

Características de algunos parámetros de la inmunidad humoral y celular en pacientes con linfedema

Characteristics of some humoral and cellular immunity's parameters in patients with lymphedema

Karelia Maldonado Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0002-7506-782X>

Luis Enríquez Rodríguez Villalonga^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3876-5020>

Miriam Mahía Vilas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6269-2688>

¹Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. (INACV). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luis.rodriquez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El linfedema es una enfermedad crónica con un impacto negativo sobre la salud de las personas que lo padecen. Este se considera un problema de salud subestimado y subregistrado, por lo que requiere de mayores esfuerzos investigativos y sanitarios.

Objetivo: Identificar las características de algunos parámetros de la inmunidad humoral y celular en pacientes con linfedema del municipio El Cerro.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo en 48 pacientes residentes en el municipio Cerro, atendidos en consulta externa del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. en el período 2011-2015. El grupo se dividió en 24 pacientes con linfedema y 24 sin la enfermedad. A todos se les cuantificaron las concentraciones de las inmunoglobulinas (A, G y M) y de la proteína C reactiva. También se les hizo la prueba de hipersensibilidad retardada. Se utilizó chi cuadrado no paramétrico para asociar el estado inmunológico con la presencia de linfedema, la etiología y los estadios de este. Se trabajó con una confiabilidad del 95 % ($p < 0,05$).

Resultados: Predominaron los pacientes del sexo femenino (58,3 %) y los de 60 años y más (29,2 %). Hubo mayor frecuencia de linfangitis recurrentes (70,8 %), con predominio del linfedema secundario en estadio IIb (45,8 %); de afectación del miembro inferior derecho (45,8 %), con una diferencia significativa de las inmunoglobulinas (IgA e IgG); y de frecuencia de pacientes anérgicos (91,7 %), con proteína C reactiva positiva (45,8 %).

Conclusiones: Los pacientes con linfedema tienen afectados su sistema inmune, con mayor frecuencia de anérgicos, disminución de las inmunoglobulinas IgA e IgG, y positividad de proteína C reactiva.

Palabras clave: linfedema; sistema inmune; inmunoglobulinas.

ABSTRACT

Introduction: Lymphedema is a chronic disease with a negative impact on the health of patients with lymphedema. It is considered an underestimated and sub-recorded health problem, which requires greater research and health efforts.

Objective: Identify the characteristics of some parameters of humoral and cellular immunity in patients with lymphedema from Cerro municipality.

Methods: A descriptive study was carried out in 48 patients living in Cerro municipality, who were attended in the external consultation of the National Institute of Angiology and Vascular Surgery in the period 2011-2015. The group was divided into 24 patients with lymphedema and 24 patients without the disease. The concentrations of immunoglobulins (A, G and M) and C-reactive protein were quantified in all of them. The test of delayed hypersensitivity was also performed. Non-parametric *chi-square* was used to associate immune state with the presence of lymphedema, etiology and lymphedema stages. Reliability was of 95% ($p < 0.05$).

Results: Female patients predominated (58.3%) and those of 60 years and older (29.2%). There was a higher frequency of recurrent lymphangitis (70.8%), predominantly stage II b secondary lymphedema (45.8%); lower right limb involvement (45.8%), with a significant difference of immunoglobulins (IgA and IgG); and frequency of anergic patients (91.7%), with positive C-reactive protein (45.8%).

Conclusions: Patients with lymphedema have their immune system affected, more frequently the anergic ones, a decrease of IgA and IgG immunoglobulins, and positivity of C-reactive protein.

Keywords: Lymphedema; immune system; immunoglobulins.

Recibido: 10/08/2020

Aceptado: 03/10/2020

Introducción

El sistema linfático cumple una doble función en el organismo: transporte y defensa. Sin este no se concibe la vida. Aunque son conocidos los puntos de contacto entre el sistema linfático y el sistema inmune, sus interacciones no están esclarecidas.^(1,2,3)

El linfedema constituye una patología crónica, caracterizada por un aumento de volumen de las zonas afectadas de curso lento y progresivo, que puede presentarse a cualquier edad y en cualquier momento, con o sin desencadenante. Aparece con mayor frecuencia en las extremidades, por la acumulación intersticial de líquido rico en proteínas, con peligro de infecciones recurrentes y tendencia al agravamiento.^(2,4)

El sistema inmune es un sistema complejo beneficioso que conlleva a un estado de resistencia del organismo ante las infecciones, donde existen componentes celulares, moleculares y genéticos interrelacionados de forma dinámica con sus mecanismos -que lo regulan-, y comprende actividades encaminadas a mantener la homeostasia del individuo en su interacción con el medio.^(5,7)

El linfedema representa una condición crónica debilitante con un impacto negativo en los pacientes que la padecen. Resulta una enfermedad de difícil reconocimiento y manejo. Algunos autores lo consideran como una enigmática patología que, al parecer, acompaña al hombre desde antes de nuestra era -de modo que se trata de un antiguo problema de salud que se mantiene vigente-, por lo que ha sido motivo de acciones terapéuticas.^(4,5)

Si bien el linfedema no es curable, debe manejarse de forma apropiada para evitar su lenta pero inexorable posible evolución a la elefantiasis o paquidermitis.^(6,7,8,9)

El linfedema tiene origen primario, cuando ocurren anomalías congénitas del sistema linfático, como hipoplasia, aplasia e incompetencia valvular. Sus síntomas aparecen en el momento del nacimiento o más adelante en la vida. También se considera secundario cuando se produce reducción del flujo linfático provocado por el bloqueo de los ganglios linfáticos o por el daño de las vías de drenaje locales, debido a causas adquiridas.^(6,8,9,10)

La distribución geográfica de los linfedemas y la etiología resultan diversas. Aparece como endémica la variante obstructiva inflamatoria, de origen parasitario, en regiones tropicales donde la filariasis linfática representa un serio problema de salud. Por ello motivó una campaña liderada por la Organización Mundial de Salud (OMS) para lograr su erradicación en 2010. En otras latitudes, los de origen obstructivo secundario presentan altas prevalencias, principalmente los asociados a procedimientos terapéuticos. Entre estos se encuentran los linfedemas de miembros superiores postratamiento del cáncer de mama, sin olvidar los de causa primaria, cuya presencia es cierta, lo que resulta suficiente motivo de preocupación.⁽¹¹⁾

Se conoce que en la población británica existen muchas personas que sufren de linfedema. Se estima una prevalencia global de 1,3 por 1000 habitantes, con una proporción de 6,5 por 1000 mayores de 65 años, y 10 por 1000 de 80 años. Estos datos revelan que el linfedema tiene la misma prevalencia que las heridas crónicas en las extremidades inferiores. Este se reconoce como un importante problema de salud del cual Cuba no está exenta, aun cuando alguna variante, como la parasitaria, resulte excepcional para el sistema de salud de la Isla.^(12,13)

El sistema inmune representa aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le protege contra enfermedades y sustancias extrañas, al identificar y destruir células patógenas y cancerosas. Este detecta una amplia variedad de agentes -desde virus hasta parásitos intestinales-, y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo para funcionar correctamente.^(14,15)

El sistema inmunitario está compuesto por linfocitos B y T, leucocitos, anticuerpos, citoquinas, macrófagos y neutrófilos, principalmente, y ha sido dividido en innato y adaptativo o adquirido. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativa son los ingredientes de un sistema integral encargado de defender al huésped, en el que funcionan numerosas células y moléculas de un modo conjunto. Los mecanismos de la inmunidad innata suministran una primera defensa eficaz contra las infecciones, que también estimulan las respuestas inmunitarias adaptativas, al constituirse por linfocitos (B y T) y anticuerpos.⁽¹⁶⁾

La respuesta humoral, mediada por anticuerpos, se define como la interacción entre los anticuerpos y los antígenos. Los anticuerpos son proteínas específicas liberadas de células inmunitarias (linfocitos B), mientras que los antígenos se definen como elementos que promueven la interacción con los componentes del sistema inmune; pero, si aparte de esto se genera una respuesta inmune, entonces se habla de un inmunógeno.^(5,16)

La proteína C reactiva (PCR) también interviene en la respuesta humoral; es de fase aguda, altamente sensible como marcador de inflamación general. Se ha demostrado que, en forma directa, induce la producción de otras células inflamatorias y que disminuye la expresión del óxido nítrico sintetasa. Este marcador aporta importantes mejoras al diagnóstico diferencial, entre las diferentes etiologías, aunque también con muchos valores solapados.^(17,18,19,20,21)

Igualmente importante se muestra la respuesta celular. Las células T de defensa del organismo (inmunidad celular) se encargan de “depurar” las sustancias que al cuerpo le resultan nocivas, extrañas o inservibles; es decir, células neoplásicas, bacterias o desechos medioambientales. También son cruciales para el control de la respuesta de los anticuerpos.⁽¹⁶⁾

Tiene significación señalar que los estudios sobre el linfedema, en general, y de modo particular lo relacionado con su estado inmunológico, reclama todavía de la inteligencia de los especialistas y de mayores esfuerzos sanitarios, a nivel de país, por lo que el objetivo del estudio fue identificar las características de algunos parámetros de la inmunidad humoral y celular en pacientes con linfedema en el municipio Cerro.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo en 48 pacientes ambulatorios, de ambos sexos y mayores de 18 años, residentes en el municipio Cerro, y atendidos en las consultas externas del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Se les explicó en qué consistía la investigación para obtener su consentimiento informado de participación en el estudio.

Los 48 pacientes fueron divididos en los dos grupos siguientes:

- Grupo 1 (n = 24): pacientes con linfedema detectados en una pesquisa activa realizada en dicho municipio.⁽¹⁰⁾
- Grupo 2 (n = 24) de referencia: pacientes sin linfedema comparable en edad y sexo al grupo de estudio.

Los pacientes incluidos no presentaban otras enfermedades vasculares periféricas o alteraciones de su sistema inmune.

Se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes patológicos personales, tipo, estadios, etiología y localización del linfedema, miembro afectado (superior o inferior, derecho o izquierdo), concentraciones de las inmunoglobulinas (Igs) G, A y M, concentraciones de PCR y prueba de hipersensibilidad retardada (PHR).

Se realizaron estudios inmunológicos consistentes en la cuantificación de las concentraciones de las Igs A, G y M y de la PCR; además se realizó la PHR, que constituye un estudio *in vivo* de la función de las células T.

A todos los pacientes se les realizó la toma de una muestra sanguínea, en el horario de la mañana, con jeringuillas desechables. Se centrifugó la sangre y se obtuvo el suero -conservado a 4 °C hasta su uso. Las concentraciones de las IgG, IGA e IgM y de la PCR fueron medidas a través de juegos de reactivos comerciales: (CpM científica) Technologie Biomediche. Formello (Roma) y el analizador bioquímico Selectra ProM (Elitech Group). Se trabajó con los siguientes valores de referencia de los diagnosticadores:

- IgA: hombres de 0,83-4,06 y mujeres de 0,79-3,74.
- IgG: 6,80-14,45 para ambos sexos.
- IgM: hombres de 0,34-2,14 y mujeres de 0,40-2,50.
- PCR: 5 a 10 mg/dL.

Los criterios seguidos para la concentración de los diferentes parámetros aparecen a continuación:

- Aumentado: valores por encima del límite superior de concentración.
- Normal: valores en el rango de concentración.
- Disminuido: valores por debajo del límite inferior de concentración.

La PCR se resumió como sigue:

- Negativa: valores inferiores a 5 mg/dL.
- Positiva: valores superiores a 10 mg/dL.

La PHR se realizó según la técnica utilizada por Mahía y otros,⁽¹⁷⁾ mediante los siguientes antígenos: tuberculina PPD-RT23, estreptoquinasa 500 U/mL, candidina

y tricofitina (estas dos últimas diluidas 1:100). La reacción a los antígenos se observó después de varias horas, y alcanzó un máximo entre 24 h y 48 h.

Los resultados de esta prueba se expresaron del siguiente modo:

- Reactivos: cuando la reacción es positiva, caracterizada por una induración mayor de 5 mm de diámetro, que indica un estado de sensibilización al antígeno.
- Anérgicos: cuando la reacción es negativa o menor de 5 mm, lo que demuestra que el paciente no está sensibilizado al antígeno.

Análisis estadístico

Se confeccionó una base de datos en Excel con toda la información recogida. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba de chi cuadrado no paramétrico para asociar el estado inmunológico con la presencia de linfedema, su etiología y estadios. Se trabajó con una confiabilidad del 95 % ($p < 0,05$).

Resultados

Se encontró un predominio del sexo femenino, de la linfangitis recurrente y del linfedema secundario en estadio IIb. Por otra parte, la mayor frecuencia de pacientes estaba en el grupo etáreo mayor de 60 años (Tabla 1).

Tabla 1 - Características generales del grupo con linfedema

Variables		n	%
Sexo	Femenino	14	58,3
	Masculino	10	41,7
Antecedentes familiares de linfedema	Hereditario	2	8,3
Localización del cáncer	Mama	4	16,7
	Próstata	1	4,2

Enfermedades inflamatorias	Linfangitis recurrente	17	70,8
	Trombosis venosa	-	-
	Filariasis linfática	-	-
Tipo de linfedema	Primario precoz	5	20,8
	Primario tardío	4	16,7
	Secundario	15	62,5
Estadios del linfedema	Ila	1	4,2
	Ilb	15	62,5
	III	8	33,3

Nota: Los porcentajes se calcularon sobre el total de la muestra (n = 24).

Fuente: Base de datos.

Se constataron las siguientes afectaciones: 11 pacientes presentaban linfedema en el miembro inferior derecho (45,8 %); 5 en miembro inferior izquierdo (20,8 %), 4 en ambos miembros inferiores (16,7 %) e igual cantidad en los miembros superiores.

Al contrastar los grupos entre sí se encontró, en el grupo con linfedema, un predominio significativo ($p < 0,05$) de pacientes anérgicos (disminución del sistema inmune) y concentraciones significativamente disminuidas ($p < 0,05$) de la IgA y de la IgG.

La proteína C reactiva, como marcador de inflamación y sensible a la respuesta humoral, estuvo significativamente aumentada, (45,8 % vs. 4,2 %; $p = 0,007$). La diferencia significativa que se observa en la tabla 2, con respecto a la IgM, se debió a dos pacientes en el grupo de referencia que la tenían aumentada; no ocurrió lo mismo en el grupo de estudio (Tabla 2).

Tabla 2 - Estado inmunológico humoral y celular en los pacientes estudiados

Parámetros inmunológicos		Con Linfedema		Sin linfedema		p	χ ²
		n	%	n	%		
IgA	Disminuido	11	45,8	3	12,5	0,035	5,673

	Aumentado	-	-	1	4,2		
	Normal	13	54,2	20	83,3		
IgG	Disminuido	14	58,3	10	41,6	0,030	7,206
	Aumentado	2	8,3	1	4,2		
	Normal	8	33,3	13	54,2		
IgM	Disminuido	6	25	5	20,8	0,000	19,733
	Aumentado	-	-	2	8,3		
	Normal	18	75	17	70,9		
PHR	Anérgicos	22	91,7	4	16,7	0,034	4,360
	Reactivos	2	8,3	20	83,3		
Proteína C reactiva	Negativa	13	54,2	23	95,8	0,007	12,33
	Positiva	11	45,8	1	4,2		

Leyenda: PHR = prueba de hipersensibilidad retardada; Prueba χ^2 no paramétrico; p = nivel de significación estadística ($p < 0,05$).

Nota: Los porcentajes se calcularon sobre el total de la muestra ($n = 24$).

Fuente: Base de datos.

Hubo mayor frecuencia de pacientes con linfedema en estadio III, con concentraciones significativamente disminuidas ($p < 0,05$) de IgA e IgG. Se observó que predominaron los anérgicos y un mayor porcentaje de negatividad de la PCR en el estadio IIb del linfedema (Tabla 3).

Tabla 3 - Relación de los parámetros inmunológicos con los estadios clínicos de la enfermedad

Parámetros inmunológicos		Estadios clínicos del linfedema						p	χ^2
		IIa		IIb		III			
		n	%	n	%	n	%		
IgA	Disminuido	1	4,2	1	4,2	7	29,2	0,003	19,429
	Aumentado	-	-	-	-	-	-		

	Normal	-	-	5	-	8	-		
IgG	Disminuido	1	4,2	8	33,3	5	20,8	0,105	8,625
	Aumentado	-	-	-	-	2	8,3		
	Normal	-	-	6	-	2	-		
IgM	Disminuido	-	-	3	12,5	2	8,3	0,209	3,462
	Aumentado	-	-	-	-	-	-		
	Normal	-	-	12	-	6	-		
PHR	Anérgicos	1	4,2	14	58,3	8	33,3	0,042	23
	Reactivos	-	-	1	4,2	-	-		
Proteína C reactiva	Negativa	-	-	10	41,7	3	12,5	0,037	8,493
	Positiva	1	4,2	5	20,8	5	20,8		

Legenda: Ig = inmunoglobulina; PHR = Prueba de hipersensibilidad retardada; Prueba X^2 no paramétrico; p = nivel de significación estadística ($p < 0,05$).

Nota: Los porcentajes se calcularon sobre el total de la muestra ($n = 24$).

Fuente: Base de datos.

Discusión

El predominio de mujeres y la edad mayor de 60 años encontrados en este trabajo está en correspondencia con los resultados del estudio realizado por *Rodríguez y otros*⁽¹⁰⁾ en 2012, donde se encontró un predominio del sexo femenino sobre el masculino, pero, sobre todo, en adultos mayores, con 60 o más años, lo que pudiera indicar que el sexo está en relación con la cronicidad del linfedema, el tiempo de evolución y el incremento en las expectativas de vida de la población.

Otra explicación que se le pudiera dar al hecho de que en el estudio se encontrara mayor número de pacientes con más de 60 años, es que en Cuba existe una población muy envejecida, la cual, precisamente, asiste con mayor frecuencia a los centros de salud.⁽²²⁾

Hay factores genéticos en el linfedema, cada vez más conocidos, donde pudiera citarse la relación con el síndrome de Turner y con las enfermedades neoplásicas (cáncer de mama).⁽⁴⁾

Por otro lado, la asociación entre la radioterapia y la cirugía, en determinadas regiones anatómicas, pudiera explicarse por que este tipo de terapéutica tiene una alta incidencia en el origen secundario. Esto se observó en el grupo de pacientes con linfedema y cáncer de mama: se les realizó vaciamiento axilar.⁽²³⁾ Lo anterior coincide con Rye y otros,⁽²⁴⁾ quienes plantearon que, al aplicar la cirugía de mama, hay destrucción o exéresis de estructuras linfáticas -que ocasionan la linfostasis- y establecimiento del aumento de volumen -que caracteriza, en primera instancia, al linfedema.

El término “linfagitis” se refiere a la inflamación de los vasos linfáticos, en su mayoría como consecuencia de infecciones por agentes biológicos; de modo que es un cuadro agudo muy relacionado con la génesis de los linfedemas secundarios.⁽¹²⁾ Esto concuerda con los resultados encontrados en este estudio, al observarse que la linfagitis estaba presente en el 70,8 % de los pacientes con linfedema.

En 2016, *San José* y otros⁽²³⁾ plantearon que en España el 25 % de las mujeres presentaban un linfedema secundario al cáncer de mama y que el linfedema de los miembros inferiores se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes con cáncer de próstata, seguido del cáncer ginecológico, mientras que la filariasis linfática, que resulta endémica en los países tropicales, era la causa más común del linfedema en el mundo.⁽⁴⁾

El sistema inmune resulta altamente sensible a los tóxicos porque durante su respuesta se produce una rápida y específica proliferación celular, que de forma natural es altamente regulada; la mayoría de los agentes químicos inmuno-tóxicos suprimen la respuesta inmune humoral que, a su vez, se regula por otros componentes de la red (linfocitos T y macrófagos). Se ha descubierto que numerosas sustancias extrañas comprometen la inmunidad, con frecuencia en dosis extremadamente bajas, lo cual no conduce necesariamente a la aparición de síntomas y otros signos de toxicidad. La reacción puede alterar diversos componentes del sistema inmune o dirigirse a un solo compartimento o subpoblación de células.^(3,5,25)

En este estudio se evidenció, en los pacientes con linfedema, una afectación tanto del estado inmunológico humoral como del celular.

La deficiencia selectiva de IgA representó la más común de las enfermedades de inmunodeficiencia primaria, lo que indica que una de cada 500 personas la tiene, sin presentar enfermedades que los conduzcan a la revisión de un médico -la mayoría son relativamente sanos y no presentan síntomas-. Los estudios han sugerido que a algunos pacientes con deficiencia de IgA les falta una fracción del IgG (la subclase IgG 2), lo que pudiera explicar que algunos pacientes con

deficiencia de IgA se muestren más susceptibles a infecciones que otros. Mientras que la mayoría de las deficiencias de IgG representan el resultado de enfermedades heredadas, de ciertas drogas, tratamiento con radioterapia, el ejercicio intenso, el excesivo estrés físico, el tabaquismo, el uso moderado de alcohol, las convulsiones febriles y el envejecimiento. Por otra parte, en el caso de la IgM, la disminución de su concentración puede deberse al mieloma múltiple, algunos tipos de leucemia y diversas enfermedades inmunológicas heredadas.^(3,5,16,25)

Aun cuando la PCR no resultó específica,⁽²¹⁾ en este trabajo se evidenció una positividad que indicaba su utilidad en el manejo de este tipo de paciente, ya no tan solo como reactante de la fase aguda, sino como posible predictor evolutivo y de riesgo de recurrencia. Sobre esto habrá que profundizar en estudios ulteriores a través de técnicas más modernas y precisas como el estudio de las citoquinas, lo que, junto con el reducido número del tamaño de la muestra estudiada, por ser la prevalencia de la enfermedad en el Municipio Cerro relativamente baja ($0,6 \pm 0,081$ %),⁽¹²⁾ constituyeron las principales limitantes de este estudio.

Se recomienda que, al resultar el linfedema una de las enfermedades vasculares periféricas rezagada en su conocimiento y que frecuentemente en la práctica se le asocian fenómenos infecciosos y locales, se hace necesario aumentar las investigaciones en este campo, ya que a todas luces el sistema inmune parece desempeñar un importante papel en esta enfermedad.

Se puede señalar que los pacientes con linfedema tienen afectados su sistema inmune, con mayor frecuencia son anérgicos, con disminución de las inmunoglobulinas y positividad de la PCR.

Referencias bibliográficas

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6 Ed. EE.UU.: Elsevier Saunder; 2011 [acceso 27/02/2019]. Disponible en: <http://www.el12cirujano.blogspot.com>
2. Liao S, von der Weid PY. Lymphatic system: An active pathway for immune protection. Semin Cell ÇDev Biol. 2015;38:83-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2014.11.012>

3. Kataru RP, Baik JE, Park HY, Wiser I, Rehal S, Shin JY. Regulation of immune function by the lymphatic system in lymphedema. *Frontiers in Immunology*. 2019 [acceso 10/06/2020];10:1-10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00470>
4. Ciucci JL. 6to Consenso Latinoamericano para el tratamiento del Linfedema: Guía de tratamiento. Buenos Aires: Ed. Nayarit; 2017 [acceso 22/01/2019]. Disponible en: <http://www.centrociucci.com.ar/descargas/6-Consenso-2017-nuevo3.pdf>
5. Mahía Vilas M. El sistema inmune en los linfedemas y linfangitis de los miembros inferiores. *Rev. Cubana Angiol Cir Vasc*. 2016 [acceso 27/02/2019];17(2):150-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168200372016000200005&lng=es
6. Nathan D, Lawson A. New conserved player in lymphatic morphogenesis. *Cir Res*. 2017 [acceso 27/02/2019];120(8):1216-8. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circresaha.117.310861>
7. Randolph GJ, Ivanov S, Zinselmeyer BH, Scallan JP. The lymphatic system. *Ann Rev Immunol*. 2017 [acceso 22/06/2019];35:31-52. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-immunol041015-055354>
8. Rodríguez Villalonga LE, Seuc Jo HA, Victoria García-Viniegra CR, Pérez Leonard D, Díaz Chirino L. Enfermedades y eventos asociados al linfedema en el municipio Cerro. *Rev Cubana AngiolCirVasc*. 2013 [acceso 02/03/2020];14(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_2_13/ang02213.htm
9. Qi S, Pan J. Cell-based therapy for therapeutic lymphangiogenesis. *Stem Cells Dev*. 2015 Feb1; 24(3):271-83. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0390>.
10. Ulvmar MH, Mäkinen T. Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin. *Cardiovasc Res*. 2016;111(4):310-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw175>
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades tropicales desatendidas: prevención, control, eliminación y erradicación. Informe de la Secretaría. OMS; 2016 [acceso 22/01/2019]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/150927>
12. Rodríguez Villalonga LE, Seuc Jo AH, Lauzán Díaz E, García Lazo G, Rodríguez Álvarez M, Macías Zabuqué M. Linfedema en el municipio Cerro. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2012 [acceso 12/12/2019];13(2): Disponible en: bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13-2-12/ang03212.htm

13. Vignes S. Linfedemas de los miembros. EMC-Dermatología. 2017 Jun 1;51(2):1-3. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(17\)84298-9](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(17)84298-9)
14. Mahía Vilas M. Factores psicosocio-inmunogenéticos en pacientes diabéticos con complicaciones vasculares. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2017 [acceso 21/07/2019];18(1). Disponible en: <http://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/242/207>
15. Lomonte B. Nociones de Inmunología. Quinta Edición; 2018. [acceso 20/06/2020]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/328628154_Nociones_de_Inmunologia_a_5_Ed
16. Pérez Martín OG, Vega García IG. Capítulo XII. Dinámica de la respuesta inmune como ley principal de la inmunología. En: Inmunología en el humano. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017 [acceso 20/06/2020]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/inmunologia_humano_sano/inmunologia_humano_completo.pdf
17. Mahía Vilas M, Cruz Lara C, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y. Algunos indicadores de la inmunidad celular y humoral en pacientes con linfangitis. Rev Cubana Angiol Cir. Vasc. 2019 [acceso 03/07/2020];20(3). Disponible en: http://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/80/147#ff1_80
18. Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom G, *et al.* Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2005;25:1237-43. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000164625.93129.64>
19. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340:115-26. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
2019. Park SI, Yang EJ, Kim DK, Jeong HJ, Kim GC, Sim YJ. Prevalence and epidemiological factors involved in cellulitis in Korean patients with lymphedema. Ann Rehab Med. 2016;40(2):326-33. DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.2.326>
21. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremia versus viral infection in immuno-competent and compromised children. J Pediatr. 1988 Oct;113(4):641-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80372-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80372-x)
22. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico 2019. La Habana: MINSAP; 2020 [acceso 03/05/2020]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/año,2020>

23. San José JC, San José M. Supervivientes de cáncer: Seguimiento del linfedema. Bol Soc Esp Hidrol Med. 2017;32(1):6374. DOI: <https://doi.org/10.23853/bsehm.2017.0295>
24. Rye DS, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncology. 2013;14(6):50. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).
25. Buckley RH. Primary defects of antibody production. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, *et al.* eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Chap 118. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016 [acceso 03/07/2020]. Disponible en: <https://clinicalgate.com/tag/nelson-textbook-of-pediatrics-expert-consult/page/13>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Karelia Maldonado Valdés: Curación de datos, investigación, visualización, redacción de borrador original y aprobación de la versión final.

Luis Enrique Rodríguez Villalonga: Conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición, y aprobación de la versión final.

Miriam Mahía Vilas: Análisis formal, investigación, metodología, recursos, visualización y redacción-borrador original y aprobación de la versión final.