



LOS INMUNOMODULADORES, SUS CARACTERÍSTICAS Y APLICACIONES

Autores: Diana Esperanza Monet Alvarez ¹, Abel de Jesús Verdecia Alba ², Dra. Isabel Marten Powell ³, Dra. Julia Tamara Álvarez Cortes ⁴

¹Estudiante de tercer año de medicina alumna ayudante de inmunología

²Estudiantes de sexto año de medicina. Interno Vertical de inmunología.

³Especialista de II Grado en Inmunología. Profesora auxiliar.

⁴Esp. II Grado en MGI, MsC Economía de la Salud y Atención Integral al Niño, Profesora e Investigadora Auxiliar

Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad de Medicina N° 1.
Departamento de Inmunología.

RESUMEN

Introducción: Existen enfermedades inmunológicas cuyo tratamiento se basa en el uso de fármacos y agentes inmunomoduladores, capaces de aumentar o de suprimir las respuestas del sistema inmune alterado o deficiente. **Objetivo:** profundizar en las características de las sustancias inmunomoduladoras así como en sus diversas aplicaciones. **Método:** se realizó una revisión documental donde se consultaron alrededor de 40 bibliografías disponibles en las bases de datos médicas a través de Infomed e Internet (LILACS, Scielo, Ebsco, MedLine, Elsevier, entre otras). **Desarrollo:** Los fármacos inmunomoduladores no son más que sustancias biológicas o no biológicas que influyen directamente sobre una función inmune específica, o indirectamente, al modificar uno o más de los componentes del sistema inmune. Algunos se utilizan en la prevención y tratamiento del rechazo de trasplantes, donde el sistema inmune reacciona frente a la agresión causada por los antígenos extraños del trasplante. **Conclusiones:** Las sustancias inmunomoduladoras resultan útiles frente a infecciones virales y bacterianas, además del cáncer y otras patologías. Su acción, puede lograr estimular o suprimir la respuesta inmune sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Muchas de estas sustancias –como el Interferón alfa 2B y la Biomodulina–T– están siendo utilizadas actualmente frente a la COVID-19, con resultados favorables demostrados.

Palabras clave. Inmunomoduladores, fármacos inmunosupresores, fármacos inmunoestimuladores, inmunoestimulación, inmunosupresión, inmunomodulación, moduladores de la respuesta inmune.

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune es el sistema de defensa corporal involucrado en la protección contra microorganismos patógenos y neoplasias. Posee la capacidad de generar gran variedad de células y moléculas capacitadas para el reconocimiento y eliminación de diversos agentes patógenos que actúan juntas en una red dinámica, cuya complejidad asemeja la del sistema nervioso.¹

Funcionalmente, la respuesta inmune puede ser dividida en dos actividades secuenciales relacionadas: el reconocimiento de lo extraño, y su reacción y consecuencia. El reconocimiento inmunológico está dado por la especificidad, y es capaz de reconocer ligeras diferencias químicas que distinguen a un patógeno de otro, así como discriminar entre moléculas extrañas y componentes propios. Una vez que ha reconocido al organismo extraño, el sistema inmune desarrolla una respuesta apropiada –respuesta efectora– para eliminar o neutralizar al organismo. Los linfocitos son las células centrales de este sistema, responsables de la inmunidad adquirida y los atributos de diversidad, especificidad, memoria y reconocimiento de lo propio y no propio, característicos de la respuesta inmune. Los otros tipos de leucocitos sanguíneos juegan papeles importantes fagocitando y destruyendo microorganismos, presentando antígenos y secretando citosinas.¹

El ser humano está en constante batalla contra una variedad de microorganismos (bacterias, virus, hongos y otros parásitos), causantes de diversas enfermedades infecciosas que se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública, tanto para países desarrollados como en vías de desarrollo.² Entre los logros más grandes de la medicina moderna destaca el desarrollo de antimicrobianos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, el problema de la resistencia es un inconveniente grave que ha vuelto menos efectivos los diversos esquemas de tratamiento con antimicrobianos. Debido a que la búsqueda de agentes quimioterapéuticos seguros y efectivos ha sido entorpecida por la resistencia antimicrobiana y el riesgo de toxicidad, existe una necesidad de entender cómo el sistema inmune puede ser manipulado para controlar las infecciones, lo que ha dado como resultado una diversa colección de posibles agentes inmunomoduladores.²

Las sustancias inmunomoduladoras tienen la capacidad de modular la respuesta inmune, ya sea estimulándola o suprimiéndola. Desde el punto de vista terapéutico, esta capacidad de modulación tiene un potencial amplio como terapia adyuvante en enfermedades neoplásicas, alérgicas y por inmunodeficiencia. En las enfermedades infecciosas, el creciente problema de la resistencia a los agentes antibióticos y quimioterapéuticos, hace aún más patente el impacto benéfico que puede tener la modulación de la respuesta inmune en la resolución de la enfermedad.¹

Los inmunomoduladores actúan a diferentes niveles del sistema inmune, al inhibir o intensificar selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune, tales como: linfocitos, macrófagos, neutrófilos, células asesinas (NK) y citotóxicas (CTL), o producir mediadores solubles como las citoquinas.³

Por todo lo anteriormente planteado los autores de este trabajo se plantean la siguiente **interrogante científica**: ¿Cuáles son las características y las diversas aplicaciones de las sustancias inmunomoduladoras? Por lo que propone como objetivo **objetivo**: profundizar en las características de las sustancias inmunomoduladoras así como en sus diversas aplicaciones.

MÉTODO

Se realizó una revisión documental donde se consultaron alrededor de 40 bibliografías – artículos originales, libros, tesis, monografías, entre otros– disponibles en las bases de datos médicas disponibles a través de Infomed e Internet, tales como LILACS, Scielo, Ebscohost, MedLine, Elsevier, entre otras. Se utilizaron los métodos analítico-sintético e inductivo-deductivo para resumir la compilación de documentos analizados y, de esta forma, arribar a conclusiones.

DESARROLLO

1. INMUNOMODULADORES

También conocidos como moduladores del sistema inmunitario, no son más que sustancias que estimulan o deprimen el sistema inmunitario, y pueden ayudar al cuerpo a combatir el cáncer, las infecciones u otras enfermedades. Algunos pueden estar presentes de forma natural en el organismo humano y otros provienen de fuentes diversas como microorganismos, o plantas.⁴

Los inmunomoduladores específicos, como los anticuerpos monoclonales, las citosinas y las vacunas, afectan partes específicas del sistema inmunitario, mientras que los inespecíficos, como el BCG y el levamisol, afectan todo el sistema inmunitario.⁵ Algunos inmunomoduladores incluyen corticoesteroides, agentes citotóxicos, e inmunoglobulinas, entre otros.

Pese a los enormes avances en la obtención de inmunomoduladores selectivos y específicos, la principal limitación de su uso clínico reside en la complejidad del sistema inmune, que hace prácticamente imposible modular un componente aislado de esta red sin perturbar la homeostasis de todo el sistema.⁶

1.1 Usos de los inmunomoduladores

Las aplicaciones terapéuticas son múltiples y diversas. Se usan principalmente en trasplantes y tratamiento de enfermedades infecciosas, inflamatorias y autoinmunitarias, así como también en otras como el cáncer y el VIH.

Existen numerosas publicaciones científicas en diferentes revistas nacionales e internacionales que evidencian el resultado del uso de inmunomoduladores en enfermedades autoinmunes, trasplantes de órganos, desnutrición, enfermedad inflamatoria intestinal y en enfermedades infecciosas, principalmente de origen microbiano.^{1,3,7-9}

1.2 Inmunomoduladores de acción inespecífica:

Son agentes que logran estimular o suprimir la respuesta inmune, sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Se dividen en 3 tipos, según su acción:

1. Los que actúan sobre el sistema inmune normal (tipo I)
2. Los que lo hacen sobre el sistema inmune inmunodeprimido (tipo II)
3. Los que actúan sobre el sistema inmune funcionalmente normal e inmunodeprimido (tipo III).

1.3 Inmunomoduladores de acción específica:

Ejercen su acción sobre células del sistema inmune, atribuible a la presencia de un antígeno o inmunógeno dado, por lo que hay especificidad selectiva en la acción de estas células para

producir una respuesta inmune. La inmunomodulación es selectiva cuando hay estimulación y su resultado significa una inmunorreacción hacia un antígeno o varios, como es el caso de los adyuvantes inmunológicos o las vacunas terapéuticas.⁷

2. PRINCIPALES INMUNOMODULADORES

Aunque la experiencia con inmunomoduladores en estudios clínicos controlados es aún limitada, algunos de estos agentes constituyen las modalidades terapéuticas de elección en ciertas patologías, habiendo sido aprobados para su uso clínico. Algunos de estos agentes, originalmente de origen biológico, están actualmente disponibles en cantidades ilimitadas, y en formas extraordinariamente puras gracias a las tecnologías de DNA recombinante, de hibridomas y de clonación celular.⁸

1.4 Antiproliferativos

En este grupo se encuentran los agentes alquilantes y los inhibidores del metabolismo de las purinas y pirimidinas (**Metotrexato, Azatioprina**), incluidos varios nuevos inhibidores de la biosíntesis de nucleótidos.

1.5 Antagonistas de las Inmunofilinas

Ciclosporina A. Es un derivado de origen fúngico, descubierto en 1976, que actúa selectivamente frente a linfocitos T activados. Se une a receptores intracitoplasmáticos (ciclofilinas A, B, C y D de la familia de las inmunofilinas) formando un complejo que inhibe la acción de la fosfatasa 2B o calcineurina, el cual conduce a un bloqueo de la transcripción, calcio dependiente, del gen de IL-2 y de otras citoquinas como IL-3, IL-4 e interferón gamma (IFN- γ). Este fármaco actúa exclusivamente sobre los linfocitos activados, principalmente sobre los linfocitos T CD4. No tiene efectos adversos sobre la hematopoyesis y no modifica la población de linfocitos T de memoria. Su acción inmunosupresora es rápidamente reversible después de suspender la terapia. Por su gran potencia inmunosupresora y su relativa mayor selectividad de acción este agente farmacológico ha revolucionado la era de los trasplantes, mejorando muy significativamente la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. También se utiliza en formas severas de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Entre sus efectos secundarios se pueden mencionar: nefrotoxicidad, con hipertensión arterial secundaria, hipertrofia gingival, hipertrichosis, parestesias distales, síndromes del tipo hemolíticourémico, y raramente, hepatitis con patrón colestásico.⁹

1.6 Glucocorticoides

Constituyen uno de los grupos de drogas más importantes en el tratamiento de enfermedades mediadas inmunológicamente. Son, además, los más potentes antiinflamatorios conocidos. Estos fármacos son capaces de unirse a receptores intracitoplasmáticos y son traslocados al núcleo celular, donde el complejo se fija a secuencias reguladoras específicas, los elementos de respuesta a glucocorticoides, modulando positiva o negativamente la transcripción de ciertos genes, en particular, genes que codifican para citoquinas. También tienen efectos sobre la traducción del RNA, la síntesis y la secreción de citoquinas (IL-2 e IFN- γ)

In vivo, los glucocorticoides inhiben el acceso de los leucocitos a focos inflamatorios. A dosis altas, inducen una leucocitosis por movilización del "pool" marginal y una linfopenia que afecta principalmente a linfocitos T CD4, por redistribución de éstos. Por tanto, su mayor efecto es sobre la inmunidad celular. Su acción antiinflamatoria se explica, principalmente, por los efectos que poseen sobre macrófagos y neutrófilos. Ellos inhiben la síntesis de IL-1, IL-6 y en menor grado, de TNF. También disminuyen la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos, y

la actividad de la fosfolipasa A2, además de inhibir la cicloxigenasa de los macrófagos. Inhiben la óxido nítrico sintetasa y la producción del vasodilatador local, óxido nítrico (NO). También son inhibidores de proteasas: colagenasa, elastasa y activador del plasminógeno y de la producción de derivados del NO. Actúan sobre las células endoteliales e inhiben la permeabilidad vascular inhibiendo la expresión de los genes MHC de clase II y de las moléculas de adhesión ELAM-1 e ICAM-1. En el hombre, sólo los timocitos y los linfocitos T activados son susceptibles a la lisis por apoptosis.

Los corticoides de síntesis más utilizados como inmunosupresores son la prednisona y la metilprednisolona. Los efectos secundarios son múltiples: síndrome Cushingoide, hipertensión arterial, osteoporosis, cataratas, diabetes, alteración del crecimiento, acné, defectos de cicatrización, entre otros⁹

2.4. Agentes biológicos

Globulinas antitimocitos o antilinfocitos. Se obtienen inmunizando conejos o caballos con estas células de origen humano y se utilizan, principalmente, en la prevención y tratamiento de los rechazos de trasplante.

Inmunoglobulinas intravenosas: Se utilizan inmunoglobulinas intravenosas como terapia de reemplazo en pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos y también en algunas inmunodeficiencias secundarias con déficit de inmunoglobulinas.

Anticuerpos monoclonales. Producidos por un solo clon de células B, son monoespecíficos y homogéneos. Los anticuerpos monoclonales se utilizan como agentes terapéuticos principalmente en el tratamiento del rechazo agudo de alotrasplantes, in vitro en la eliminación de células de la médula ósea, como agentes anti-tumorales y en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias crónicas.

2.5. Citoquinas

Interferones (IFN). Comprenden una familia de proteínas (glicoproteínas en el estado natural y proteínas no glicosiladas producidas por tecnología de DNA recombinante) clasificadas como alfa, beta y gamma. El IFN- α es producido por los leucocitos polinucleares, el IFN- β por los fibroblastos, y el IFN- γ por los linfocitos T. Además de sus conocidas propiedades antivirales, los interferones tienen efectos antiproliferativos contra células tumorales, y efectos específicos sobre las funciones inmunológicas.

Interleuquina-2. Esta citoquina producida por los linfocitos T activados, facilita y permite la expansión clonal de estas células. Además, estimula la producción de células NK, células killer activadas con linfoquinas (células LAK), y de linfocitos B. Estimula la actividad NK directamente y quizás también indirectamente estimulando la producción de IFN- γ . Puede también estimular a los linfocitos T a producir otras linfoquinas activadoras de los linfocitos B.

2.6. Trasplante de médula ósea

El objetivo del trasplante de médula ósea es el reemplazo de las células defectuosas o ausentes del receptor con células inmunocompetentes normales, capaces de autorreplicarse. La médula ósea normal contiene células pluripotenciales que pueden dar origen a eritrocitos, granulocitos, células de la línea monocito-macrofágica, megacariocitos, y células T y B inmunocompetentes. Constituye, actualmente, la única forma de terapia adecuada para

pacientes con inmunodeficiencias severas, celulares y combinadas. En trasplantes HLA- idénticos la sobrevida es de un 80%, con evidencias de injerto exitoso de células T y células pluripotenciales del donante. En trasplantes HLA-haplo idénticos, aproximadamente el 54% de los pacientes sobrevive.⁹

2.7. Células autólogas modificadas

Son linfocitos T y células NK activadas por incubación con IL-2, a las que se denomina células LAK. Método descrito en 1980, extensamente estudiado en una variedad de tumores metastásicos y en la actualidad se evalúan varias modificaciones del método original: células LAK alogénicas, infusión arterial directa de células LAK y de IL-2 en los órganos afectados, células infiltrantes del tumor activadas (células TIL), etc.

2.8. Isoprinosine

Isoprinosine es un complejo que contiene inosina y paracetaminobenzoato de dimetilamino-2-propanol. Gracias a su componente inosina, este fármaco estimula a los linfocitos T lo que puede ser verificado por un aumento de la respuesta de estas células a los mitógenos. Además de este efecto sobre los linfocitos T, parece aumentar su número, así como el número y función de las células NK. También aumenta la función de los linfocitos B activados por el Ag.

Isoprinosine estimula la síntesis de RNA en linfocitos activados, a través de la activación de la vía "salvaje" de las purinas. Muchas infecciones virales frecuentemente disminuyen la inmunidad celular en forma transitoria; en muchos casos, esta forma de inmunosupresión puede corregirse con el uso de isoprinosine.⁹

3. DIFERENTES TIPOS DE INMUNOMODULADORES Y SU ACCIÓN TERAPÉUTICA:

- Bacilo de Calmette-Guering (BCG). Tiene acciones específicas e inespecíficas; activa macrófagos, células T y la producción de interleuquina 2 (IL-2). Se aplica en la vacuna terapéutica contra el cáncer de vejiga, ovario, colon y melanomas.⁵
- Levamisol. Actúa de forma inespecífica; es capaz de restaurar la respuesta inmune humoral y celular. Se indica fundamentalmente en casos de inmunodeficiencias producidas por helmintos y protozoos.^{5,6}
- Dipéptido murámico (MDP). Su modo de acción puede ser específico e inespecífico. Estimula la respuesta inmune (humoral y celular) con acciones antitumorales y se prescribe a pacientes afectados por cáncer e infecciones bacterianas.
- Glucanos (hongos) y polisacáridos de algas. Su acción puede ser inespecífica y específica. Estimulan la respuesta inmune humoral y celular, así como las células del sistema reticuloendotelial. Los polisacáridos de algas se han usado experimentalmente en aplicaciones para la terapia tumoral en oncogénesis virales y metástasis.
- Hormonas tímicas, limosina y timopoyetina. Su acción es inespecífica, pero permiten la diferenciación y maduración de linfocitos T y estimulan la inmunidad celular. Son efectivas en la terapia de inmunodeficiencias de células T.
- Proteínas del complemento (globulinas). Pueden actuar por vías específica e inespecífica y, fundamentalmente, activan la respuesta humoral. Se usan para tratar hipogammaglobulinemias y anemias.¹⁰
- La Biomodulina T (BM T) es un medicamento natural compuesto por hormonas del timo de naturaleza polipeptídica, obtenido por un procedimiento original, que tiene un efecto inmunomodulador, caracterizado por la inducción de la diferenciación de linfocitos T y carece de toxicidad, no produce alteraciones en los órganos y tejidos ni interferencia negativa en las funciones de los sistemas fundamentales.¹¹

- **Citoquinas:** interleuquina 1(IL-1); interferón gamma (INF g); interleuquina 2 (IL-2), interleuquina 5 (IL-5); factor de necrosis tumoral alfa (FNTa); interleuquina 18 (IL-18); factor de transferencia y factor de crecimiento y diferenciación granulocito – macrófago (GM-CSF), Interleuquina 12 (IL-12). Actúan de forma inespecífica en sentido general, pero muchas de ellas pueden hacerlo con carácter específico. Capaces de regular y activar la respuesta inmune humoral y celular, se utilizan en la terapia de estados inmunodeficientes, cáncer, hepatitis y recuperación hematopoyética.⁵
- **Lectinas,** concavalina A y fitohemagglutininas (PHA). Su acción es inespecífica, con efectos mitógenos sobre linfocitos, por lo que se usan para activar estas células en ensayos de proliferación.
- **Lipopolisacáridos bacterianos (LPS).** Pueden actuar por vías inespecífica y específica; son activadores de linfocitos, macrófagos y TNFa. Se ha experimentado con ellos para combatir las inmunodeficiencias.
- **Lectina (Mistetloe)** de origen vegetal. Su modo de acción es inespecífico, pero puede activar las células natural Killer (NK); macrófagos; PMN; FNT; INFg; IL-1 e IL-6. Se han realizado ensayos con este elemento para la terapia del cáncer.⁵

4. ADYUVANTES INMUNOLÓGICOS. CLASIFICACIÓN

Estas sustancias han sido utilizadas por más de 70 años para aumentar la respuesta inmune específica;¹⁰ por tanto, se incluyen en la modulación selectiva para la inmunopotenciación, como un caso particular en la inmunomodulación. La definición más amplia del término adyuvante inmunológico se deriva del vocablo latino adyuvare, que significa ayudar.¹²

La calidad inmunológica de agentes biológicos como antisueros policlonales y vacunas, entre otros, o el logro de la inmunoestimulación efectiva, dependen del empleo de adyuvantes inmunológicos. Por definición, estas sustancias son preparados químicos o biológicos, que incorporados junto al antígeno en un organismo dado (vertebrados) hacen más efectiva la respuesta inmune de modo que, además de un ahorro de tiempo y antígeno, esta es más rápida, fuerte y duradera. Se ha comprobado que los adyuvantes inmunológicos desempeñan una función muy importante en los procesos de inducción y activación de la respuesta inmune, al producir el reclutamiento y activación de células accesorias y la inducción de coestimuladores de la respuesta inmune.¹³

La clasificación más general de los adyuvantes inmunológicos fue planteada por Vanselón y argumentada de la siguiente forma:

1. **Sustancias biológicas:** Microorganismos y sus productos, como las micobacterias de la tuberculosis, incorporados al adyuvante completo de Freund (AFC), o mezcla de toxinas bacterianas, usualmente derivadas de estreptococos, serratias, virus, saponinas, vitaminas A y E, lanolina y otras.
2. **Productos químicamente definidos de hongos, bacterias y algas:** Dipéptido murámico (MDP), trehalosa dimicolato (TDM), proteína P40 asociada al peptidoglicano de la pared bacteriana, lípido A, lipopolisacárido (LPS) proveniente de bacterias gramnegativas, glucanos de hongos y polisacáridos de algas.
3. **Productos biológicos del sistema inmune:** Citoquinas (IL-2, INFg).
4. **Productos sintéticos análogos a los biológicos:** Componentes de paredes bacterianas.

5. **Preparaciones químicas:** Compuestos del aluminio: $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, K_2PO_4 , sulfato de dextrano y liposomas, así como solución de sales de NaCl , tratada magnéticamente.(CM-95).¹⁴

1.1. Mecanismos de acción de los adyuvantes inmunológicos

La heterogeneidad de los compuestos químicos y biológicos de los adyuvantes inmunológicos puede explicar los mecanismos de acción y efectos diferenciados que poseen estas sustancias. Se incluyen los que favorecen su depósito en el sitio de inyección, pues al insolubilizarse el antígeno lo van liberando lentamente, reclutan células inmunocompetentes en la zona de inoculación y son capaces de producir granulomas macrofágicos, entre ellos los compuestos minerales del aluminio. También están los adyuvantes basados en aceites, como el completo (ACF) e incompleto (AFI) de Freund y polímeros sintéticos biodegradables. Otros son los transportadores de antígeno hasta las células inmunocompetentes (liposomas, proteoliposomas, sustancias tensoactivas y polímeros no iónicos) y los de acción immunoestimulante (ACF, MPD, LPS, lípido A, MPL, citoquinas y proteosomas).¹⁰

1.2. Seguridad de los adyuvantes inmunológicos

Se han considerado nuevos criterios para establecer la seguridad de los adyuvantes inmunológicos, aunque en ningún caso estas sustancias los cumplen totalmente: deben ser químicamente definidos, capaces de inducir respuesta inmune protectora con antígenos débiles; producir efectos con dosis bajas (pocas inyecciones), efectivo en niños pequeños y recién nacidos, capaces de producir respuesta inmune persistente y de alta afinidad con anticuerpos de la clase IgG; atóxicos (inocuos), seguros y biodegradables.

Uno de los aspectos que no se ha cumplido en la seguridad de los adyuvantes inmunológicos es la inocuidad, porque casi todos los que son efectivos para lograr buenas respuestas inmunológicas como preámbulo para su uso en la obtención de los inmunobiológicos, son tóxicos en alguna de sus acciones. Teniendo en cuenta estos aspectos, es preciso que para la evaluación de los adyuvantes inmunológicos se incluyan los estudios toxicológicos e inmunotoxicológicos preclínicos.¹⁵

1.3. Células Madre Mesenquimales

Constituyen una población heterogénea de células estromales multipotentes que proliferan *in vitro* adheridas al plástico, tienen morfología semejante a los fibroblastos y pueden diferenciarse a células del linaje mesodérmico como osteocitos, condrocitos y adipocitos. A pesar de evidencias que demuestran que las CMM pueden transdiferenciarse a células de origen endodérmico y neuroectodérmico, aún existen controversias en cuanto a la contribución real de este proceso *in vivo* a la reparación de los tejidos. Aunque las CMM residen prácticamente en todos los órganos posnatales y tejidos conectivos, han sido caracterizadas, fundamentalmente, a partir de su aislamiento de médula ósea.¹⁶

En la última década se han acumulado múltiples evidencias de su habilidad para inhibir la respuesta inmune, lo que inició con la observación de que las CMM derivadas de médula ósea suprimen la proliferación de los linfocitos T. Estos estudios redireccionaron la atención de los científicos desde la multipotencialidad de las CMM hacia la caracterización de sus propiedades inmunorreguladoras, que incluye la alteración de la proliferación y las funciones efectoras de la mayoría de las poblaciones celulares del sistema inmune, innato y adaptativo.¹⁷

a. Influencia sobre la inmunidad innata

Las células dendríticas (CD) mieloides tienen un rol fundamental en la presentación de los antígenos a las células T vírgenes, tras el proceso de maduración que se induce por citocinas proinflamatorias, moléculas asociadas a patógenos, o ambos. Durante la maduración, las células dendríticas inmaduras adquieren la expresión de moléculas coestimuladoras e incrementan la expresión de las moléculas de MHC clase I y II. Las CMM son capaces de inhibir in vitro la diferenciación de monocitos y células hematopoyéticas progenitoras CD34+ a células dendríticas mieloides.⁶ Las DC maduras incubadas con las CMM muestran una reducida expresión en membrana de MHC II, moléculas coestimuladoras y una disminución en la producción de IL-12 y, con ello, alteran la capacidad de presentación antigénica y la activación de la inmunidad adaptativa.¹⁸

b. Influencia sobre la inmunidad adaptativa

Con la señalización a través del receptor de células T (TCR, del inglés T cell receptor) y la influencia de señales coestimuladoras provenientes de las células presentadoras de antígenos, las células T proliferan y ejercen varias funciones efectoras, incluyendo la liberación de múltiples citocinas y la citotoxicidad. La proliferación de las células T estimuladas con mitógenos policlonales, células alogénicas o antígenos específicos es inhibida por las CMM.

La inhibición de la respuesta T no es restringida por MHC y puede ser mediada por CMM autólogas o alogénicas. Esta inhibición depende del arresto de las células T en la fase G0/G1 del ciclo celular y puede ser parcialmente revertida por la estimulación con IL-2. A nivel molecular, este efecto está mediado por una disminución de la ciclina D2 y una baja expresión de moléculas coestimuladoras que resulta en anergia de las células T sin inducción de apoptosis. La inhibición de la proliferación de los linfocitos T conlleva una disminución en la producción de IFN- γ tanto in vivo como in vitro, y un incremento en la producción de IL-4 por las células Th2.^{19, 20}

Las CMM modulan también la respuesta inmune a través de la inducción de novo y la expansión de células T reguladoras CD4+CD25+FoxP3+ y CD8+, que son responsables de inhibir la proliferación linfocitaria.¹⁴ La inducción de células T reguladoras está causada, no solo por contacto célula-célula, sino también por la secreción de PGE2 y TGF- β 1.

Las CMM afectan la citotoxicidad mediada por los linfocitos T CD8+. Las CMM humanas pulsadas con péptidos virales o transfectadas con ARN de células tumorales, no son sensibles a la lisis in vitro inducida por estos linfocitos. Además, el pretratamiento con IFN- γ en las CMM incrementa en estas la expresión superficial de las moléculas de MHC-I, pero este efecto no restaura la sensibilidad a la muerte celular inducida por los linfocitos citotóxicos, lo que sugiere que las CMM inhiben la actividad de estos linfocitos, a la par que son resistentes a su efecto directo.²¹

El segundo tipo de célula implicada en la respuesta inmune adaptativa son las células B, especializadas en la producción de anticuerpos. La alteración en la respuesta T CD4+ por parte de las CMM produce una interacción defectuosa con las células B y afecta la proliferación y diferenciación de estas a células plasmáticas. Este efecto indirecto sobre la funcionalidad de las células B se ve reforzado por la actividad inhibitoria directa de las CMM sobre estas células, que depende de factores solubles y de contacto celular mediado por la señal negativa que induce la molécula PD-1 y sus ligandos.

Desde una perspectiva clínica, la inhibición excesiva de la respuesta inmune por las CMM haría al hospedero vulnerable a agentes infecciosos. Sin embargo, podrían existir mecanismos a prueba de fallos. Por ejemplo, las CMM expresan receptores tipo Toll (TLR) que, después de la interacción con ligandos asociados a patógenos, induce la proliferación, diferenciación y migración de las CMM así como secreción de citocinas y quemocinas. Se ha demostrado que las CMM pierden la capacidad para inhibir la proliferación de células T debido a la activación de TLR3 y TLR4. Por lo tanto, es posible que los patrones moleculares asociados a patógenos puedan revertir los efectos supresores de las CMM, activando la respuesta de las células T en contextos patogénicos.²²

c. Propiedades inmunoestimuladoras

Un grupo amplio de evidencias demuestran que las CMM pueden promover la respuesta inmune en condiciones de baja inflamación, lo cual indica la plasticidad funcional de las propiedades inmunomoduladoras de las CMM. Este cambio conceptual tiene implicaciones notables en la terapia basada en CMM. En determinadas condiciones, la función inmunosupresora de las CMM no ocurre y, en su lugar, ocurre un incremento en la respuesta inmune. Por ejemplo, en altas dosis de concanavalina A (mitógeno) o citocinas inflamatorias, las CMM ejercen una fuerte acción inmunosupresora. Sin embargo, a bajas dosis de concanavalina A o con la adición de IL-10, los efectos inmunosupresores se abrogan. Esto ocurre también cuando los niveles de citocinas inflamatorias son insuficientes para estimular las CMM a secretar suficiente cantidad de óxido nítrico, aunque aun así producen quemocinas requeridas para el reclutamiento de células de la inmunidad. Estos resultados son coherentes con evidencias clínicas que demuestran que en algunos ensayos con pacientes que manifiestan rechazo de injerto contra huésped (GVHD del inglés *graft vs host disease*), las CMM fueron inefectivas e, incluso en algunos casos, las CMM aceleran el rechazo del trasplante.²³

El *status* inflamatorio determina el efecto inmunomodulador de las CMM. En modelos preclínicos de GVHD no se obtuvo protección si las CMM eran administradas el día de la transferencia.³¹ Sin embargo, sí se observó un buen efecto terapéutico cuando las CMM fueron infundidas después del desarrollo de la enfermedad¹¹. Es posible que el efecto inmunopotenciador pueda deberse a que las CMM pueden actuar como células presentadoras de antígenos. A bajas concentraciones de IFN- γ se incrementa en las CMM la expresión de las moléculas de MHC clase II. Sin embargo, a medida que aumentan las concentraciones de IFN- γ se pierde progresivamente la función presentadora y la capacidad de inducir respuesta T CD8⁺ antígeno específica. Este mecanismo puede permitirle a las CMM actuar como células presentadoras condicionales en la fase temprana de la respuesta inmune (donde son bajas las concentraciones de IFN- γ) y después reprogramar su función a células inmunosupresoras.¹⁶

2. INMUNOMODULADORES EN LA HIPERSENSIBILIDAD

Las alergias son las enfermedades más comunes en los niños, en los últimos años ha incrementado su incidencia debido al contacto con mayor frecuencia de agentes externos en el medio en el cual se desenvuelven, ante esto, el sistema inmunológico reacciona con gran intensidad desencadenando una hipersensibilidad o alergia. Los inmunomoduladores en cuanto a la reacción de hipersensibilidad, son sustancias que tienen la capacidad de ayudar a la rápida autorregulación del sistema inmune e inhibir la respuesta alérgica reduciendo los síntomas.

2.1. La inmunoterapia alérgeno específica

La inmunoterapia alérgeno específica es el tratamiento causal de las enfermedades alérgicas y constituye una piedra angular en el tratamiento de la alergia respiratoria. Es eficaz en pacientes con rinitis alérgica y asma alérgica leve o moderada. Un tratamiento exitoso está asociado a una disminución en los síntomas alérgicos de las vías respiratorias superiores e inferiores. La limitación más relevante en la vida cotidiana es su uso restringido en pacientes con asma alérgica moderada o severa. Una estrategia para superar esta limitación es combinarla con inmunomoduladores.⁵ Un ejemplo de un inmunomodulador recientemente desarrollado es el Omalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgE. Se han realizado cuatro ensayos clínicos, que han mostrado que la combinación de Omalizumab e inmunoterapia es segura y clínicamente más efectiva que la inmunoterapia sola. Además, la administración de Omalizumab antes de la inmunoterapia reduce el riesgo de reacciones sistémicas relacionadas con esta.²⁴

Beneficios de la terapia con inmunomoduladores en la edad pediátrica:

Los inmunomoduladores son considerados dentro del tratamiento de las enfermedades alérgicas en los niños como efectivos porque tienen un efecto protector que mejora los mecanismos de acción del sistema inmunológico en la edad pediátrica,²⁵ además de que:

1. Reduce de forma eficiente los síntomas
2. Mejora la hiperreactividad bronquial ²⁶
3. Previene nuevas sensibilizaciones (alergias)
4. Evita la progresión a asma en niños con rinitis alérgica
5. Propicia la tolerancia al alérgeno²⁷
6. Estimula la producción de células T
7. Incrementa la actividad de las células B
8. Fortalece la respuesta inmune a nivel celular y humoral. ^{28, 29}

3. FACTORES INMUNOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL VIH

La inmunopatogenia de la infección por el VIH implica varias interacciones entre el virus y el sistema inmunitario del huésped, con una destrucción temprana e irreversible del sistema inmunitario asociado a la mucosa del tubo digestivo, y un deterioro progresivo del resto de órganos linfoides primarios y secundarios. Aunque hay activación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, la infección es controlada con muy poco éxito. La replicación del VIH puede afectar el sistema inmunitario directamente por medio de la lisis de células infectadas o de su destrucción por la respuesta citotóxica, así como por el efecto inmunosupresor de proteínas virales como Nef, Vif y Vpr. Además, la infección crónica por el VIH se caracteriza por un estado de activación inmunitaria descontrolada que lleva a inmunosupresión y muerte acelerada de las células T CD4+, lo que contribuye al desarrollo de una inmunodeficiencia grave.^{30, 31}

En el caso del VIH, los inmunomoduladores son medicamentos que ayudan a activar, reforzar o restaurar la función inmunitaria normal después de que el VIH ha deteriorado al sistema inmunitario. Los investigadores estudian la posibilidad de que los inmunomoduladores ayuden a cambiar el funcionamiento del sistema inmunitario como parte de una estrategia para tratar o curar la infección por el VIH. En la actualidad, los inmunomoduladores empleados para tratar esa infección son todavía objeto de investigación y no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos para uso en pacientes. ³²

La comunidad de investigadores del VIH ha mostrado su optimismo con respecto a una nueva estrategia que podría conducir a la erradicación total del VIH en los individuos infectados. Se trata de combinar las terapias antiretrovirales con estimuladores del sistema inmunitario, un enfoque que ha mostrado ser efectivo en modelos animales y que ofrece el potencial de eliminar los reservorios virales sitios el interior de células inmunes. En experimentos con monos infectados con el VIS, el equivalente del VIH en simios, varios de los animales tratados con la nueva estrategia siguen libres de virus después de más de 2 años de monitorización.³³

3.1. Actividad inmunomoduladora y anti VIH de las estatinas

Las estatinas son medicamentos conocidos por su propiedad para controlar la hipercolesterolemia y son ampliamente usadas para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Además del efecto hipolipemiente dependiente de la inhibición de la biosíntesis del colesterol, se ha demostrado que las estatinas tienen otros efectos pleótopos que, en conjunto, llevan a acciones moduladoras de la respuesta inmunitaria y a una actividad antiviral. Las estatinas ejercen estos efectos inmunomoduladores por mecanismos muy diversos, que incluyen: la disminución en la formación de las balsas de lípidos y del reclutamiento de moléculas de comunicación intercelular en esos dominios; la inhibición de la señalización intracelular; la supresión de la secreción de citocinas proinflamatorias y de la expresión de moléculas de adhesión y coestimuladoras, y la alteración de la capacidad de las células dendríticas para inducir proliferación y activación de células T, entre otros.³⁴

Las investigaciones realizadas tanto *in vivo* como *in vitro* han demostrado que las estatinas tienen un potencial terapéutico para el control de la infección por el VIH, debido a que sus mecanismos de acción también incluyen una actividad antiviral que puede afectar diferentes estadios del ciclo de replicación del VIH, que van desde la inhibición del ingreso a las células blanco hasta un bloqueo en la gemación de las nuevas partículas virales. Es muy importante considerar que, por su mecanismo de acción, las estatinas son compuestos contra el VIH que no necesariamente atacan directamente el virión, sino que están dirigidos a las células blanco y a los otros efectos inmunopatogénicos indirectos de esta infección; por esta razón, un tratamiento antiVIH con estatinas no tiene por qué, en teoría, constituir una presión selectiva para la aparición de cepas resistentes a estos medicamentos.²⁷

4. FACTORES INMUNOLÓGICOS O INMUNOMODULADORES ASOCIADOS A LA AUTOINMUNIDAD

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo de trastornos en los que existe un fallo en la tolerancia inmunitaria y, con ello, una hiperactivación del sistema inmunológico, de lo que se deriva un estado de inflamación crónica y un potencial daño multiorgánico. Los fármacos empleados en la actualidad para el tratamiento de este grupo de enfermedades son agentes con mayor o menor efecto inmunodepresor, con importante toxicidad sistémica y potencial riesgo de infecciones oportunistas.

4.1. Prolactina como inmunomodulador en las enfermedades autoinmunes

El concepto de interacción del sistema inmunoendocrino, tanto en condiciones normales como patológicas, se conoce hace varias décadas. Células del sistema inmune y de glándulas endócrinas comparten receptores para citoquinas y hormonas, permitiendo a éstos, elaborar mecanismos de regulación tanto locales como sistémicos. En el vasto escenario de interacción inmunoendocrina, la PRL juega un importante rol.

Existen evidencias que sugieren un papel inmunomodulador de esta hormona, tanto en condiciones de salud, como en enfermedades autoinmunes e infecciosas. Sumado a esto, la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en el género femenino, sugiere que el entorno hormonal está involucrado en la patogenia de estas enfermedades.

Otro aspecto relevante, en adición a la producción y secreción hipofisaria de PRL, es el hecho de que esta hormona también es producida por células del sistema inmune; las cuales además presentan receptores para este ligando (PRL-Rs), sugiriendo que sus acciones son efectuadas por vías endócrinas, parácrinas y autócrinas.³⁵

4.2. Acción biológica de la PRL en el sistema inmune

Como se mencionó previamente el PRL-Rs es ubicuo, y fue demostrado por técnicas que incluyen la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa), Inmunoblotting, Inmunohistoquímica, y Citometría de Flujo, que células del sistema inmune en sangre y varios tejidos hematopoyéticos expresan constitutivamente PRL-Rs.

Timocitos y células del microambiente tímico (Células Epiteliales Tímicas (CET) y Células Dendríticas (CDT)) expresan PRL-Rs y son capaces de responder ante el estímulo de este ligando. Las CDT, cuando son tratadas con PRL, aumentan la producción de citoquinas como IL-12, TNF- α y IL-1 β . El hecho de que timocitos en desarrollo y CET expresen PRL-Rs, avala la posibilidad de que puedan existir en el microambiente tímico, vías endócrinas, parácrinas y autócrinas.³⁵

La PRL además, mejora la proliferación celular tímica y previene la apoptosis mediada por glucocorticoides. Se vio, que anticuerpos monoclonales anti PRL y anti PRL-Rs bloquean el desarrollo de células T, llevando a la acumulación de células inmaduras en el timo. Esto indicaría fuertemente que la PRL sostiene la supervivencia y proliferación de precursores tempranos de linfocitos T en el timo. También se demostró, que esta hormona regula la maduración de linfocitos T CD4⁻ y CD8⁻ a células CD4⁺ y CD8⁺ respectivamente, mediante la expresión del receptor IL-2. Existe una correlación entre el número de linfocitos B y TCD4⁺, y niveles de PRL. Varios estudios demuestran que PRL estimula la proliferación celular de linfocitos T a través de diversos caminos:

1. Activación de CD69, antígeno de superficie temprano de células T, el cual es necesario para mantener la activación y la proliferación de ese tipo celular.
2. Proliferación y expansión de linfocitos T, que regula la activación de CD25 (cadena α del receptor de IL-2)
3. Fosforilación y activación del componente CD3 del receptor de linfocitos T y las quinasas segundo mensajero (Fyn y ZAP70).
4. Aumento de la expresión de las moléculas co-estimuladoras CD40, CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos.
5. Inducción de citoquinas IL-1, IL-12, IL-16 e Interferon γ , involucradas en el aumento de la respuesta de linfocitos T

Se demostró también que niveles significativamente aumentados de PRL alteran el desarrollo de linfocitos B en el bazo. La PRL interfiere en la selección negativa de linfocitos B autorreactivos que ocurre durante la maduración de los mismos en células B funcionales con un fenotipo folicular. Además, induce una disminución de la apoptosis de células B transicionales mediada por anti-IgM y puede ser importante para la falta de tolerancia a lo propio por parte de linfocitos B y así, al desarrollo de la autoinmunidad.³⁵

La hormona en estudio favorece el desarrollo de células presentadoras de antígeno que expresan MCH II y moléculas co-estimuladoras (CD40, CD80 y CD86). El efecto de la PRL en la presentación de antígenos y en la interacción entre células B y T, aumenta la respuesta a autoantígenos presentados por el MHC, promoviendo la pérdida de la tolerancia a lo propio. La interacción de CD40 en células B y CD40L en células T regulan el aumento de la expresión de la molécula antiapoptótica Bcl-2. Este efecto rescata a las células B autorreactivas de la selección negativa, reduciendo así la tolerancia a lo propio.

A su vez, la PRL regula la síntesis de la sintetasa inducible de óxido nítrico en macrófagos, probablemente por elevación de los niveles de Calcio intracelular vía activación de PKC (Proteína quinasa C)

Considerando los datos mostrados anteriormente, en los cuales la PRL modula el rescate de linfocitos autoreactivos, y estimula la activación y proliferación linfocitaria, se podría sospechar una gran participación de esta hormona en la patogénesis y la fisiopatología de ciertas enfermedades autoinmunes.³⁵

5. INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER

En los últimos años el ámbito terapéutico oncológico se ha extendido significativamente con la introducción de nuevas terapias inmunomoduladoras que han supuesto un importante cambio en cuanto a la supervivencia de los pacientes, así como en el espectro de efectos adversos por su propio mecanismo de acción.³⁶

Los fármacos inhibidores del checkpoint, entre los que encontramos nivolumab e ipilimumab, son anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo los receptores expresados en la superficie de linfocitos T (CTLA-4 y PD-1/PD-L1), encargados de inhibir la estimulación que previene del ataque y la lisis de células propias; es frecuente la sobreexpresión de estos receptores para evadir el control inmunitario sobre la proliferación tumoral. Al bloquear ambos receptores, se desencadenaría un aumento de la respuesta del sistema inmune con pérdida de la tolerancia frente a las células tumorales habiéndose demostrado su efecto beneficioso frente a tumores sólidos y hematológicos. Estudios previos han descrito la presencia de fracaso renal agudo con proteinuria no nefrótica y daño predominantemente intersticial en el estudio histológico renal. Sin embargo, la afectación glomerular en este contexto es escasamente descrita en la literatura.

Se han descrito algunos casos en los que se ha producido un daño renal, destacando la excelente respuesta renal a la administración de esteroides y la suspensión del fármaco, la recidiva del cuadro clínico tras la reintroducción del tratamiento y la fusión pedicular extensa como hallazgo histológico en el estudio ultraestructural. Se ha propuesto como mecanismo etiopatogénico un daño podocitario directo por linfocitos T autorreactivos a través de la expresión y función del receptor CD80 (B7-1) podocitario como ya se ha descrito en casos idiopáticos del síndrome nefrótico. Debido al incremento en el uso de estas terapias en la oncología es esperable un incremento en la incidencia de casos de este tipo.³⁷ Por último, creemos necesaria la monitorización de la función renal y la proteinuria en este grupo de pacientes para poder realizar un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento eficaz.

6. EFECTOS ADVERSOS DE LOS INMUNOMODULADORES

Los tratamientos inmunosupresores producen un déficit inmunitario que puede traducirse en patologías infecciosas o tumorales, por lo cual estas terapias deben ser cuidadosamente vigiladas del punto de vista clínico y de laboratorio.

La inmunosupresión intensa acarrea el riesgo de infecciones oportunistas, particularmente pneumocystosis, toxoplasmosis, listeriosis, legionelosis, aspergillosis y criptosporidiosis.

Las infecciones virales son frecuentes en los inmunodeprimidos, especialmente por citomegalovirus, herpes simplex 1 y 2, virus de Epstein-Barr, virus varicella zoster, papilomavirus e incluso, por virus de Hepatitis B y C.⁶

La mayor parte de las infecciones virales crónicas pueden conducir al desarrollo de cánceres, especialmente después de terapias inmunosupresoras prolongadas: epitelomas espinocelulares, cáncer de cuello uterino, linfomas, hepatocarcinomas, entre otros.

Existen distintos protocolos terapéuticos en trasplantes y en enfermedades autoinmunes, y actualmente están en ensayo diferentes metodologías de manipulación de la respuesta inmune, que pretenden minimizar las consecuencias negativas de estas terapias.⁶

CONCLUSIONES

Las sustancias inmunomoduladoras han tenido gran importancia en el desarrollo de la inmunología como ciencia al poseer la capacidad de modular la respuesta inmune; por lo que resultan muy útiles frente a infecciones tanto virales como bacterianas, además del cáncer y otras patologías. Su acción, tanto específica como inespecífica, puede lograr estimular o suprimir la respuesta inmune sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Muchas de estas sustancias –incluso de producción nacional, como el Interferón alfa 2B y la Biomodulina-T– están siendo utilizadas en momentos actuales frente a la pandemia de la COVID-19, con resultados favorables demostrados.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Hernández M, Guerrero Ramírez G, Castro Corona MA, Medina de la Garza CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa Rev Medicina Universitaria [internet] 2019 [consultado el 29 de febrero del 2020]; 11 (45): 247-259 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-inmunomoduladores-como-terapia-adyuvante-enfermedad-X1665579609481115>
2. American Cancer Society. Inmunomoduladores y sus efectos secundarios. Cancer. 2020 [consultado el 29 de febrero del 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/inmunomoduladores.html>
3. Odio ST, Córdova CZM. Factores genéricos, inmunológicos y ambientales asociados a la autoinmunidad. Rev Cubana de Investigación Biomédica [internet]. Oct 2011 [consultado el 22 de enero del 2020]; 30(4): 501-20. Disponible en: <http://search.ebscohot.com>
4. ¿QUÉ SON LOS INMUNOMODULADORES? [Artículo de internet]. Página actualizada el 1 de febrero del 2020. [consultado el 29 de febrero del 2020]. Disponible en: <http://www.globalremediation.es/inmunomoduladores-los-reguladores-del-sistema-inmune/>

-
5. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Institutos Nacionales de la Salud. Diccionario de cáncer. Inmunomoduladores. Instituto Nacional del Cáncer Pagina actualizada el 20 de febrero del 2020. [consultado el 29 de febrero del 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunomodulador>
 6. Iván Palomo G, Arturo Ferreira V, Cecilia Sepúlveda C, Mario Roseblatt S, Ulises Vergara C. Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica. Editorial Universidad de Talca, 2002
 7. Mollineda Tocaronte O, Martínez González A, Rabaza Pérez J, Hernández Fernández CM, Romero del Sol JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. Rev Cubana Pediatr [internet] 2010 [Consultado el 29 de febrero del 2020]; 71 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000400001
 8. Hong JC., Kahan B.D. "Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future", Sem nephrol 20; 108, 2000.
 9. Rovira P, Mascarell L, Truffa-Bachi P. The impact of immunosuppressive drugs on the analysis of T cell activation, Curr Medicin Chem 7: 673; 2000.
 10. Gómez Pérez Anadely. Tratamiento con células madre: nuevo paso de avance en el occidente cubano. Revista Cubana de Hematología e Inmunología [Internet]. 2015 Mar [citado 2020 Ene 18]; 31(1): 1-3. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100001&lng=es.
 11. García Orihuela, M. Capdevilla, V. Suárez Martínez, R. Efecto de la Biomodulina T sobre las infecciones respiratorias Altas y la polifarmacia del anciano. Revista Habanera de Ciencias Médicas 2015;v[citado el 24 de febrero del 2020];13(3): 425_36. Disponible en <http://scielo.sld.cu>
 - 12 Gupta Rk, Griffin P, Echenchang JR, Rivera R, Anderson R, Rots B, Ceccchini P, et al. The role of adjuvant and delivery. Systems in modulation of immune response to Vaccine, novel strategies in design and production of vaccines. New York: Plenum Press; 2015:105-13.
 - 13 Sensi ML, Farina Camacoli. Clonal expansion of T Lymphocyte in human melanoma metastasis after treatment with hapten- modified autologous tumours vaccine. J Clin Invest 2013; 99: 710-17.
 - 14 Michael G, Hanna JR, Herbert C, Hoover JB, Vermoken JF, Harris H, et al. adjuvant active specific. Immunotherapy of stage II and stage III. Colon cancer with an autologous tumour cell Vaccine. First randomised Phase III trials show promise. Vaccine 2011; 19: 2576-82. (Artículo de internet) [citado el 19 de enero del 2020]
 - 15 Reyes Díaz A, Gonzales Córdova AF, Hernández Mendoza A, et al. Péptidos inmuomoduladores derivado de las proteínas de la Leche. Interciencia [internet] 2016 [citado el 19 de enero del 2020]; 41(2): 84–91. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=33944255002>
 - 16 Miranda Rodríguez, Alex. Galván Cabrera, José A. de León Delgado, Joel. Propiedades inmuomoduladoras de las células madre mesenquimales. Revista Cubana Hematoloía e Inmunología [Internet]. 2015 Mar [citado 2020 Ene 18]; 31(1): 20-31. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100003&lng=es
 - 17 Morera Barrios, Luz M. Chang Monteagudo, A. García García, María de A. de la Guardia, Odalis. Ustariz García Catalino, et al. Frecuencia de genes HLA en pacientes con insuficiencia

-
- renal crónica procedentes del occidente y centro de Cuba. Rev. Cubana Hematología e Inmunología [Internet]. 2015 [citado 2020 Ene 18]; 31(1): 32-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100004&lng=es
- 18 Macías Abraham Consuelo. Histocompatibilidad: pasado, presente y futuro. Revista Cubana Hematología e Inmunología [Internet]. 2015 [citado 2020 Ene18]; 31(1): 53-58. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100006&lng=es.
 - 19 Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. Cell Death Differ. 2014 Feb; 21(2):216-25. doi:10.1038/cdd.2013.158.
 - 20 Haddad R, Saldanha-Araujo F. Mechanisms of T-Cell Immunosuppression by Mesenchymal Stromal Cells: What Do We Know So Far? Biomed Res Int. 2014; 2014:216806.
 - 21 Matysiak M, Orlowski W, Fortak-Michalska M, Jurewicz A, Selmaj K. Immunoregulatory function of bone marrow mesenchymal stem cells in EAE depends on their differentiation state and secretion of PGE2. J Neuroimmunol. 2011 Apr; 233 (1-2): 106-11
 - 22 Li W, Ren G, Huang Y, Su J, Han Y, Li J, *et al*. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses. Cell Death Differ. 2012 Sep; 19(9):1505-13.
 23. Rivero Jiménez, René A. Nuevos estándares internacionales para terapia celular y trasplante de células de sangre de cordón umbilical. Rev. Cubana Hematología e Inmunología [Internet]. 2015 [citado 2020 Ene 18]; 31(1): 65-70. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000100008&lng=es.
 24. Cerón Rodríguez JM. Cienfuegos López GA. Puertollano Vacas E. Efectos inmunomoduladores de la dieta lipídica y papel determinante en los estados de inmunosupresión. [tesis; online] Universidad de Jaén, Facultad de Ciencias Experimentales, departamento de Ciencias de la Salud, España; 2014. p 62_51 [citado:19 de enero del 2020] disponible en <http://www.senpe.com>
 25. Martínez C. Modulación de la respuesta inmune. Tendencias vigentes. Artículo en línea MEDISAN [internet] 2005 [Consultado el: 5 de marzo del 2020]; 9(3) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol9_3_05/san06305.pdf
 26. Garrote A, Bonet R. Alergias y antialérgicos. Revista OFFARM [internet] 2004; [consultado el 5 de marzo de 2020]; 23(3). Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-alergias-antialergicos-causas-tipos-tratamiento-13059410>
 27. Ridao M. Inmunoterapia en patología alérgica pediátrica. Pediatra de Atención Primaria (Barcelona). Pediatría Integr [internet] 2018 [Consultado el: 5 de marzo del 2020]; XXII03 (3): 116–124. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii03/01/n3-116-124_MarisaRidao.pdf
 28. Falcón Rodríguez CI, Rasos Pérez I, Seguro Medina P. Relación de los mecanismos inmunológicos del asma y la contaminación ambiental. Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia [internet]. 2017 [citado el 22 de enero del 2020]: 333-42. Disponible en <http://search.ebscohost.com>
 29. Tornes Y, Bermudes V, Garciana C, Villasmil N, Sofía Martínez M, *et al*. Desarrollo del sistema inmune. ¿Naturaleza o Crianza? Archivo Venezolana de Farmacología y Terapéutica [internet]. 2017 [citado 22 de enero del 2020]; 36(5): 144-51. Disponible en: <http://search.ebscohot.com>

-
30. Marin Palma D, Cardona Arias JA, Hernández JC. Factores inmunológicos relacionados con VIH en pacientes colombianos. Revista Ciencias de la Salud [Internet] 2019 [citado 22 de enero del 2020]; 17(2): 245-58. disponible en <http://search.ebscohost.com>
 31. San Juan OP, Sáenz B, Chavarría A, Fragoso G, Flery A. Neurocisticercosis: relevancia de los factores inmunológicos del paciente en la respuesta al tratado. Archivo de Neurociencia [Internet] 2007 [citado 22 de enero del 2020]; 2(12):25. Disponible en <http://search.ebscohost.com>
 32. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Glosario del VIH/SIDA. Inmunomoduladores en el VIH. INFOSIDA. Última actualización del sitio web: 13 marzo 2020. [Consultado el: 14 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/3756/inmunomoduladores>
 33. IM médico. Web médica acreditada. Los inmunomoduladores podrían contribuir a una cura completa de la infección por VIH [Consultado el: 5 de marzo del 2020]. Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/10167/los-inmunomoduladores-podrian-contribuir-a-una-cura-completa-de-la-infeccion-por-vih>
 34. Higueta EA, Rugeles MT, Montoya CJ. Actividad inmunomoduladora y anti-VIH de las estatinas. Medellín, Colombia. Infectio [internet] 2011 [Consultado el: 5 de marzo del 2020].; 15(2): 108-117 Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n2/v15n2a05.pdf>
 35. Pissoni C, Nieto L, Raña M, Yabbur M, Lezcano L, Saltos M, Fenili C. Kozak A. Prolactina como inmunomodulador en las enfermedades autoinmunes. IV. Revista Argentina De Endocrinología y Metabolismo [internet] 2019 [Consultado el: 5 de marzo del 2020]; 56(2). Disponible en: <http://www.raem.org.ar/numeros/2019-vol56/numero-02/raem-56-2-43-48.pdf>
 36. Redondo B, Moliz C, Alonso M, Paz Ares L, Praga M, Morales E. Inmunoterapia en el cáncer: grandes expectativas en el mundo de la oncología, pero un motivo de preocupación renal. Rev Nefrología [internet] 2019 [Consultado el: 5 de marzo del 2020]; 39(1): 1-110. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-inmunoterapia-el-cancer-grandes-expectativas-articulo-S0211699518300778>