Influencia del tipo de masticación sobre el estrés crónico en los niveles leucocitarios.

Influence of the type of chewing on chronic stress in leukocyte levels

Lam-Figueroa Nelly Maritza^{1,2}, Alzamora-Gonzales Libertad^{1,3}, Colona-Vallejos Erasmo^{1,3} Arone-Farfán Ricardo³ Ruiz-Ramírez Eliberto⁴, Crispín-Huamaní Luis Javier¹, Portilla-Flores Oscar Sigifredo¹, Alarcón-Velásquez Lucero¹, Aguirre-Siancas Elías Ernesto^{1,4}

Introduction: Chewing emerges as a physiological mechanism that modulates various processes in the brain, even in the process of understanding, among these processes is stress. The objective was to determine the influence of the type of chewing on chronic stress in leukocyte levels. **Material and method:** 48 male Balb/c mice were used that were divided into 4 equal groups: group N (normal chewing), group NE (normal chewing + stress), group D (poor chewing) and group DE (poor chewing + stress). The leukocyte levels were evaluated at the fourth and the twelfth week of beginning the experiment. Each mouse was sacrificed to obtain the blood sample and evaluate its leukogram.

Results: At the fourth week, lymphocytopenia of the DE group regarding group D and group N ($p < 0.05$), and neutrophilia were found in the DE group regarding group D ($p < 0.05$). At the twelfth week, lymphocytopenia and neutrophilia of the DE and NE groups were observed when compared with groups D and N ($p < 0.05$), respectively.

Conclusion: Chronic stress produces lymphocytopenia and neutrophilia, regardless of the type of chewing.

Keywords: Chewing, chronic stress, leukocytes, leukogram, mice.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2020; 58 (3): 221-229

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en el presente trabajo
El presente estudio fue financiado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Aceptado: 20/07/2020

Recibido: 10/12/2019

¹ Grupo de Investigación NEURON. Vicerrectorado de Investigación y Posgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Facultad de Biología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

⁴ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

Introducción

En las ciencias de la salud, como la medicina y la biología, se define al estrés como un conjunto de respuestas fisiológicas ante un estímulo, ante un factor adverso o ante alguna restricción que un organismo sufre⁽¹⁾. El estrés puede clasificarse en agudo y crónico, ambos generan cambios determinantes en la fisiología de un organismo mediante la alteración del eje psiconeuroinmunoendocrino⁽²⁾. Existen múltiples investigaciones que demuestran la retroalimentación existente entre el sistema inmune y las funciones cerebrales ante el estrés⁽³⁾. El estrés crónico afecta la actividad de las células inmunitarias mediante procesos ligados al sistema simpático, parasimpático y a los mediadores moleculares neuroendocrinos que estos sistemas controlan, como son los glucocorticoides y las catecolaminas⁽¹⁾. Es conocida la presencia de receptores para glucocorticoides en las células inmunológicas, por lo que el estrés y sus mediadores moleculares podrían modificar la respuesta y el número de los leucocitos⁽⁴⁾. Además, el estrés crónico es causante del aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, como diversas interleuquinas entre la que destaca la 1 y la 6, además del aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), el cual a su vez aumenta la expresión de la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la cual modula la proliferación de algunos tipos de leucocitos entre los que destaca los linfocitos T^(5,6).

Uno de los factores que regulan las manifestaciones del estrés sobre el organismo es la masticación⁽⁷⁾, la cual ha demostrado en diversas investigaciones disminuir los efectos dañinos y pro-oxidativos que el estrés genera sobre el sistema nervioso autónomo y sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (eje HHS), reduciendo la expresión y liberación de algunas moléculas reguladoras del sistema inmunológico como lo son la adrenalina, la hormona adrenocorticotropa y los corti-

coesteroides⁽⁸⁾; siendo estos últimos potentes agentes modificadores de las funciones inmunitarias, promoviendo la producción de moléculas inmunológicas llamadas lipocortinas y regulando la síntesis del factor de necrosis tumoral (TNF α) y otras citoquinas⁽⁴⁾. Así mismo, se ha estudiado clínicamente la relación del estrés con el desarrollo de algunas patologías de la masticación como el bruxismo y el apretamiento dentario excesivo, las cuales son parafunciones mediadas por los músculos masticatorios⁽⁹⁾.

Diversos diseños experimentales en roedores sometidos a estrés por inmovilización o a la exposición al frío, demostraron que si se les estimulaba la función masticación mediante la mordida de palillos de madera durante el sometimiento al estrés, se reducía la activación del estrés sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y sobre la actividad del sistema nervioso autónomo, reduciendo la actividad de las hormonas adrenocorticotrópicas y el cortisol^(8,10). También se han realizado diseños experimentales en seres humanos, en los cuales la masticación disminuye la percepción del estrés comparando con grupos controles que no masticaron^(10,11). Sin embargo, es muy poco lo que se conoce sobre el efecto que el estímulo masticatorio tiene sobre el número de leucocitos en organismos sometidos a estrés y justamente la presente investigación tuvo como propósito determinar la influencia del tipo de masticación sobre el estrés crónico en los niveles leucocitarios en ratones de la cepa Balb/c.

Material y Método

Este estudio experimental fue aprobado por el comité de ética de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos con Acta No 0345. Se utilizaron 48 ratones albinos machos de 8 semanas de edad de la cepa BALB/c que se adquirieron del Centro de Producción de Animales de Experimentación del Instituto

Nacional de Salud de la ciudad de Lima. Los animales tuvieron una semana de ambientación donde todos fueron alimentados con la misma dieta que recibieron desde el destete (día 21 de vida), dicha dieta fue en granos. Luego de dicha semana de ambientación, se aleatorizó a los roedores en 4 grupos de 12 animales cada uno modificando su masticación mediante el cambio de la consistencia de dieta de acuerdo con el diseño propuesto por Aguirre-Siancas & Lam-Figueroa⁽¹²⁾. Los grupos fueron nominados de la siguiente manera:

- 1) Grupo NE (Masticación normal + estrés por inmovilización), continuó con la misma dieta en granos y se le aplicó estrés por inmovilización.
- 2) Grupo N (masticación normal sin estrés), continuó con misma dieta en granos y no se le aplicó estrés por inmovilización.
- 3) Grupo DE (Masticación deficiente + estrés por inmovilización), se alimentó con los granos pulverizados (dieta en polvo) para inducir deficiencia masticatoria y se le aplicó estrés por inmovilización.
- 4) Grupo D (masticación deficiente sin estrés), se alimentó con los granos pulverizados (dieta en polvo) para inducir deficiencia masticatoria y no se le aplicó estrés por inmovilización.

Después de 4 semanas, la mitad de los ratones de cada grupo fueron sacrificados para obtener sus muestras sanguíneas; la mitad restante de ratones de cada grupo fue sacrificado después de 12 semanas de iniciado el experimento, igualmente para obtener sus muestras de sangre.

Inducción del estrés por inmovilización

Después de la semana de ambientación y al día siguiente de empezar cada grupo de animales con su respectiva dieta, los grupos NE y DE fueron inducidos a estrés por inmovilización para lo cual se colocó a cada

animal en una caja de poliestireno transparente de 3 cm de alto, 3 cm de ancho y 8 cm de largo para restringir su movimiento, pero sin privarle completamente del mismo. La caja tenía orificios en uno de sus extremos, lo cual permitió la respiración del animal. Dicho procedimiento se realizó durante la mañana -entre las 8am y 12m- por el tiempo de 60 minutos durante todos los días de la investigación en los ratones de los grupos señalados.

Obtención de la muestra de sangre y procesamiento

Para obtener la sangría total se sacrificó a la mitad de los roedores de cada grupo experimental a la semana 4 y, la otra mitad, a la semana 12 de iniciado el experimento mediante dislocación cervical, siguiendo las recomendaciones de Danneman et al⁽¹³⁾. La sangre fue colectada en tubos de extracción BD Microtainer® con EDTA; se emplearon 10 µl de sangre sobre una lámina portaobjetos y se procedió a realizar el frotis y la coloración Wright por 7 min, cada muestra fue procesada por triplicado. El leucograma se realizó siguiendo la metodología de Castellanos- Puerto et al⁽¹⁴⁾. Para la identificación morfológica de los leucocitos se siguió el procedimiento propuesto por Fox et al⁽¹⁵⁾; Weiss et al⁽¹⁶⁾ y O'Connell et al⁽¹⁷⁾. El conteo diferencial se realizó por observación microscópica (x 1 000). Debido a la normalidad de los datos y a la presencia de homocedasticidad, se aplicó análisis de varianza (ANOVA), además de la prueba de Tukey.

Resultados

Identificación de neutrófilos y linfocitos de ratón

La identificación de los neutrófilos se realizó tomando en cuenta los reportes de Fox et al⁽¹⁵⁾ y O'Connell et al⁽¹⁷⁾. Se observaron algunos neutrófilos en forma de “8” y circular. Ade-

más, se observaron neutrófilos multisegmentados también descritos por Biermann et al⁽¹⁸⁾ y O'Connell et al⁽¹⁷⁾, en sangre periférica de ratones. Por otra parte, se identificaron dos tipos de linfocitos de manera similar a lo reportado por Weiss et al⁽¹⁶⁾. Los linfocitos “pequeños” con escaso citoplasma y los linfocitos “grandes” con un citoplasma más extendido.

Identificación de monocitos y eosinófilos de ratón

En la identificación de monocitos de sangre periférica se encontraron monocitos con nú-

cleo reniforme y con núcleo en anillo coincidiendo con los reportes de Biermann et al⁽¹⁸⁾, Fox et al⁽¹⁵⁾ y O'Connell et al⁽¹⁷⁾. Por otra parte, los tipos encontrados de eosinófilo tuvieron núcleo en forma de anillo y de forma multilobulada al igual que los descritos por Weiss et al⁽¹⁶⁾.

Leucograma

En las Tablas 1 se muestran los conteos diferenciales de leucocitos en ratones sometidos a estrés crónico por 4 y por 12 semanas, respectivamente.

Tabla 1. Influencia de la masticación y el estrés crónico de 4 y 12 semanas sobre el conteo diferencial de leucocitos en ratones Balb/c

		CONTEO DIFERENCIAL DE LEUCOCITOS			
GE		Linfocitos (%)	Neutrófilos (%)	Monocitos (%)	Eosinófilos (%)
Evaluación en la semana 4	DE	40.50±3.6	51.40±3.7	2.30±1.5	2.5±1.2
	D	55.64±7.2	42.53±6.2	3.4±1.7	2.4±0.9
	NE	46.15±3.1	52.40±3.7	2.85±0.3	2.20±1.4
	N	55.40±2.1	40±6.0	3.25±1.2	2.75±0.7
Evaluación en la semana 12	DE	40.03±3.5	55.50±4.5	1.90±1.5	2.1±1.7
	D	57.50±7.2	39.50±5.2	3.2±0.9	1.40±0.5
	NE	43.60±2.5	53.40±3.7	2.40±0.3	1.80±0.8
	N	55.30±2.1	39.30±6.2	2.85±0.5	1.60±0.7

Grupo experimental de ratones (GE); masticación deficiente + estrés agudo (DE), masticación deficiente sin estrés (D); masticación normal +estrés agudo (NE); masticación normal sin estrés (N). (±): Desviación estándar

En las Figuras 1 y 2 se muestran la comparación porcentual de linfocitos y neutrófilos respectivamente, los cuales fueron sometidos a estrés crónico de 4 semanas. En la Figura 1 se observa una disminución significativa de linfocitos del grupo DE respecto al grupo D ($p<0.05$). También se encontró una disminución significativa de linfocitos del grupo DE respecto al grupo N ($p<0.05$).

No se encontró diferencia significativa entre los linfocitos de los grupos NE y N. De igual forma no existe diferencia significativa entre los grupos DE y NE ($p>0.05$). La Figura 2 muestra el aumento significativo de neutrófilos del grupo DE respecto al grupo D ($p<0.05$). En relación a los grupos NE y N no hubo diferencia significativa al igual que entre los grupos DE y NE ($p>0.05$).

Figura 1. Conteo diferencial de linfocitos respecto a la masticación y al estrés crónico por 4 semanas. $*(p<0.05)$

Figura 2. Conteo diferencial de neutrófilos respecto a la masticación y al estrés crónico por 4 semanas. $*(p<0.05)$

En las Figuras 3 y 4 se muestran la comparación porcentual de linfocitos y neutrófilos sometidos a estrés crónico por 12 semanas, respectivamente. En la figura 3 se observa una disminución significativa de los linfocitos del grupo DE respecto al grupo D ($p<0.05$). De igual forma existe variación significativa entre el recuento de linfocitos del grupo NE y el grupo N. El resto de las comparaciones entre los grupos no muestran

variaciones significativas ($p>0.05$). La figura 4 muestra el aumento significativo de neutrófilos del grupo DE respecto al grupo D. También el grupo NE presenta aumento significativo de neutrófilos en relación al grupo N ($p<0.05$). Finalmente, no se encontró diferencia entre DE y NE ($p>0.05$).

En la comparación de las variaciones en el conteo de monocitos y eosinófilos no se encontró ninguna diferencia. Así como tampoco

Figura 3. Conteo diferencial de linfocitos respecto a la masticación y al estrés crónico por 12 semanas. $^{*}(p<0.05)$ Figura 4. Conteo diferencial de neutrófilos respecto a la masticación y al estrés por 12 semanas. $^{*}(p<0.05)$

co en el conteo de todas las células leucocitarias entre los N, D, NE y DE sometidos a estrés crónico de 4 semanas vs estrés crónico de 12 semanas.

Discusión

En todas las comparaciones hechas entre los grupos sometidos a estrés versus sus controles (DE vs D y NE vs N) se halló que los

grupos experimentales en los que se indujo estrés por inmovilización presentaron menor cantidad de linfocitos y mayor cantidad de neutrófilos, siendo ello más evidente en las evaluaciones hechas a la semana 12. En el resto de comparaciones no se encontraron mayores diferencias.

Los resultados hallados en la investigación indican que el factor que impacta en la disminución significativa de linfocitos en los

roedores es el estrés; sin embargo, en un estudio realizado con estudiantes universitarios se concluyó que debido a que el estrés se presenta de manera relativamente constante en los estudiantes, los recuentos de la serie blanca no son afectados de manera significativa, este cuadro de diestrés (crónico) al parecer es superado en el tiempo⁽¹⁹⁾, la primera gran diferencia que explica los resultados encontrados entre el estudio de Orellana y el nuestro son los tipos de organismos empleados, la otra diferencia sería que el ser humano, hasta cierto punto, tiene capacidad adaptativa en el tiempo ante el estrés, y al parecer los ratones no tienen ese mecanismo adaptivo tan desarrollado.

En otro estudio, realizada también en estudiantes universitarios, se tomaron los conteos de leucocitos antes y después de exámenes, y se concluyó que los alumnos bajo estrés académico presentaron una tendencia a disminuir los recuentos de linfocitos totales en comparación con los realizados antes del período de exámenes⁽²⁰⁾, estos resultados son similares a los encontrados en nuestra investigación, pero con la gran diferencia que en el estudio en humanos se aplicó un estresor agudo en cambio en la presente investigación se indujo estrés crónico evaluado a la semana 4 y 12.

Por otro parte, la neutrofilia observada en los ratones sometidos a estrés, al margen del tipo de masticación, indica que existe una estrecha relación entre el perfil de neutrófilos y el nivel de glucocorticoides plasmáticos, que como se sabe aumentan durante el estrés fisiológico⁽²¹⁾. Estas hormonas actúan incrementando el número y el porcentaje de neutrófilos (neutrofilia), mientras que decrecen los linfocitos (linfopenia o linfocitopenia)⁽²²⁾, es así que estos valores leucocitarios adquieren importancia y pueden considerarse biomarcadores de estrés e incluso de depresión⁽²³⁾. Lo interesante en la investigación realizada es que el impacto del estrés crónico en los animales de experimentación

se hace significativamente más notorio cuando se añade la deficiencia masticatoria como se observa en los grupos DE; sin embargo, el efecto del estrés crónico sobre los niveles leucocitarios sobrepasa cualquier efecto regulador que la masticación normal podría ejercer, como se evidencia en los grupos NE. En experimentos realizados en ratones por Liu et al⁽⁶⁾, demostraron que el efecto del estrés, inducido durante cuatro semanas, aumentó significativamente las cantidades plasmáticas de las citoquinas proinflamatorias: TNF, IL 1 e IL 18. Además, en un trabajo de Jia et al⁽²⁴⁾ realizado sobre ratones sometidos a estrés por frío, demostraron el efecto de dicho modelo de estrés al producir aumento de la cantidad de IL 9 e IL 13. Estos dos estudios referidos no evaluaron niveles de leucocitos; sin embargo, la presencia de citoquinas está intimamente ligada a la activación o inactivación de globulos blancos afectando su número⁽²⁵⁾.

Finalmente, el conteo leucocitario fue afectado por el estrés con la consecuente disminución de linfocitos y el incremento de neutrófilos, confirmando que el modelo de estrés por inmovilización, empleado en el presente estudio, cumplió con lo esperado y que está respaldado en los diversos trabajos que se han referenciado a lo largo del artículo

Conclusiones

El estrés es un estado que debilita la inmunidad mediada por linfocitos de manera significativa y moviliza una mayor cantidad de neutrófilos en los animales de experimentación, sin ser afectado por la masticación normal. Aunque la deficiencia masticatoria acentuó dichos efectos producidos por el estrés crónico como se observó en los animales de los grupos DE.

Resumen:

Introducción: La masticación emerge como un mecanismo fisiológico que modula diversos procesos encefálicos aún en proceso de entendimiento, entre dichos procesos se encuentra el estrés. El objetivo fue determinar la influencia del tipo de masticación sobre el estrés crónico en los niveles leucocitarios.

Material y método: Se empleó 48 ratones machos de la cepa Balb/c que se dividieron en 4 grupos iguales: grupo N (masticación normal), grupo NE (Masticación normal + estrés), grupo D (masticación deficiente) y grupo DE (Masticación deficiente + estrés). Los niveles leucocitarios fueron evaluados a la cuarta y a la décima segunda semana de iniciado el experimento. Se sacrificó a cada ratón para obtener su muestra de sangre y evaluar su leucograma. **Resultados:** Se encontró, a la cuarta semana, linfocitopenia del grupo DE respecto al grupo D y al grupo N ($p<0,05$), y neutrofilia en el grupo DE respecto al grupo D ($p<0,05$). A la décima segunda semana se observó linfocitopenia y neutrofilia de los grupos DE y NE al compararlos con los grupos D y N ($p<0,05$), respectivamente. **Conclusión:** el estrés crónico produce linfocitopenia y neutrofilia, independiente del tipo de masticación.

Palabras clave Estrés crónico, leucocitos, leucograma, masticación, ratones.

Referencias Bibliográficas

1. Fali T, Vallet H. & Sauce D. Impact of stress on aged immune system compartment: Overview from fundamental to clinical data. *Exp Gerontol* 2018; 105: 19-26.
- 2.- González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Elizondo-Villarreal B & Monge-Ortega OP. Psychoneuroimmunoendocrinology: clinical implications. *World Allergy Organ* 2017; 10:19.
- 3.- Tsyglakova M, McDaniel D & Hode, GE. Immune mechanisms of stress susceptibility and resilience: Lessons from animal models. *Front Neuroendocrinol* 2019; 54:100771.
- 4.- Ruiz-Ramírez E, Arroyo-Acevedo J & Condorhuamán M. Efecto de la prednisona y su relación con la longitud del movimiento dental en rata (*Rattus norvegicus*). *Ciencia e Investigación* 2014; 17: 33-36.
- 5.- Misiak B, Stańczykiewicz B, Kowtowicz K, Rybakowski J, Samochowiec J & Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review. *Schizophr Res* 2018; 192: 16–29.
- 6.- Liu Y, Peng Y, Liu L, Wu T, Zhang Y, Lian J et al. TNF α mediates stress-induced depression by upregulating indoleamine 2,3-dioxygenase in a mouse model of unpredictable chronic mild stress. *Eur Cytokine Netw* 2015; 26: 15-25.
- 7.- Aguirre-Siancas EE. Bases neurocientíficas de la función masticatoria y su efecto sobre el estrés y las funciones cognitivas. *Rev Chil Neuro-psiquiatr* 2017; 55: 9-17.
- 8.- Kubo K, Iinuma M, & Chen H. Mastication as a Stress-Coping Behavior. *BioMed Res Int* 2015; 1-11.
- 9.- Von Bischoffshausen K, Wallem A, Allendes A & Díaz R. Bruxism and

- Stress Prevalence in Dentistry Students of the Pontificia Universidad Católica de Chile. *Int. J. Odontostomat* 2019; 13: 97-102.
- 10.- Nishigawa K, Suzuki Y & Matsuka Y. Masticatory performance alters stress relief effect of gum chewing. *J Prosthodont Res* 2015; 59: 262 – 267.
 - 11.- Smith A & Woods M. Effects of chewing gum on the stress and work of university students. *Appetite* 2012; 58: 1037-40.
 - 12.- Aguirre-Siancas EE & Lam-Figueroa N. Effect of chewing on memory and spatial learning in adult and senile mice. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2019; 57: 149-157.
 - 13.- Danneman P, Suckow M. & Brayton C. The laboratory mouse. 2nd Edition. London: CRC Press Inc; 2012.
 - 14.- Castellanos-Puerto E, Sebazco-Pernas C, Fernández M & Pérez-Santoya P. Alteración de los niveles leucocitarios en ratones BALB/C sometidos a estrés. *Rev Cubana Invest Biomed* 2006; 25: 1-5.
 - 15.- Fox J, Davisson M, Quimby F, Barthold S, Newcomer C & Smith A. The Mouse in Biomedical Research. 2nd Edition. Boston: Elsevier; 2007.
 - 16.- Weiss D, Wardrop K & Schalm O. Schalm's veterinary hematology. 6th ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2010.
 - 17.- O'Connell E, Mikkola A, Stepanek A, Vernet A, Hall C, Sun C et al. Practical murine hematopathology: a comparative review and implications for research. *Com Med* 2015; 65: 96-113.
 - 18.- Biermann H, Pietz B, Dreier R, Schmid KW, Sorg C & Sunderkötter C. Murine leukocytes with ring-shaped nuclei include granulocytes, monocytes, and their precursors. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 217-231.
 - 19.- Orellana-Guevara R. Relación del estrés con recuentos leucocitarios de estudiantes. *Rev Inv Sci* 2015; 4: 21-39.
 - 20.- Hernández CR, González SL, González JS, Pérez JL & Roque IS. Variación de la cuenta de linfocitos en estudiantes de la Facultad de Bioanálisis bajo estrés. *Rev Med UV* 2011; 1: 14-5.
 - 21.- Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M & Riccardi C. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *Int J Mol Sci* 2018; 19: pii: E4090.
 - 22.- Grzelak A, Davis D, Caraker S, Crim M, Spitsbergen J & Wiedmeyer Ch. Stress Leukogram Induced by Acute and Chronic Stress in Zebrafish (*Danio rerio*). *Comp Med*. 2017; 67: 263–269.
 - 23.- Beydoun M, Beydoun H, Dore G, Canas J, Fanelli-Kuczmarowski M, Evans M, et al. White blood cell inflammatory markers are associated with depressive symptoms in a longitudinal study of urban adults. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e895.
 - 24.- Jia Z, Chen A, Wang C, He M, Xu J, Fu H et al. Amelioration effects of Kaempferol on immune response following chronic intermittent cold-stress. *Res Vet Sci* 2019; 125: 390-396.
 - 25.- Moro-García M, Mayo J, Sainz R & Alonso-Arias R. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes. *Front Immunol* 2018; 9: 339.

Correspondencia:

Elías Aguirre-Siancas
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Avenida Grau 755. Lima, Perú.
eaguirres@unmsm.edu.pe