NK son capaces de específicamente dirigirse y matar células malignas, mientras que la vacunación con células dendríticas busca potenciar las capacidades endógenas de presentación de antígenos (San Miguel & Prósper, 2019 ;Corral et al., 2020 ;Liechtenstein et al., 2015).

La terapia con células CAR-T implica la modificación genética ex vivo de las células T del paciente para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR), permitiéndoles identificar y atacar específicamente las células cancerosas (LLS,2021; Franceschi,2017). Este enfoque ofrece una respuesta inmunológica precisa y duradera contra el enfermedades graves. Por otro lado, las células NK, obtenidas ya sea de donantes o del propio paciente, se activan y amplifican in vitro antes de su infusión, lo que les permite circular por el organismo y atacar las células malignas de manera sistémica, Por último, las células dendríticas se utilizan para

activar y educar las células T del paciente contra antígenos tumorales específicos. Este método estimula una respuesta inmunológica enfocada y dirigida (Coutiño-Rodríguez, 2023;Bodduluru et al., 2015).

Las Tregs tienen la función de inhibir respuestas inmunes inapropiadas o excesivas, mediante diferentes mecanismos como la liberación de citocinas antiinflamatorias. Este tipo de terapia puede ser útil para regular respuestas inmunológicas exageradas, mejorando la tolerancia inmunológica (Chávez et al., 2017). Por otro lado, las células T citotóxicas son responsables de reconocer y eliminar células anormales o infectadas, como células tumorales. Utilizan la liberación de granzimas y perforinas para llevar a cabo su función. Esta terapia fortalece la capacidad del sistema inmunológico para combatir células cancerosas u otros patógenos (Wissinger, 2022).

Finalmente, las células T cooperadoras se encargan de reconocer los antígenos presentados por células presentadoras de antígenos y secretan citocinas que estimulan otras células del sistema inmunológico. Estas células coordinan respuestas inmunológicas adaptativas y son beneficiosas para combatir diversos patógenos, incluido el cáncer (Gil, 2022).

Tabla 2. Tipos de Terapias Celulares y su Impacto en la Respuesta Inmunológica.

Células	Función	Respuesta Inmunológica	Referencia
CAR-T	Modificación genética para expresar (CAR), permitiendo el reconocimiento y ataque a células específicas.	CAR-T aumentan la respuesta inmunológica al reconocer y destruir selectivamente las células, ofreciendo una defensa focalizada y persistente.	(LLS,2021; Franceschi,2017)
Células Natural Killer	Obtención, activación y amplificación en laboratorio antes de la infusión en el paciente. Circulan por el organismo, atacando células malignas.	NK, tras el tratamiento de acondicionamiento, intensifican la respuesta inmunológica, proporcionando una defensa focalizada y sistémica.	(Tang et al., 2020)

Células Dendríticas	Presentación de antígenos a células T del paciente, activándose y educándose para reconocer y atacar células específicas.	Células dendríticas estimulan una respuesta inmunológica específica, incrementando la capacidad de combatir la enfermedad de manera focalizada y dirigida. Existe vacunas personalizadas cargada con antígenos tumorales refuerza esta respuesta, ofreciendo un enfoque eficaz y personalizado.	(Liechtenstein et al., 2015) (Corral et al., 2020)
Células T reguladoras (Tregs):	Inhibir respuestas inapropiadas o excesivas. Utilizan distintos mecanismos para llevar a cabo su acción inmunosupresora, tales como la liberación de citocinas antiinflamatorias, por ejemplo, IL-10 y TGF-β, y la expresión de moléculas inhibidoras como CTLA-4, PD-1 y LAG-3.	Células T reguladoras con el objetivo de regular las respuestas inmunitarias exageradas que suelen presentarse en enfermedades autoinmunitarias o en reacciones de rechazo a trasplantes. Esta técnica permite reducir la actividad inmunológica contra los tejidos sanos, lo que a su vez disminuye la inflamación y mejora la tolerancia inmunológica.	(Chávez et al., 2017)
Células T citotóxicas (CTLs)	Las células T citotóxicas tienen la función de reconocer y eliminar células que se encuentren infectadas o con anomalías, como las células tumorales. Se utilizan estrategias que incluyen la liberación de compuestos como las granzimas y las perforinas, que permiten inducir la apoptosis en las células que	La terapia celular con células T citotóxicas tiene como objetivo fortalecer la capacidad del sistema inmunológico para combatir las células tumorales u otros agentes patógenos. Se puede lograr una eliminación más efectiva de la infección o el tumor maligno	(Adegboro et al., 2022) (Sun et al., 2023)

	son el objetivo de la acción de las células T.		
Células T cooperadoras (Th cells)	Poseen receptores específicos para reconocer antígenos presentados por células presentadoras de antígenos, como macrófagos o células B. Una vez que se activan, las células T helper secretan citocinas que estimulan la proliferación y el correcto funcionamiento de otras células del sistema inmunológico, como células T citotóxicas y células B productoras de anticuerpos.	Las células T cooperadoras para mejorar y coordinar la respuesta inmunológica adaptativa contra antígenos específicos. Estas células son beneficiosas para combatir infecciones virales, bacterianas y otros patógenos, ya que activan y dirigen la actividad de otras células inmunes. Son importantes en la memoria inmunológica a largo plazo para proteger contra futuras exposiciones al mismo antígeno.	(Gil, 2022)

4. Discusión

El análisis cualitativo de la literatura revela descubrimientos fundamentales que resaltan la importancia de diversos factores en la modulación de la respuesta inmunológica. Aspectos como el sueño, la alimentación, el ejercicio y las hormonas sexuales emergen como elementos cruciales que influyen significativamente en la robustez del sistema inmunológico.

Según los hallazgos de Da Luz-Scheffer & Latini (2020), la adopción de un estilo de vida integral puede desempeñar un papel fundamental en la preservación de un sistema inmunológico fuerte. Asimismo, Toda et al. (2019) respaldan esta idea al destacar los beneficios que ciertos elementos nutricionales y prácticas físicas pueden aportar al cuerpo, generando un impacto positivo en el sistema inmunológico.

Según Toda et al. (2019), es imperativo reconocer la trascendencia del sueño en la regulación del sistema inmune. La proteína Nemuri, desempeña un papel crucial en la consolidación del sueño y la recuperación inmunológica. Paralelamente, Benton et al. (2022) informa que la ingesta de carbohidratos antes de dormir puede mejorar la calidad del sueño al aumentar la producción de melatonina. Estos hallazgos subrayan la necesidad imperiosa de priorizar un sueño adecuado como componente integral de la salud inmunológica.

Por otra parte, Savage et al. (2024) y Bae & Kim (2020) resaltan que la alimentación emerge como un factor determinante en la función inmune. La suplementación con nutrientes específicos, tales como la melatonina, vitamina C, vitamina D y zinc, ha demostrado ser beneficiosa para fortalecer el sistema inmunológico. Adicionalmente, la incorporación de probióticos en la dieta determinado por Mazziotta et al. (2023) y López Bermejo et al., (2021), puede influir positivamente en la inmunidad a través de la regulación del microbiota intestinal, respaldados por investigaciones de Savage (2022) y Bae & Kim (2020), cuyos estudios subrayan la influencia directa de la alimentación y los suplementos nutricionales en la respuesta inmunológica. Siendo Benton et al. (2022) quienes, mediante su estudio, afirman la importancia de factores como las horas de sueño y la relación con ciertos nutrientes (proteínas Nemuri, carbohidratos, melatonina, vitamina C, vitamina D, zinc, entre otros). Es menester destacar el papel de las hormonas sexuales en la modulación de la respuesta inmune. Los estrógenos y la testosterona pueden afectar la producción de citoquinas y la actividad de las células inmunitarias según lo explicado Hoffmann et al (2023). este conocimiento podría tener implicaciones significativas en el desarrollo de terapias inmunológicas específicas según el sexo, abriendo nuevas vías para la medicina personalizada. Por otro lado para Brauning et al. (2022), señala que la edad juega un papel crucial en la función inmune, con la inmunosenescencia conduciendo a una disminución en la producción de linfocitos T y B, y una mayor actividad proinflamatoria.

Sin embargo, el ejercicio físico se presenta como una herramienta poderosa para fortalecer el sistema inmunológico. Para Scheffer & Latini (2020), la actividad física regular puede activar células inmunitarias, regular la inflamación crónica y mejorar la respuesta de anticuerpos. De igual manera, respaldando la relación entre el ejercicio, el sueño y la respuesta del sistema inmunológico, quienes señalan que el ejercicio moderado puede aumentar la producción de ciertas citoquinas y células inmunológicas.

En lo que respecta a las terapias celulares avanzadas, estas ofrecen perspectivas prometedoras en el tratamiento de enfermedades graves. Las células CAR-T, por ejemplo, representan un avance significativo en la inmunoterapia, permitiendo una respuesta inmunológica precisa y duradera contra células específicas (LLS, 2021; Franceschi, 2017). Por su parte, las células NK y las células dendríticas según Tang et al. (2020), Liechtenstein et al. (2015) y Corral et al. (2020), ofrecen enfoques complementarios para potenciar la respuesta inmune.

Asimismo, las células T reguladoras (Tregs) presentan un potencial terapéutico significativo en el control de respuestas inmunes exageradas, como en enfermedades autoinmunes (Chávez et al., 2017). Por otro lado, las células T citotóxicas y las células T cooperadoras desempeñan roles cruciales en la eliminación de células anormales y la coordinación de respuestas inmunes adaptativas, respectivamente (Adegboro et al., 2022; Sun et al., 2023; Gil, 2022).

Chávez et al. (2017) y Wissinger (2022), afirman que la capacidad de estas células para inhibir respuestas inmunológicas es relevante en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, convirtiéndolas en un enfoque terapéutico valioso que busca regular respuestas inmunológicas exageradas y mejorar la tolerancia inmunológica. Siendo Gil (2022) quien confirma lo anunciado, señalando que estas estrategias se enfocan en fortalecer la capacidad del sistema inmunológico y ofrecen una respuesta inmunológica dirigida y específica, lo que las convierte en una opción prometedora en la lucha contra diversas enfermedades.

Es importante señalar que la aplicación del método PRISMA 2020 ha sido fundamental para garantizar la rigurosidad y transparencia de esta revisión sistemática. Este enfoque metodológico ha permitido una evaluación exhaustiva del sesgo en la publicación y ha facilitado la descripción de los métodos para abordar el riesgo vinculado a resultados faltantes. Además, ha proporcionado un marco sólido para evaluar la certeza de la evidencia y presentar los resultados de manera sistemática y coherente (Page et al., 2021).

5. Conclusión

Mantener un sistema inmunológico saludable requiere un enfoque integral que incluya un sueño adecuado, una alimentación equilibrada, ejercicio físico regular y el equilibrio de niveles hormonales. La ingesta adecuada de nutrientes esenciales como melatonina, vitaminas C, D y E, zinc, probióticos y aminoácidos esenciales es fundamental para fortalecer el sistema inmunológico y regular la respuesta inflamatoria. Además, factores como la edad y el género impactan significativamente en la función inmunológica, afectando tanto la inmunosenescencia como la influencia hormonal en la respuesta inmune. Las terapias celulares emergentes, como las células CAR-T, células NK y células dendríticas, representan avances innovadores en la modulación de la respuesta inmunológica y el tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer y los trastornos autoinmunes. Por último, las células T reguladoras (Tregs) y las células T citotóxicas (CTLs) desempeñan papeles complementarios esenciales en la regulación de la respuesta inmunológica, controlando respuestas exageradas y eliminando células anormales. Este enfoque multifacético destaca la importancia de considerar tanto los factores biológicos y nutricionales como las innovaciones terapéuticas en el mantenimiento y optimización de la salud inmunológica.

Contribución de los Autores: "Conceptualización, L.V.; metodología, L.V.; validación / análisis formal, L.V y M.T.; curadoría de data, L.V.; escritura—preparación del borrador o draft original, L.V y M.T; escritura—revisión y edición, L.V y M.T.; visualización final, L.V y M.T.; supervisión, M.T.; administración y gestión de proyecto, M.T. "Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión final del manuscrito".

Financiamiento/Fondos: Esta investigación no recibió financiación externa.

Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

6. Referencias citadas

Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). ELSEVIER.

Adegboro, B., Kolawole, O. M., Lawani, O., Folahan, F., & Seriki, A. A. (2022). A review of the roles of Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules in infections. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology*, *23*(2), 120–130.

https://doi.org/10.4314/ajcem.v23i2.2

Ahmad, S. R. (2020). Probiotic Potential of Lactic Acid to Improve Immunity during COVID-19 Pandemic (A mini Review). *Indian Journal of Pure & Applied Biosciences*, *8*(5), 66–72. https://doi.org/10.18782/2582-2845.8346

Anaya, J. M., Shoenfeld, Y., Villarraga, A. R., Levy, R. A., & Cervera, R. (2013). *Autoinmmunity* (El Rosario University Press, Ed.; 1st ed.).

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459447/pdf/Bookshelf_NBK459447.pdf

Bae, M., & Kim, H. (2020). The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules*, *25*(22), 5346. https://doi.org/10.3390/molecules25225346

Benton, D., Bloxham, A., Gaylor, C., Brennan, A., & Young, H. A. (2022). Carbohydrate and sleep: An evaluation of putative mechanisms. *Frontiers in Nutrition*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnut.2022.933898

Bodduluru, L. N., Kasala, E. R., Madhana, R. M. R., & Sriram, C. S. (2015). Natural killer cells: The journey from puzzles in biology to treatment of cancer. In *Cancer Letters* (Vol. 357, Issue 2, pp. 454–467). Elsevier Ireland Ltd. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.12.020

Bodke, H., & Jogdand, S. (2022). Role of Probiotics in Human Health. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.31313

Bondy, S. C., & Campbell, A. (2020). Melatonin and Regulation of Immune Function: Impact on Numerous Diseases. *Current Aging Science*, *13*(2), 92–101.

https://doi.org/10.2174/1874609813666200711153223

Brauning, A., Rae, M., Zhu, G., Fulton, E., Admasu, T. D., Stolzing, A., & Sharma, A. (2022). Aging of the Immune System: Focus on Natural Killer Cells Phenotype and Functions. *Cells*, *11*(6). https://doi.org/10.3390/cells11061017

Calder, P. C., Carr, A. C., Gombart, A. F., & Eggersdorfer, M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, *12*(4). https://doi.org/10.3390/nu12041181

Cano Romero, F. L. (2019). *Linfocitos T cooperadores foliculares circulantes en trasplante renal* [Universidad Complutense de Madrid]. file:///C:/Users/danie/Downloads/T41582.pdf

Casanova, J. L., & Abel, L. (2018). Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy. *Seminars in Immunology*, *36*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.008

Chávez, F., Rojas-Lemusb, M., Van der Goesb, T., & Tenorio, E. (2017). Células T reguladoras tímicas: su origen, función ne importancia en la salud y la enfermedad. *Revista de La Facultad de Medicina de La UNAM*.

Chávez Sánchez, F. R., Rojas-Lemus, M., Fortoul van der Goes, T. I., & Tenorio Zumárraga, E. P. (2017). Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. *Rev. Fac. Med. (Méx.)*, *60*(5). https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v60n5/2448-4865-facmed-60-05-36.pdf

Cioni, B., Zaalberg, A., van Beijnum, J. R., Melis, M. H. M., van Burgsteden, J., Muraro, M. J., Hooijberg, E., Peters, D., Hofland, I., Lubeck, Y., de Jong, J., Sanders, J., Vivié, J., van der Poel, H. G., de Boer, J. P., Griffioen, A. W., Zwart, W., & Bergman, A. M. (2020). Androgen receptor signalling in macrophages promotes TREM-1-mediated prostate cancer cell line migration and invasion. *Nature Communications*, *11*(1). https://doi.org/10.1038/s41467-020-18313-y

Corral, M., Fernández, L., & Pérez-Martínez, A. (2020). Más allá de las células CAR-T, inmunoterapia con linfocitos natural killer. *Medicina Clínica*, *154*.

Coutiño-Rodríguez, E. M. D. R. (2023). Sistema inmune innato e infección por SARS-CoV-2. Revisión sistemática. *Revista Alergia Mexico (Tecamachalco, Puebla, Mexico: 1993)*, *70*(4), 129–145. https://doi.org/10.29262/ram.v70i3.1200

De La Guardia Peña, M. (2019). Enfermedades del timo por exceso y por defecto. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.*, *35*(3). http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v35n3/1561-2996-hih-35-03-e963.pdf

Fang, L. Y., Izumi, K., Lai, K. P., Liang, L., Li, L., Miyamoto, H., Lin, W. J., & Chang, C. (2013). Infiltrating macrophages promote prostate tumorigenesis via modulating androgen receptor-mediated CCL4-STAT3 signaling. *Cancer Research*, *73*(18), 5633–5646. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-3228

Franceschi, J. L. (2017). Terapia celular con linfocitos CAR-T: una droga viviente. *Revista Médica de Panamá - ISSN 2412-642X*. https://doi.org/10.37980/im.journal.rmdp.2017461

Franco Lacato, A. O. (2023). Actividad física y su relación con el sistema inmune. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, *42*. http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v42/1561-3011-ibi-42-e1158.pdf

Galceran, J., Ameijide, A., Carulla, M., Mateos, A., Quirós, J. R., Rojas, D., Alemán, A., Torrella, A., Chico, M., Vicente, M., Díaz, J. M., Larrañaga, N., Marcos-Gragera, R., Sánchez, M. J., Perucha, J., Franch, P., Navarro, C., Ardanaz, E., Bigorra, J., … Pardo, E. (2017). Cancer incidence in Spain, 2015. *Clinical and Translational Oncology*, *19*(7), 799–825. https://doi.org/10.1007/s12094-016-1607-9

Gil, J. (2022). Células T cooperadoras foliculares. *BiteSized Immunology: Células*.

González Naranjo, J. E. (2021). Sueño y respuesta inmune en el contexto de la pandemia por la COVID-19. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, *58*. http://scielo.sld.cu/pdf/hie/v58/1561-3003-hie-58-e297.pdf

Gutiérrez, S., Svahn, S. L., & Johansson, M. E. (2019). Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(20). https://doi.org/10.3390/ijms20205028

Hoffmann, J. P., Liu, J. A., Seddu, K., & Klein, S. L. (2023). Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity*, *56*(11), 2472–2491. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.008

Liechtenstein, M., Blanco-Luquín, I., Zudaire, M. I., Kochan, G., & Escors, D. (2015). inmunoterapia genética con células dendríticas para el tratamiento del cáncer Dendritic cells in cancer immunotherapy. *An. Sist. Sanit. Navar*, *38*(2), 279–287. https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v38n2/revision1.pdf

LLS. (2020). *Inmuniterapia*.

https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS9S_SP_Immunotherapy2020.pdf

López Bermejo, L. M., Aparicio, A., Kohem, V. L., López-Sobaler, A. M., & Ortega, R. M. (2021). Nutrición Hospitalaria. *Nutr Hosp*, *38*, 17–22. https://doi.org/10.20960/nh.3791

López, L. (2018). *Influencia de la alimentación en el correcto funcionamiento del sistema inmune* [Universidad De Sevilla]. https://hdl.handle.net/11441/82025

López-Flores, M. F., Rovirosa-Hernández, M. de Jesús, & Calderón-Garcidueñas, A. L. (2023). Sistema inmunológico vs. parásitos. *Pregones De Ciencia*, *1*(1), 10–15. https://doi.org/10.25009/pc.v1i1.23

Marcial Velasteguí, P. (2023). *El estrés impacto en la salud* (1st ed.). Universidad Espíritu Santo. https://uees.edu.ec/descargas/libros/2023/estres-impacto-salud.pdf

Mauro-Martín, I. S., & Garicano-Vilar, E. (2015). Papel de la vitamina C y los β-glucanos sobre el sistema inmunitario: Revisión. In *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética* (Vol. 19, Issue 4, pp. 238–245). Asociación Española de Dietistas-Nutricionistas. https://doi.org/10.14306/renhyd.19.4.173

Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, *12*(1), 184. https://doi.org/10.3390/cells12010184

Naranjo-Vela, T. K., & Rosero-Freire, D. A. (2023). Inmunoterapia en el cáncer. *Revista Peruana de Ciencias de La Salud*, *5*(3). https://doi.org/10.37711/rpcs.2023.5.3.420

Nuñez Maisincho, J. C., & Vera Neira, D. A. (2017). *Prevalencia de enfermedades autoinmunes atendidas en el Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor durante el periodo 2014 al2016* [Universidad Católica de Santiago de Guayaquil]. http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/9374/1/T-UCSG-PRE-MED-643.pdf

Palmezano-Díaz, J. M., Figueroa-Pineda, C. L., Rodríguez-Amaya, R. M., & Plazas-Rey, L. K. (2018). Prevalence and characterization of autoimmune diseases in patients older than 13 years in a hospital of Colombia. *Medicina Interna de Mexico*, *34*(4), 522–535. https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1871

Pifarre, P. (2022). La piel inmune. *EIMEC Scientific*, *1*(1). https://www.eimecscientific.com/wp-content/uploads/2022/02/EIMECSCIENTIFIC-Vol1-Issue1-La-piel-inmune.pdf

Puig, L., Ruiz de Morales, J. G., Dauden, E., Andreu, J. L., Cervera, R., Adan, A., Marsal, S., Escobar, C., Honojsa, J., Palau, J., Arraiza, A., Casado, P., Codesio, M., Pascual, C., Saldaña, R., & Gil, A. (2019). La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (unid) en España. *Asistencia Sanitaria. Dirección General. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. España*, *93*(2), 25–26. https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v93/1135-5727-resp-93-e201903013.pdf

Punia, H., Tokas, J., Malik, A., Sangwan, S., Baloda, S., Singh, N., Singh, S., Bhuker, A., Singh, P., Yashveer, S., Agarwal, S., & Mor, V. S. (2020). Identification and detection of bioactive peptides in milk and dairy products: Remarks about agro-foods. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 15). MDPI AG. https://doi.org/10.3390/molecules25153328

Reyes Sebastián, J., González konStanza, B., Rodríguez Contanza, Navarrete-Muñoz, C., Salazar, A. P., Villagra, A., Caglevic, C., & Hepp, M. (2020). Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev Med Chile*, *148*, 970–982. https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v148n7/0717-6163-rmc-148-07-0970.pdf

Rico-Rosillo, M. G., & Vega-Robledo, G. B. (2018). Sleep and immune system. *Revista Alergia Mexico*, *65*(2), 160–170. https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.359

Rizzo, Alaniz, L., & Mazzolini, G. (2016). Vacunas terapéuticas antitumorales basadas en células dendríticas. *Medicina (B. Aires)*, *76*, 307–314. http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v76n5/v76n5a09.pdf

Romero Cabrera, A. J., & Amores Hernández, L. (2016). El envejecimiento oxidativo inflamatorio: una nueva teoría con implicaciones prácticas. *Medisur*, *14*(5). http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v14n5/ms17514.pdf

San Miguel, J., & Prósper, F. (2019). CAR-T cells: un nuevo horizonte contra el cáncer. *Avances Clínicos*. file:///C:/Users/danie/Downloads/04-07-cart-cells.pdf

Savage, R., Zafar N, Yohannan, S., & Miller, JMM. (2024). Melatonin. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK30521244/

Scheffer, D. da L., & Latini, A. (2020). Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1866*(10). https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823

Singh, D. N., Bohra, J. S., Dubey, T. P., Shivahre, P. R., Singh, R. K., Singh, T., & Jaiswal, D. K. (2023). Common foods for boosting human immunity: A review. *Food Science and Nutrition*, *11*(11), 6761–6774. https://doi.org/10.1002/fsn3.3628

Soldati, L., Di Renzo, L., Jirillo, E., Ascierto, P. A., Marincola, F. M., & De Lorenzo, A. (2018). The influence of diet on anti-cancer immune responsiveness. *Journal of Translational Medicine*, *16*(1). https://doi.org/10.1186/s12967-018-1448-0

Sun, L., Su, Y., Jiao, A., Wang, X., & Zhang, B. (2023). T cells in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *8*(1). https://doi.org/10.1038/s41392-023-01471-y

Sylvia Torres Odio, L., & Zuzet Martínez Córdova, C. (2011). Factores genéticos, inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad Genetic, immunologic and environmental factors associated with autoimmunity. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, *30*(4), 501–510. http://scielo.sld.cu

Szydłowska, A., & Sionek, B. (2022). Probiotics and Postbiotics as the Functional Food Components Affecting the Immune Response. *Microorganismos*, *11*(1), 104. https://doi.org/10.3390/microorganisms11010104

Tang, M., Gao, S., Zhang, L., Liu, B., Li, J., Wang, Z., & Zhang, W. (2020). Docetaxel suppresses immunotherapy efficacy of natural killer cells toward castration-resistant prostate cancer cells via altering androgen receptor-lectin-like transcript 1 signals. *Prostate*, *80*(10), 742–752. https://doi.org/10.1002/pros.23988

Toda, H., Williams, J. A., Gulledge, M., & Sehgal, A. (2019). A sleep-inducing gene, nemuri, links sleep and immune function in Drosophila. *Science*, *363*(6426), 509–515. www.sciencemag.org/content/363/6426/509/suppl/DC1

Villagran Orellana, M., Martínez Sanguinetti, M. A., Díaz, F., Petermann-Rocha, F., & Celis-Morales, C. (2020). Nutrientes, alimentación y actividad física como potenciadores del sistema

inmune en tiempos de COVID-19. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, *45*(4). https://doi.org/10.11565/arsmed.v45i4.1732

Wilhelmson, A. S., Lantero Rodriguez, M., Johansson, I., Svedlund Eriksson, E., Stubelius, A., Lindgren, S., Fagman, J. B., Fink, P. J., Carlsten, H., Ekwall, O., & Tivesten, Å. (2020). Androgen Receptors in Epithelial Cells Regulate Thymopoiesis and Recent Thymic Emigrants in Male Mice. *Frontiers in Immunology*, *11*. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01342

Wissinger, E. (2022). *CD8+ T Cells*. Immunology. https://www.immunology.org/sites/default/files/2022-07/CD8%20T%20cells.pdf