



¿Cómo enseñar la respuesta inmune? Una propuesta desde la inmunología para la formación del médico general.

How teach the immune response? A proposition from the immunology for the formation of the general practitioner.

Alaín Alonso-Remedios,¹ Luis Alberto Mass Sosa,² Yosvany Castillo Leyva,³ Oliver Pérez.⁴

1 Especialista de I grado Inmunología y Especialista de I grado Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital Universitario "Gustavo Aldereguía Lima" Cienfuegos.

2 Especialista de I grado MGI. Especialista de II grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. MSc Educación Médica. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos.

3 Especialista de I grado en Inmunología. Profesor Asistente. Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto" Cienfuegos.

4 Especialista de I grado Inmunología. Especialista de II grado Microbiología. Profesor Titular. DrC. Médicas. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón" La Habana.

Correspondencia:

RESUMEN

La escuela médica cubana enfrenta desde hace varias décadas el desafío de una educación desarrolladora y las exigencias de un proceso educativo que posea una naturaleza semejante. La inmunología por ser una ciencia transdisciplinaria es abordada por numerosas asignaturas a lo largo de la carrera. Sin embargo, la visión parcializada y estática de cada una de estas disciplinas puede originar errores de interpretación en los estudiantes. En este sentido se propone un abordaje de la respuesta inmune como un evento dinámico y complejo y no como el mero concepto "líneas de defensa". De esta manera se crea un modelo que le sirve al estudiante para interpretar fenómenos propios de otras disciplinas teniendo como base la dinámica de la respuesta inmune como ley fundamental de la inmunología.

Palabras clave: inmunología, líneas de defensa a infecciones, respuesta inmune, formación de pregrado

ABSTRACT

The Cuban medical school confronts the challenge of an education developer and the requirements of an educational process that has a similar characteristic for several decades. The immunology to be a transdisciplinary science, and it is approached by numerous subjects of study in the career. However, the partial and static vision of every one belonging to these disciplines can originate bad interpretation in the students. In this sense a boarding of the immune response like a dynamic and complex event is proposed and it not treating as "lines of host defense to infections" concept. Creating a model that sever of gold standard to student, and it permit the interpretation of several kind of phenomena that the student can found in several disciplines. this model will be structured in the concept of the dynamic of immune response as fundamental law of immunology

Keys Word: Immunology, lines of host defense to infections, immune response, pre-grade formations.

INTRODUCCIÓN

La escuela cubana enfrenta desde hace varias décadas el desafío de una educación desarrolladora y las exigencias de un proceso educativo que posea una naturaleza semejante, que contribuya a aprendizajes duraderos y significativos por parte de los estudiantes (1).

En este sentido, si se asume el aprendizaje como un proceso mediado, el profesor constituye un agente fundamental en la intención educativa de estructurar situaciones de aprendizaje y de organizar con flexibilidad el dominio progresivo por parte de los estudiantes de las estrategias y modos de actuar, funcionando como un experto que plantea retos, brinda modelos, sugerencias, alternativas, etc (1).

En el análisis de cómo los estudiantes adquieren los conocimientos de ciencias, se hace imprescindible reflexionar sobre cómo el profesor trasmite la información y cumple con las funciones antes descritas, pues lo que está plasmado en los libros de texto es un cúmulo de significantes sin significado para los estudiantes. Reconstruir ese significado precisa crear estructuras en estos, para que puedan atribuirle significado a los conocimientos de modo que sepan operar adecuadamente con ellos en diferentes contextos y objetos de aprendizaje (2).

Este papel de mediador del profesor cobra importancia en el establecimiento de relaciones significativas entre aprendizajes y los conceptos ya adquiridos, y los nuevos conceptos que se forman, por cuanto a partir de dichas relaciones el contenido de los nuevos aprendizajes

garantiza su durabilidad (1). Sin embargo, no siempre los profesores consiguen un enfoque dinámico, dialéctico y holístico, en la comprensión por parte de los estudiantes de los conceptos, expresados desde diferentes aristas en la literatura médica.

Observaciones durante el proceso enseñanza aprendizaje han permitido identificar que el punto de mira con que los profesores de diferentes especialidades médicas tratan algunos conceptos como es el caso de “la primera línea de defensa” en la respuesta inmunitaria, constituye un ejemplo que merece ser utilizado como punto de reflexión. Sobre este particular, se evidencia un posicionamiento que tributa más a los intereses de las propias disciplinas, reflejados en los textos y no al de los estudiantes, que debe apropiarse de contenidos para utilizar posteriormente en su práctica clínica.

El presente artículo versa sobre la necesidad de asumir la respuesta inmune desde su concepción dinámica, a propósito de la nueva asignatura “Sangre y Sistema Inmune” incluido en el nuevo plan de estudio. Con esa finalidad sus autores expresan algunas consideraciones que pudieran tenerse en cuenta en el momento de orientar estos contenidos, de forma especial en los primeros años de la carrera de medicina.

DESARROLLO

La inmunología constituye una ciencia transdisciplinaria; cuyos conocimientos trascienden a otras disciplinas médicas, a la vez que se nutre de aportes de otras ramas de la medicina y la biología (3). El sistema inmune por su carácter de ubicuidad en toda la economía se interrelaciona con el funcionamiento de otros aparatos y sistemas y se integra al sistema nervioso y endocrino para formar el suprasistema psiconeuroinmunoendocrino; eje regulador de la homeostasia. De ahí que los temas relacionados con el sistema inmune, las “líneas de defensas” frente a infecciones y los trastornos inmunitarios se aborden desde los primeros años de la carrera. La inmunología como disciplina trascienden a la práctica médica en el postgrado, pues una parte importante de las patologías comunes involucran al sistema inmune como actor en la fisiopatología de la enfermedad.

Los textos básicos por el cual se forman hoy nuestros estudiantes en alguna medida abordan conceptos esenciales de inmunología; sin embargo, estos lo hacen desde la perspectiva de la propia disciplina en cuestión y no con el enfoque integrador y transdisciplinario que exige el perfil de egresado.

Con la aprobación del plan D, surge la disciplina Bases Biológicas de la Medicina, a la cual se le atribuye como función en el currículo su contribución al desarrollo del pensamiento científico por los estudiantes y el aporte de contenidos esenciales sobre las ciencias básicas (4). En este sentido la inclusión de la asignatura Sangre y Sistema Inmune dentro de la

disciplina Bases Biológicas de la Medicina, brinda una oportunidad para abordar los contenidos de la inmunología con las herramientas y bajo la dinámica de la propia disciplina y no como un capítulo incluido dentro de otras asignaturas, como tradicionalmente se enseñaba la inmunología en el plan de estudio anterior (5). Adicionalmente el sistema inmune será abordado desde otras aristas como la vacunación y el cáncer a través de cursos propios y electivos durante toda la carrera de medicina. Con lo cual los estudiantes deberán enfrentarse a la inmunología en toda su formación de pregrado, así como en su actuar como médicos generales.

La forma de abordar los contenidos en la nueva asignatura y de la inmunología en general debe satisfacer las necesidades de los estudiantes y estar a la altura de los avances científicos y el desarrollo de la medicina moderna. Además deben propiciar el perfeccionamiento de las habilidades y la estructuración del conocimiento necesario para que el estudiante pueda ejercer como médico general. Esta necesidad no debe desvirtuarse del nivel de profundidad y los objetivos de la disciplina, propios del año académico, dando al estudiante las herramientas esenciales para resolver problemas prácticos de su accionar diario como futuro médico.

Uno de los conceptos tradicionalmente manejados por los estudiantes de medicina y profesores es el de "línea de defensa". Conocer las "líneas de defensas" pudiera ser útil para comprender el avance de las enfermedades infecciosas y como prevenirlas. Sin embargo, este concepto puede traer falsas interpretaciones en los estudiantes en dependencia a cómo se enfoque por el profesor y por la disciplina en cuestión; puesto que minimiza el sistema inmune a la respuesta frente a infecciones, no siendo esta su única función, pues es conocido la participación del sistema inmune en otras enfermedades como el cáncer, las reacciones de hipersensibilidad y otras.

A la luz de los conocimientos actuales, como profesores de la universidad médica cubana defendemos la visión de la respuesta inmune como un proceso dinámico y complejo; razón por la cual consideramos que el concepto "líneas de defensa" se trata de una forma ambigua y estática de enfocar la respuesta inmune, la cual no satisface las necesidades actuales de los profesionales de la salud. Pues conceptualizar la respuesta inmune de esta manera tiende a crear la imagen del sistema inmune como una simple sucesión de obstáculos los cuales el patógeno debe vencer para provocar la infección, lo cual dista mucho de la Morfofisiología real del sistema de defensa.

Por otro lado, al analizar diversos libros de texto podemos encontrar diferentes formas de abordar la "respuesta inmune", todas ellas realizan la visión de este complejo fenómeno desde distintos puntos de vistas. Una de las formas más frecuentes en las que se enfoca la

respuesta inmune en los libros de texto básicos y de consulta de la escuela cubana de medicina es precisamente a través del concepto de "líneas de defensa". La ventaja de este enfoque es que permite ir dando al estudiante cada uno de los componentes de acuerdo al momento en que de forma general deben actuar; sin embargo, tienen la desventaja de crear el concepto de que la respuesta inmune es un evento estático e invariante, el cual sólo ocurre solo ante procesos infecciosos.

Cabe señalar que en los libros de texto de inmunología utilizan pocas veces el término "línea de defensa" y cuando lo realizan, es para referirse al sistema inmune innato como primera línea y no a una célula o componente molecular en particular (6,7,8). Si debemos enfatizar que el Libro "Fundamental Immunology", considerado uno de los textos de inmunología básica con mayor evidencia experimental, razón por la cual es un libro de consulta indispensable para los especialistas en inmunología; define explícitamente a los mastocitos como "primera línea de defensa" del organismo (9). Esto entra en contradicción con lo referido en el Tratado de Fisiología Médica de Gayton el cual define a los macrófagos tisulares como primera línea de defensa (10); mientras que el Robbins de Anatomía patológica le atribuye esta condición a los Neutrófilos (11).

Estas aparentes contradicciones son resultados directo de la interpretación y forma en que se aborde la respuesta inmune. Puesto que siempre debemos preguntarnos: "líneas de defensa" ¿frente a qué? y ¿respecto a qué? La respuesta inmune como categoría es heterogénea, diversa y se caracteriza por su especificidad y especialización; (12) razón por lo cual tratar de ajustar todos los tipos de infecciones, o incluso eventos no infecciosos que puedan activar el sistema inmune, a una norma es complejo y puede traer sesgos en el sistema de conocimientos adquiridos por el alumno, ya que la forma en que el sistema inmune erradica una infección intracelular es muy diferente de la respuesta frente a un helminto o a un tumor.

Por otro lado, a diferencia del rígido concepto de "Líneas de defensa" está el enfoque dinámico de la respuesta inmune, el cual proponemos como forma acertada de enseñar la inmunología en los tiempos actuales. Al impartir el contenido de esta forma podemos brindarle al estudiante una visión integradora de la respuesta inmune, centrado en el enfoque dinámico donde ocurren complejas relaciones entre los componentes moleculares y celulares; además de borrarse la delimitación entre respuesta inmune innata y adaptativa. Esta visión holística de la respuesta inmune como evento dinámico rediseña el concepto como meras barreras inconexas que un germen debe atravesar para poder colonizar el huésped o que el organismo emplea para eliminar las infecciones; convirtiéndolo en proceso único, que no es más que el reflejo de la compleja interacción entre el huésped y el parásito.

Otra ventaja del abordaje de la respuesta inmune como evento dinámico es sin duda la posibilidad de ajustarlo a otras situaciones diferentes de las infecciones, tales como la autoinmunidad, la alergia, tumores e incluso la tolerancia inmunológica la cual ocurre diariamente en el sujeto normal como estilo de respuesta inmune dotada de especificidad y memoria. De forma general se trata de una forma de entender la respuesta inmune que permite la generación de conocimiento transdisciplinar, lo cual le será de utilidad a los estudiantes, pues retomarán estos contenidos muchas veces durante la formación y actuar como médicos.

La principal desventaja de esta forma de abordar la inmunología resulta el cómo enseñar este concepto, puesto que es difícil de entender incluso por especialistas en inmunología, debido a la propia complejidad morfofuncional de la inmunidad y la gran cantidad de interacciones existentes entre el sistema inmune y el resto de la economía.

Propuesta metodológica para abordar la inmunología desde la nueva asignatura sangre y sistema inmune.

El nuevo programa sangre y sistema inmune propone la estructuración del conocimiento teniendo en cuenta los niveles de organización de la materia; para luego poner a funcionar el sistema inmune como un todo en el acápite dinámica de la respuesta inmune y finalmente abordar su interrelación con otros sistemas demostrando las bases fisiológicas del humano como ser biopsicosocial a través del suprasistema psiconeuroendocrinología. (12)

A pesar de la polémica generada por esta nueva forma de estructurar el contenido de la asignatura; la cual derriba los métodos tradicionales, en la cual se enseñaban la respuesta inmune dividiéndola en innata y adquirida, humoral y celular; esta nueva organización del contenido nos permite utilizar los conocimientos precedentes recibidos en otras asignaturas en función de los formación de los nuevos conceptos, de una forma más parecida a lo que exige la disciplina Bases Biológicas de la Medicina. También resulta en un escenario favorable para aplicar el concepto de respuesta inmune como evento dinámico.

Sustituir una concepción arraigada en los docentes es difícil y se hace más complejo cuando mucho de los libros de texto básico y de consulta tratan aun el sistema inmune fraccionando, donde la inmunidad innata es la primera y luego da paso a la adaptativa como si se trataran de dos sistemas independientes, donde uno sucede al otro. Este concepto es resultado y a la vez es el marco propicio para aplicar la antigua concepción de las "líneas de defensa".

La existencia de una inmunidad innata y adaptativa constituye una verdad parcial, porque independientemente que los componentes innatos son los primeros en actuar, nunca dejan de participar en el la respuesta inmune y por otro lado desde los primeros momentos de

establecida la respuesta inmune ya existe reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos, por lo cual no existe tal división entre innata primero y adaptativa después. Si no más bien existe una comunicación bidireccional entre los componentes innatos y adaptativos, en los cuales los primero activan los segundos y estos a su vez potencian a los primeros.

Al momento de explicar este hecho a los estudiantes es importante tener en cuenta que dice la bibliografía que consulta, pues diferentes formas de enfocar el concepto pudiera crear en el estudiante contradicciones que pudieran tener algún efecto sobre el proceso de enseñanza y aprendizaje.

Al revisar algunos libros de texto utilizados por los estudiantes y profesores podemos evaluar el tratamiento que se le da al concepto respuesta inmune y "líneas de defensa" por los diferentes autores. En este sentido el libro texto básico Morfofisiología III, sin llegar a utilizar este concepto deja entrever el papel iniciador de los macrófagos en la respuesta inmune, pues se tratan de células con capacidad de presentar antígenos y producir citocina. Sin embargo, el capítulo siguiente realiza una acertada consolidación de la dinámica de la respuesta inmune (14).

Por otro lado, el libro de consulta Tratado de Fisiología Médica de Guyton, en su capítulo dedicado al estudio de la inmunología define rígidamente cuatro líneas de defensa; definiendo el macrófago tisular como la primera de estas líneas (10). Por otro lado el Tresguerres, libro de consulta para los profesores, da una visión más general e integradora de la respuesta inmune lo cual se acerca de forma acertada al enfoque dinámico que necesita comprender el profesor para transmitirlo a sus alumnos (15).

Microbiología, aborda el tema de inmunología como parte del capítulo de atributos del huésped para resistir las infecciones. En este capítulo, no se emplea el término "línea de defensa" y de una forma muy sintética resume los principales efectores del sistema inmune inespecífico y específico; definiendo como mecanismos de defensas innato a las barreras, respuesta inflamatoria, fiebre y respuesta fagocitaria (16). De esta manera se le brinda al estudiante de forma muy general las esencialidades de la respuesta inmune frente a un germen.

En Anatomía Patológica se vuelve a enfocar el término "líneas de defensas" pero en esta ocasión desde la mirada del proceso inflamatorio. El Robbins, libro de consulta para los estudiantes y libro básico para los profesores plantea que los neutrófilos son los primeros en participar en el proceso inflamatorio (11).

Cada libro de texto realiza un tratamiento del sistema inmune bajo su propia dinámica y ajustada a sus necesidades. Es por esta razón que se hace necesario la integración de la

inmunología en una sola, porque el sistema inmune es único y son los mismos efectores los que responden frente a un germen, que los encargados de la inmunovigilancia, la tolerancia o simplemente los responsables de determinadas patologías como el asma bronquial. El enfoque dinámico de la respuesta inmune nos permite agrupar todas estas respuestas tan heterogéneas dentro de un patrón general.

El problema metodológico fundamental reside en la forma de impartir el contenido al estudiante; es por esto que recomendamos una visión transdisciplinaria e integradora del fenómeno; además de promover un pensamiento problémico y crítico. Con ello dotamos al estudiante con las herramientas básicas necesarias para entender el proceso de defensa normal y aplicarlo a situaciones patológicas como parte de la Inmunopatogenia de enfermedades comunes a las cuales se va a enfrentar en su práctica clínica.

Dado a la poca disponibilidad de recursos humanos docentes de esta disciplina y teniendo en cuenta la tradicional preparación del profesores de Morfofisiología y otros profesionales dedicado al trabajo de la inmunología, los cuales están capacitados para impartir estos contenidos docentes; en muchas facultades del país la asignatura Sangre y sistema inmune será impartida por profesores no especialistas en inmunología. Entonces: ¿Cómo se debe impartir este tema en el nuevo plan de estudio? ¿Qué utilidad tiene abordar el término “línea de defensa” para los estudiantes? ¿Qué consideraciones debe tener en cuenta el profesor que impartirá la asignatura?

En este sentido nos debemos plantear una forma innovadora de impartir la inmunología y lo primero que nos debemos preguntar ¿Es útil transmitir al estudiante el concepto de “líneas de defensa”? ¿Respecto a qué estamos planteando este concepto? ¿Es realmente el concepto de “línea de defensa” una invariante del conocimiento en inmunología?

Realmente los libros de texto de inmunología definen como primera línea de defensa a la inmunidad innata en general. Esta respuesta innata activa a los mecanismos adquiridos los cuales potencian a los primeros y permiten una respuesta más específica, especializada y efectiva para eliminar el agente agresor en cuestión; finalmente se genera una memoria inmunológica la cual nos protege frente a nuevas agresiones (6,7,8). De esta manera el mero concepto de “línea de defensa” se pierde y da paso a una visión de la respuesta inmune como un evento dinámico, complejo, interrelacionado y muy regulado.

Por otra parte la respuesta frente a un virus es muy diferente a la respuesta frente a una bacteria extracelular. Si aplicáramos el concepto de “líneas de defensas” en la respuesta antiviral los interferones tipo I y las células Asesinas Naturales sería una “segunda línea” de defensa frente a la infección, después del mecanismo de barrera (17); esto no quiere decir

que los neutrófilos y macrófagos no jueguen un papel significativo en la respuesta antiviral (18,19).

Por otro lado, la respuesta inmune frente a una bacteria extracelular difiere de la respuesta antiviral; aquí los fagocitos como polimorfonucleares y los macrófagos tisulares en conjunto con el sistema de complemento, tendrían un papel trascendental en la eliminación inicial de la bacteria y pudiera ser definido como la "segunda línea" de defensa frente a bacterias extracelulares, después de la acción de las barreras hística y los péptidos antimicrobianos (20,21).

Como podemos ver en los ejemplos anteriores las "líneas de defensas" son muy diferentes en la infección viral y bacteriana extracelular; entonces: ¿que sería útil transmitir a los estudiantes? ¿Qué necesitan saber los estudiantes para su práctica como futuros médicos generales?

En este sentido es más importante que el estudiante comprenda que la respuesta inmune es heterogénea, variada, especializada, discrimina lo propio de lo no propio y tiene memoria (6). También es importante fomentar el enfoque dinámico de la respuesta inmune, la cual consta de una fase de reconocimiento, activación, eliminación, contracción y memoria. En la práctica clínica diaria este conocimiento le permitirá al médico entender por qué de los períodos de incubación o simplemente porque en una epidemia los individuos normales enferman solo una vez. Además de comprender la importancia de no violar los esquemas de dosis en las vacunas o el por qué una prueba inmunológica pudiera persistir positiva durante varios meses y esto no es indicativo de enfermedad activa. Por otro lado, las diferencias en la forma de activarse el sistema inmune nos ayuda a identificar el agente que está ocasionando el cuadro infeccioso, de ahí que la neutrofilia estaría más relacionada con infecciones por bacterias extracelulares, mientras que las células linfomonocitarias y la linfocitosis con infección viral.

Adicionalmente la inmunología trasciende al proceso infeccioso; es por esto que no solo debemos transmitirle los conocimientos propios de la respuesta a infecciones; si no, crear las bases para su vinculación a otros tipos de situaciones como las enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias, rechazos a trasplante, reacciones de hipersensibilidad, cáncer y otras patologías. Para ello es recomendable enseñarle la dinámica de la respuesta inmune típica en relación a la clase de antígeno y los mediadores involucrados; relacionando la estructura con la función. De esta manera se cumplen los objetivos de la disciplina en la cual pertenece esta asignatura.

CONCLUSIONES

La inmunología es una ciencia transdisciplinaria cuyo sistema de contenidos acompaña al médico desde los momentos iniciales de su formación y trasciende a su práctica profesional. Los temas de inmunología son abordados por numerosas especialidades. Sin embargo, la visión parcializada de cada una de estas disciplinas puede crear en los estudiantes errores de interpretación; es por ello que se recomienda el uso de las herramientas propias de la inmunología y el abordaje de la respuesta inmune como evento dinámico. Además el término "líneas de defensa" pudiera crear una visión estática y fragmentada de la inmunología, pues estas "líneas de defensa" varían en relación al germen y la puerta de entrada. Es más acertado transmitirle al estudiante cuáles son las propiedades del sistema inmune y el esquema general de una dinámica de la respuesta inmune tipo que le sirva como base para entender la Inmunopatología de múltiples enfermedades infecciosas y no infecciosas que enfrentará como futuro profesional. De esta manera se propone a los profesores de ciencias médicas el modelo de respuesta inmune como evento dinámico para ser abordado desde el punto de vista metodológico como una variante a asumir en el proceso de enseñanza de la inmunología en el plan D de la carrera de medicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Castellanos Simons D, Castellanos Simons B, Llivina Lavigne M, Silverio Gómez M. hacia una concepción del aprendizaje desarrollador La Habana: Instituto Superior Pedagógico Enrique José Varona. Colección proyectos; 2001.
2. Marin N. Enseñanza de las ciencias desde el punto de vista del constructivismo orgánico. Revista española de enseñanza de las ciencias. 2014; 32(2): 221-27.
3. Alonso-Remedios A, Pérez Rumbaut G, Pérez Martín O. La inmunología en la formación de especialistas en medicina. Educación Médica Superior. 2017; 31(4). .
4. Pernas Gómez M, Taureau Díaz N, Diego Cobelo J, Miralles Aguilera E, Agramonte del Sol A, Fernández Sacasas J. Las ciencias básicas biomédicas en el plan de estudio D de la carrera de Medicina. Educ Med Super [Internet]. 2015 [citado 2017 Abr 11] ; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412015000300009&lng=es; 29(3).
5. Serrano Barrera OR, Robinson Rodríguez RJ, Castellanos Martínez R, Guevara Rosales M. La Inmunología en la formación de pregrado de la docencia médica. Educ Med Super. 2005; 19(4).
6. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Molecular y Celular. Octava ed. Philadelphia:

ELSEVIER; 2015.

7. Owen J, Punt J, Stranford S, Jones P, Kuby. *Inmunología*. Séptima ed. Mexico: McGraw-Hill; 2013.
8. Rojas M W, Anaya C J, Cano R L, Aristizábal B B, Gómez O L, Lopera H D. *Inmunología de Rojas*. Decimoséptima ed. Medellín: CIB; 2015.
9. Scapini P, Tamassia N, Pucillo C, Cassatella M. Granulocytes and Mast Cells. In Paul W. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 482.
10. Gayton A, Hall J. *Tratado de Fisiología Médica*. Duodécima ed. Madrid: Elsevier; 2011.
11. Kumar V, Abbas A, Aster J, Robbins S. *Patología Básica de Robbins*. novena ed.: Elsevier; 2013.
12. Pérez O, Vega IG. *Inmunología del sujeto sano* La Habana: Ciencias Médicas; 2017.
13. Serrano Barrera O, Robinson Rodríguez R, Castellanos Martínez R, Guevara Rosales M. *La Inmunología en la formación de pregrado de la docencia médica*. Educ Med Super [Internet]. 2005 Dic [citado 2017 Abr 11]; 19(4): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21412005000400003&lng=es.
14. Castillo Guerrero L, González Aguilar V, Espinosa Quirós D, González Jardinez M, Nuñez López N, Miliam Companiony D, et al. *Morfofisiología Humana* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015.
15. Tresguerres J, Ariznavarreta C, Cardinali D, Gil Loyzaga P, Mora Turel F, Tamargo Méndez J. *Fisiología Humana*. Tercera ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2005.
16. Junco Díaz R, Rodríguez Pérez C. Atributos del hospedero para resistir. In Llop Hernández A, Valdéz-Dapena Vivanco M, Zuazo Silva J. *Microbiología y Parasitología Médica*. La Habana: Ciencias Médicas; 2001. p. 125-40.
17. Zuniga E, Macal M, Lewis G, Harker J. Innate and Adaptive Immune Regulation During Chronic Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2015 Nov; 2(1):573-97. .
18. Galani I, Andreakos E. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *J Leukoc Biol*. 2015 Oct; 98(4):557-64. .
19. Ashhurst T, Vreden C, Munoz-Eraza L, Niewold P, Watabe K, Terry R, et al. Antiviral macrophage responses in flavivirus encephalitis. *Indian J Med Res*. 2013 Nov; 138(5):632-47. .
20. Boe D, Curtis B, Chen M, Ippolito J, Kovacs E. Extracellular traps and macrophages: new roles for the versatile phagocyte. *J Leukoc Biol*. 2015 Jun; 97(6):1023-35. .

21. Vorobjeva N, Pinegin B. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. *Biochemistry (Mosc)*. 2014;79(12):1286-96. .