



EL CORDÓN UMBILICAL, IMPORTANTE COMPONENTE PARA LA INMUNIDAD

The umbilical cord, an important component for immunity

Autores: Diana Esperanza Monet Alvarez^{1*}, Angel Miguel Aguiar González², Dr. Héctor José Pérez Hernández³, Dra. Julia Tamara Alvarez Cortés⁴, Dra. Virgen Yaneisis Gross Ochoa⁵.

¹ Estudiante de 4to año de medicina. Alumna Ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad de Medicina No. 1, Santiago de Cuba, Cuba. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0996-874x>

² Estudiante de 2do año de medicina. Alumno Ayudante de Inmunología. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8227-363x>

³ Residente de 2do año de Inmunología. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente Saturnino Lora, Santiago de Cuba. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2711-9004>

⁴ Especialista de II Grado en MGI, MsC Economía de la Salud y Atención Integral al Niño, Profesora Auxiliar, Investigadora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad de Medicina No. 2, Policlínico Docente Ramón López Peña, Santiago de Cuba, Cuba. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4721-7747>

⁵ Especialista de I Grado en Alergología, Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Facultad de Medicina No. 1, Santiago de Cuba, Cuba. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4618-1877>

***Autor para la correspondencia: Dirección postal:** Calle 8, Bloque 7, apartamento 8, entre 1ra y 5ta, esquina 5ta, reparto Versalles, municipio: Santiago de Cuba, Provincia: Santiago de Cuba, Cuba. **Correo:** esperanza71199@icloud.com **No. de teléfono:** [+5354725726](tel:+5354725726)

Declaración de autoría:

Diana Esperanza Monet Alvarez: Investigación, recolección y análisis de datos, Redacción, borrador original, confección de los cuestionarios, intervención educativa.

Angel Miguel Aguiar González: Investigación, Revisión de bibliografía, recolección de datos, intervención educativa.

Dr. Héctor José Pérez Hernández: Investigación, análisis de datos.

Dra. Julia Tamara Alvarez Cortés: Metodología, Análisis formal, Redacción–revisión y edición.

Dra. Virgen Yaneisis Gross Ochoa: Conceptualización, supervisión.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses entre ellos.

Declaración de Fuentes de Financiación: Los autores declaran que la investigación no es financiada

RESUMEN:

Introducción: El cordón umbilical hoy en día presenta gran interés para la medicina, puesto que constituye una fuente importante de células madres y progenitores hematopoyéticos, además de que representa la unión ente el feto y la madre durante el embarazo, interviene en la nutrición fetal y permite resistir las presiones intrauterinas y las tracciones fetales. **Objetivo:** Determinar la relación existente entre el cordón umbilical y la inmunidad innata, así como las enfermedades relacionadas con este. **Método:** Se realizó una revisión de la literatura a través de las bases de datos disponibles en Infomed y la amplia red de Revistas Cubanas de Salud. **Desarrollo:** el cordón umbilical es un tallo conjuntivo vascular que une el feto a su placenta. Tras el parto, la función del cordón umbilical desaparece y después del pinzamiento se produce de forma natural un colapso de las arterias y de la vena que contiene y un desecamiento progresivo durante los siguientes días. La edad media de caída del cordón es de 7,5 días. El Cordón umbilical es una importante fuente de células madres, estas nos ofrecen la posibilidad de curar y tratar enfermedades. Cada uno de los tipos de células madre tiene una serie de ventajas distintas debido a su aplicación. Conclusiones: El estudio del cordón umbilical en la medicina regenerativa es un campo joven de investigación muy interesante. Bajo la idea de que el sistema inmune puede ser reeducado, el trasplante células madres, promete obtener mejoría duradera y posible curación en pacientes con autoinmunidad grave.

Palabras Claves: Caída del Cordón umbilical, Cordón umbilical, Interfase materno-fetal, trasplante de células madres.

RESUME:

Introduction: Today the umbilical cord is of great interest to medicine, since it constitutes an important source of stem cells and hematopoietic progenitors, in addition to representing the union between the fetus and the mother during pregnancy, it intervenes in fetal nutrition and allows to resist intrauterine pressures and fetal traction. **Objective:** To determine the relationship between the umbilical cord and innate immunity, as well as the diseases related to it. **Method:** A literature review was carried out through the databases available in Infomed and the wide network of Cuban Health Journals. **Development:** the umbilical cord is a vascular connective stem that joins the fetus to its placenta. After delivery, the function of the umbilical cord disappears and after clamping, there is a natural collapse of the arteries and the vein it contains and a progressive desiccation during the following days. The mean age of cord fall is 7.5 days. The umbilical cord is an important source of stem cells, these offer us the possibility of

curing and treating diseases. Each of the stem cell types has a number of distinct advantages due to its application. **Conclusions:** The study of the umbilical cord in regenerative medicine is a very interesting young field of research. Under the idea that the immune system can be reeducated, stem cell transplantation promises to obtain lasting improvement and possible cure in patients with severe autoimmunity.

Key Words: Umbilical Cord Fall, Umbilical Cord, Maternal-Fetal Interface, Stem Cell Transplantation.

INTRODUCCIÓN:

La inmunidad es un conjunto de procesos que intervienen en la defensa del organismo ante diversos agentes no reconocidos. Esta discriminación de huésped-agente extraño es esencial para permitir al receptor, eliminar el agente sin daño excesivo a sus propios tejidos. El reto del sistema inmune es por otra parte, su capacidad de seleccionar entre una respuesta protectora contra microorganismos, tumores, trasplante o aceptar mediante tolerancia inmunológica a los antígenos propios y alimentarios. Los agentes extraños son diversos y potencialmente patógenos para el organismo. Los mecanismos que intervienen en la defensa del organismo son ⁽¹⁾:

- Inmunidad natural, innata o inespecífica
- Inmunidad adquirida, adaptativa o específica.

El embarazo constituye una paradoja desde el punto de vista inmunológico, ya que los mecanismos normales de protección contra las infecciones son potencialmente capaces de rechazar y destruir al feto debido a que éste puede ser visto por el sistema inmune materno como un injerto semialogénico; sin embargo, un amplio repertorio de estrategias de evasión de este sistema, contribuye a la sobrevivencia del feto durante la gestación. Entre dichos procesos naturales se encuentra el silenciamiento o modulación de los mecanismos de inducción en los compartimientos inmunes innato y adaptativo, por lo que se continua buscando una explicación de los diferentes componentes de este sistema que es el determinante para el inicio y establecimiento de una gestación exitosa, en la que la madre conserva su capacidad de respuesta inmunitaria al mismo tiempo que el feto es objeto de una protección muy especial ^(2, 3).

Tradicionalmente, se ha considerado al útero gestante como un lugar inmunológicamente privilegiado, donde el feto es protegido del rechazo por el sistema inmune materno. La gestación en sí misma constituye un acontecimiento de equilibrio inmunológico, ya que mientras el sistema materno mantiene la competencia para la defensa contra antígenos foráneos, los mecanismos de tolerancia local y periférica previenen una respuesta inapropiada contra aloantígenos fetales de origen paterno lo que pudiera provocar el rechazo del feto. La tolerancia inmunológica en la interfase materno-fetal es un evento natural, por el cual el sistema inmunológico huésped no inicia una respuesta contra el antígeno semialogénico representado por el feto; se ha observado que tanto interacciones celulares como moleculares de los sistemas inmunológicos materno y fetal,

generan una condición que permite la progresión del embarazo y con ello preservar la subsistencia de la especie ^(2, 3).

Los mecanismos que participan de manera importante en la tolerancia inmunológica del embarazo comprenden una secuencia sincronizada de eventos que se inicia desde la concepción y fertilización, que continúa con la implantación y progresa constantemente hasta alcanzar un embarazo a término. En el proceso se incluyen factores fetales, maternos y placentarios, como ocurre con el acoplamiento de los factores celulares y moleculares que pone en evidencia la pobre expresión de moléculas clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-CI) sobre células del trofoblasto, la inhibición de las respuestas citotóxicas de células Natural Killer especializadas del útero (uNK), el balance de citoquinas Th1/Th2 de células T, la actividad inmunosupresora de las T reguladoras; varias moléculas con acción inmunomoduladoras como progesterona, indolamina ^(4, 5)-dioxigenasa y glicodelina, entre otros ^(3, 6).

El feto es protegido de forma intrauterina por diferentes barreras mecánicas, como la placenta, el saco vitelino y el moco cervical, este último debido a su gran viscosidad y su alto contenido de péptidos antimicrobianos. Se ha descrito que las células amnióticas producen b-defensinas con actividad antimicrobiana, además de que el líquido amniótico tiene propiedad bacteriostática ^(2, 6).

Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata. Una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfoide. Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), que son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas y de metabolitos del oxígeno, como el óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros; también quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos.

En el embarazo se han encontrado modificaciones en estas células, por ejemplo, los neutrófilos tienen una disminución en la quimiotaxis, así como en la adherencia y liberación de metabolitos del oxígeno. Los macrófagos persisten durante toda la gestación, sus funciones son inciertas pero podrían estar asociados con la presentación de antígenos a linfocitos T, fagocitosis de bacterias y restos celulares que se producen durante la implantación. Al término del embarazo los macrófagos tienen bajos niveles de moléculas coestimuladoras de células T (CD80/CD86) y expresan indolamina ^(4, 5)-dioxigenasas, por lo que se les ha atribuido un papel en la prevención de las células Tmaternas ⁽⁶⁾.

Las células inmunológicas más abundantes en la interfase materno-fetal son las NK uterinas, que constituyen aproximadamente el 70 % de todas las células inmunológicas presentes en éste tejido, con función fundamentalmente inmunomoduladoras más que citotóxicas ^(6, 3).

El papel central en la inmunología de la gestación se ha atribuido a la placenta la cual está constituida por dos unidades básicas: la decidua o componente materno y el trofoblasto que se origina de tejidos embrionarios ⁽⁷⁾.

En mamíferos placentarios, el cordón umbilical es un tallo conjuntivo vascular que une un embrión en vías de desarrollo o feto a su placenta. Contiene arterias principales y venas (las arterias umbilicales y vena umbilical) para el intercambio de sustancias nutritivas y sangre rica en oxígeno, entre el embrión y la placenta ⁽⁸⁾.

El cordón umbilical se ha convertido en un elemento de interés para la medicina regenerativa en los últimos años, pues constituye una fuente importante de células madres y progenitores hematopoyéticos, además de que representa la unión ente el feto y la madre durante el embarazo, interviene en la nutrición fetal y permite resistir las presiones intrauterinas y las tracciones fetales ^(9, 10).

Se ha demostrado que el cordón umbilical de los recién nacidos tanto a término como pretérmino, contiene un número determinado de CPH inmaduros y comprometidos, resultado de la hematopoyesis fetal, que es el proceso fisiológico por el cual se produce la maduración de los tipos de células que componen la sangre. Su funcionamiento correcto permite la formación de células responsables del transporte de oxígeno, de la coagulación sanguínea y la inmunidad ⁽¹¹⁾.

La sangre del cordón umbilical es una fuente de diversos tipos celulares, entre ellos las células mononucleares, las que se incluyen: los monoblastos, los linfoblastos, los linfocitos, los monocitos, y los precursores de eritrocitos, proeritroblastos y eritroblastos ^(12,13, 14).

Por todo lo anteriormente planteado surge la siguiente interrogante **Problema Científico:** ¿Cuál será la relación que existe entre el cordón umbilical y la inmunidad innata, así como las enfermedades relacionadas con este? Para darle salida a dicha interrogante nos planteamos el siguiente **objetivo:** Determinar la relación existente entre el cordón umbilical y la inmunidad innata, así como las enfermedades relacionadas con este.

MÉTODOS

Se realizó un trabajo de revisión de la literatura a través de las bases de datos disponibles en Infomed, tales como Scielo, Lilacs, Ebsco, Medline, entre otras, además de la amplia red de Revistas Cubanas de Salud. Se utilizaron diferentes métodos para la realización de la investigación:

- *Revisión documental:* la cual permitió obtener una gran información sobre el tema de estudio, adquirida a través del acceso a las diferentes bases de datos de salud nacionales e internacionales disponibles a través de Infomed.
- *Analítico-sintético:* Después de una minuciosa revisión, se crearon fichas bibliográficas, se analizó toda la información recolectada y se sintetizó de manera tal que permitió resumirla en las páginas de este trabajo.
- *Inductivo-deductivo:* El análisis realizado permitió, a través de este método, arribar a conclusiones y emitir las recomendaciones pertinentes.

DESARROLLO:

La respuesta inmune en la mucosa reproductiva de la hembra de los mamíferos, ha debido adaptarse para tolerar al feto y a los espermatozoides, que de otra manera serían rechazados al igual que los trasplantes alogeneicos.

Una característica fundamental de la preñez de los mamíferos es la formación de la placenta, el órgano que permite la interrelación entre la madre y el feto en desarrollo. El desarrollo de la placenta involucra una serie de eventos conocidos como implantación. Durante este proceso el blastocisto se adhiere, penetra e invade el endometrio (decidua) y las células del trofoblasto del embrión se diferencian para formar la placenta. En la mujer este proceso es particularmente invasivo ya que las células trofoblásticas infiltran incluso el miometrio ⁽¹⁵⁾.

Interfase materno-fetal:

Desde el punto de vista anatómico en la mujer embarazada se pueden establecer tres zonas de interfase materno-fetal. En estas zonas es donde el tejido inmune de la madre puede reconocer los antígenos fetales de origen paterno. Una de estas zonas de interfase corresponde a las vellosidades placentarias, donde las células del sinciotrofoblasto de origen fetal están en contacto directo con la sangre materna. Otra zona de interfase la constituyen las arterias espirales del endometrio y miometrio, donde el endotelio materno es reemplazado por células fetales derivadas del trofoblasto, denominadas citotrofoblastos extravellosidades. Estos citotrofoblastos están en contacto directo con el tejido endometrial. La tercera zona de interfase es la zona de la membrana coriónica que se encuentra en contacto con la decidua ^(15, 16).

Alrededor de 40 % de las células deciduales son células de la inmunidad innata. Una proporción considerable, tomando en cuenta que el útero no es un órgano linfóide. Durante un embarazo normal la decidua está poblada por una gran variedad de leucocitos, en su gran mayoría pertenecientes a la inmunidad innata (neutrófilos, macrófagos, células asesinas naturales y células dendríticas), que son células que cumplen múltiples funciones como la fagocitosis, producción de citoquinas y de metabolitos del oxígeno, como el óxido nítrico (ON), anión superóxido, entre otros; también quimiotaxis, liberación de prostaglandinas, proteínas de fase aguda y péptidos antimicrobianos ^(4, 5).

Las células trofoblásticas que están en contacto directo con las células inmunocompetentes de la decidua no expresan los genes del MHC de clase II, aún después de la estimulación con IFN- γ . Tampoco expresan dos de los principales genes polimórficos del MHC de clase I, HLA-A y HLA-B. Sin embargo, las células trofoblásticas expresan HLA-G, un gen MHC de clase I conocido como no-clásico. Varias características de la proteína HLA-G sugieren que su función está relacionada con la tolerancia materno-fetal. Primero, esta proteína se encuentra casi exclusivamente en el citotrofoblasto extravellosidades y en la membrana coriónica. Además del timo, no existe evidencia concluyente de que esta proteína se exprese en otros tejidos. Segundo, a diferencia de MHC-I clásico, el gen HLA-G casi no presenta polimorfismo, es decir, tiene muy pocas variantes alélicas. Esto implica que durante el embarazo, la proteína trofoblástica heredada de los genes paternos será idéntica o levemente diferente a la proteína materna y por lo tanto, estas moléculas no inducirán respuesta alogénea de rechazo. Tercero, una característica propia del gen HLA-G es que el mRNA sufre "splicing" alternativo y se genera una forma soluble que también podría tener funciones reguladoras sobre el sistema inmune materno.

Las células trofoblásticas expresan otros dos genes MHC de clase I, HLA-E y HLA-C. El gen HLA-E codifica también para una proteína de clase I no clásico, que une un grupo de péptidos muy restringido. Se postula que su función sería inhibir el ataque al trofoblasto por parte de las células NK. HLA-C es un gen MHC de clase I clásico pero se expresa en niveles mucho más bajos que HLA-A y HLA-B en tejidos normales y su función es desconocida ⁽¹⁵⁾.

Las células NK de la decidua (LGL: CD56+, CD16-), difieren fenotípicamente de las encontradas en la periferia (CD56+, CD16+). En el ratón las células NK corresponden a las células GMG (células granulares de la glándula metrial). A partir de la fase lutea del ciclo menstrual y en la primera etapa del embarazo, las células NK aumentan en número hasta llegar a ser las más abundantes en la decidua. Tanto en la mujer como en el ratón, estas células disminuyen notablemente al término de la preñez. Las células NK se encuentran en estrecha relación anatómica con las células trofoblásticas, distribuidas especialmente alrededor de las arterias espirales, glándulas endometriales y junto a los trofoblastos que invaden el tejido materno.

Aunque la función de las células NK durante el embarazo es desconocida, se sabe que estas células tienen actividad citolítica similar a las células NK de sangre periférica. Las células NK de la decidua expresan los receptores inhibitorios (KIR) por lo que se cree que su actividad lítica es inhibida en la interfase materno-fetal por la presencia de los ligandos HLA-G y HLA-C ^(15, 4).

Los linfocitos T se encuentran dispersos en la decidua y no varían en número durante el embarazo. En la mujer, los linfocitos T deciduales no proliferan en respuesta a las células trofoblásticas ni frente a linfocitos alogeneicos, indicando que los linfocitos T de la decidua se encuentran en un estado de anergia similar al encontrado en los linfocitos de la mucosa intestinal. También a nivel sistémico se produce desviación de la respuesta inmune hacia una respuesta humoral mediada por linfocitos Th2, evitando de esta manera el posible daño que una respuesta celular mediada por Th1 pudiera producir en el embarazo.

Las citoquinas tienen una función importante durante la preñez y son producidas en tejidos fetales y la decidua. En estos tejidos se sintetizan citoquinas inflamatorias tales como IL-1, TNF α , IL-6 e IL-8; linfoquinas tales como IFN- γ , IL-2 e IFN- α ; factores de crecimiento tales como el Factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), Factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y factores inmunosupresores como TGF β 1, TGF β 2 e IL-10. Algunas citoquinas producidas por los tejidos embrionarios o maternos, tienen efectos regulatorios sobre la implantación, el desarrollo del embrión y de la placenta. Su efecto se produce a través de los receptores que se encuentran en los tejidos blanco ⁽¹⁵⁾.

Varias de las citoquinas producidas en estos tejidos tienen además funciones inmunorregulatorias, así por ejemplo, IFN- γ estimula la respuesta inmune Th1 (inmunidad celular), IL-10 inhibe la respuesta inmune tipo Th1 y TGF β presenta actividad inmunosupresora. El equilibrio entre los niveles de tales citoquinas en el tracto reproductor, puede estar relacionado con la capacidad de discriminación del

sistema inmune local, entre células inmunológicamente extrañas pero normales al individuo (tales como los espermatozoides y el embrión) y una variedad de microorganismos patógenos que infectan el tracto reproductor. De esta manera, el sistema inmune local puede ser capaz de iniciar una respuesta inmune de carácter y extensión apropiados al estímulo, es decir, una respuesta de tolerancia a los espermatozoides y al embrión y de rechazo a los microorganismos patógenos. Este es un campo de la inmunología de la reproducción de activa investigación ⁽¹⁵⁾.

✚ El cordón umbilical como unión entre la placenta y el feto:

El cordón umbilical conecta al bebé con el vientre de su madre. En mamíferos placentarios, el cordón umbilical es un tallo conjuntivo vascular que une un embrión en vías de desarrollo o feto a su placenta ⁽⁸⁾. Se extiende desde una abertura en el estómago del bebé hasta la placenta en el útero. El cordón tiene una medida aproximada de unos 50 cm de largo. Durante la vida intrauterina, el oxígeno y los alimentos del torrente sanguíneo de la madre pasan al torrente sanguíneo del bebé a lo largo del cordón umbilical y está compuesto por dos venas y dos arterias umbilicales, después permanece una sola vena, la cual trae al feto sangre oxigenada de la placenta y las arterias llevan sangre no oxigenada en dirección contraria ⁽¹⁷⁾. Al final de su desarrollo, estará compuesto por dos arterias principales y una vena (las arterias umbilicales y vena umbilical) para el intercambio de sustancias nutritivas y sangre rica en oxígeno, así como componentes de la inmunidad, entre el embrión y la placenta, además de la alantoides rudimentaria, los restos del conducto onfalomesentérico y una sustancia viscosa conocida como gelatina de Wharton ⁽⁸⁾.

✚ Desprendimiento del Cordón Umbilical (Tiempo promedio normal y patológico):

Tras el parto, la función del cordón umbilical desaparece y después del pinzamiento se produce de forma natural un colapso de las arterias y de la vena que contiene y un desecamiento progresivo durante los siguientes días. El cordón umbilical pasa de ser blando y de color nacarado a adquirir una consistencia más dura y un color oscuro característico ⁽¹⁸⁾.

Cuando después del nacimiento se liga y corta el cordón umbilical, sus vasos sanguíneos permanecen anatómicamente permeables durante 10 a 20 días.

Se han realizado varios estudios para determinar el tiempo medio de la caída del cordón umbilical. En uno de 911 neonatos, Oude-sluis- Murphy et al ⁽¹⁹⁾ determinaron que el tiempo medio de separación del cordón es de 7,4 días. Otros autores mencionan una edad media entre 5,8 y 10,9 días ^(20, 21).

En general puede decirse que el cordón se desprende en las dos primeras semanas de vida. El tiempo medio de desprendimiento del cordón es de 7 a 11 días. Entre los factores que influyen en la separación del cordón se encuentran: su sequedad, el influjo de granulocitos, la falta de irrigación y la necrosis ⁽²²⁾. El cordón de un lactante que aún permanece sin desprenderse después de las 2 semanas es motivo de preocupación para padres y pediatras.

Si bien su caída definitiva suele ocurrir entre la primera y la tercera semana de vida, el proceso de cicatrización que produce su desecación y su desprendimiento definitivo es muy variable de una persona a otra. Por eso en ocasiones puede adelantarse o retrasarse, incluso más allá del mes de vida.

Cuando así ocurre, en la mayoría de ocasiones, no existe una causa o enfermedad que lo produzca, si bien puede influir el tipo de cuidado o el antiséptico que se haya utilizado para el aseo del cordón umbilical. Mientras que el alcohol de 70 produce una desecación más rápida, la clorhexidina suele producirla de forma más lenta. Por eso, lo primero es evaluar si la higiene del cordón ha sido adecuada ⁽²⁰⁾.

Uno de los factores que influyen en la caída del cordón es el mantenimiento del muñón umbilical seco. La falta de sequedad del cordón además de prolongar su desprendimiento predispone a la colonización bacteriana, principalmente por estafilococos y estreptococos, en los primeros días de la vida.

Las etiologías a pensar ante un lactante con caída tardía del cordón pueden ser frecuentes y banales, como exceso de humedad o cuidado inadecuado, o graves o infrecuentes, como defectos anatómicos o de la adhesividad leucocitaria ⁽²¹⁾.

En otras ocasiones, sin embargo, el retraso en el desprendimiento del cordón umbilical puede ser una señal de que existe algún problema, como la persistencia del conducto onfalomesentérico o el déficit de adhesión de los neutrófilos ⁽²⁰⁾.

Alteraciones umbilicales:

Existen diferentes patologías umbilicales que pueden estar presentes en los recién nacidos, a continuación las mencionamos según el orden de frecuencia.

Patologías umbilicales más frecuentes:

1. Hernia umbilical (10% de los recién nacidos normales)
2. Granuloma umbilical
3. Ombligo cutáneo
4. Hernia del cordón umbilical
5. Hernia supraumbilical o epigástrica
6. Arteria umbilical única
7. Ombligo húmedo: se puede dividir en infecciosas (onfalitis) o malformativas (persistencia del conducto onfalomesentérico o uraco y otras anomalías congénitas del seno uracal).

Alteraciones infrecuentes del área umbilical:

1. Gastrosquisis
2. Onfalocele
3. déficit de adhesión de los neutrófilos ⁽²³⁾.

A continuación se exponen las alteraciones que se relacionan con el retraso en el desprendimiento del cordón umbilical:

La persistencia del conducto onfalomesentérico o uraco, es la permanencia anormal de un conducto que comunica el intestino con el ombligo durante los primeros meses de la vida fetal. A parte del retraso del desprendimiento del

cordón, este tiene una secreción mucosa permanente. Su tratamiento es mediante la cirugía ⁽²⁰⁾.

El déficit de adhesión de los neutrófilos es una enfermedad rara que afecta a las células de las defensas que intervienen en la cicatrización del cordón umbilical. Se trata de un defecto de la inmunidad (inmunodeficiencia) y ha de sospecharse en casos de que, además del retraso en su caída, exista infección del cordón umbilical y elevación de los leucocitos en sangre.

En este caso es necesario el ingreso del recién nacido para tratar la infección con antibióticos intravenosos y para su evaluación y estudio inmunológico ⁽²⁰⁾.

Importancia del cordón umbilical en la terapia regenerativa:

La terapia regenerativa es la práctica de la entrega de las células y productos celulares para renovar los tejidos enfermos o dañados en un área específica. Es uno de los campos de más rápido crecimiento de la investigación médica. Cada año, las nuevas terapias regenerativas con células madre de sangre del cordón umbilical (SCU) y tejido del cordón entran en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades crónicas y potencialmente mortales. De demostrarse su eficacia, estos ensayos clínicos conducirán a la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Con aprobación de la FDA, estos tratamientos podrán ser administrados como una práctica general.

El papel de las células madre es fundamental para la medicina regenerativa. Una célula madre es un tipo especial de células, ya que es la base para todas las demás células de nuestro cuerpo. Las células madre tienen la capacidad de convertirse en uno de los muchos tipos diferentes de células. Este proceso de que una célula madre se convierta en un tipo específico de célula, como por ejemplo, una célula de piel, células de la sangre o de hueso se conoce como la diferenciación. La otra capacidad única de las células madre es reproducirse rápidamente. En conjunto, estas habilidades pueden rápidamente reponer diferentes tipos de células, haciendo de las células madre un factor de conducción o de mejora importante en el proceso de curación ⁽²⁴⁾.

El cordón umbilical se ha convertido en un elemento de interés para la medicina regenerativa en los últimos años, pues constituye una fuente importante de células madres y progenitores hematopoyéticos, además de que representa la unión ente el feto y la madre durante el embarazo, interviene en la nutrición fetal y permite resistir las presiones intrauterinas y las tracciones fetales ^(9, 10).

La sangre de las células madre del cordón umbilical fue descubierta por primera vez en 1978. Las células madre que se encuentran en la sangre del cordón dan lugar a todas las otras células de la sangre y son la base del sistema inmunológico de nuestro cuerpo. Más recientemente, los científicos descubrieron una fuente rica de un tipo diferente de células madre en el tejido del cordón. Estas células madre dan lugar a los tejidos que componen el sistema nervioso, los órganos sensoriales, circulatorio tejidos, piel, hueso, cartílago y más ⁽²⁰⁾.

Se ha demostrado que el cordón umbilical de los recién nacidos tanto a término como pretérmino, contiene un número determinado de CPH inmaduros y

comprometidos, resultado de la hematopoyesis fetal, que es el proceso fisiológico por el cual se produce la maduración de los tipos de células que componen la sangre. Su funcionamiento correcto permite la formación de células responsables del transporte de oxígeno, de la coagulación sanguínea y la inmunidad ⁽¹¹⁾.

La SCU es una fuente de diversos tipos celulares, entre ellos las células mononucleares, las que se incluyen: los monoblastos, los linfoblastos, los linfocitos, los monocitos, y los precursores de eritrocitos, proeritroblastos y eritroblastos ^(12,13,14).

La SCU constituye una fuente rica de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) para el trasplante. ⁽²⁵⁾En el año 1988 se realizó el primer trasplante de este tipo entre hermanos HLA idénticos para tratar a uno de ellos que padecía anemia de Fanconi. ⁽²⁶⁾ Posteriormente, el uso de esta fuente celular se ha hecho más frecuente y sus resultados han sido exitosos, ya que permiten la reconstitución completa del sistema hemolinfopoyético ⁽²⁷⁾. La capacidad de la SCU para regenerar la hematopoyesis ha sido un hecho demostrado mediante su aplicación en el tratamiento de pacientes con hemopatías malignas y otras enfermedades, fundamentalmente en enfermos pediátricos, ya que su empleo en adultos está en fase de revisión por el mayor número de células hematopoyéticas que se requiere para un adulto, por lo que una sola unidad de SCU puede ser insuficiente en estos casos ⁽²⁸⁾.

Actualmente, las células madre del cordón umbilical han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento casi 80 enfermedades (enfermedades oncológicas, fallos medulares, enfermedades metabólicas, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, hemoglobinopatías). Además de estas terapias regenerativas ya aprobadas, hay cerca de 350 ensayos clínicos en curso que investigan el uso de la sangre del cordón umbilical y tejido del cordón umbilical para trasplante de células madre, y este número promete aumentar de manera constante. Las células madre del cordón umbilical están aprobadas para diversos tipos de tumores malignos, anemias, trastornos metabólicos hereditarios y deficiencias del sistema inmunitario. La mayoría de los trasplantes de sangre de cordón umbilical hasta la fecha se han realizado en pacientes menores de 18 años; Sin embargo, los avances en la medicina regenerativa son prometedores para todas las edades.

Los ensayos/estudios clínicos actuales con la sangre del cordón umbilical muestran promesas para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, enfermedades del corazón, diabetes, Parkinson, infarto cerebral, entre otras. Las células madre derivadas del cordón umbilical, por su parte, se utilizan en el tratamiento de la esclerosis múltiple, las lesiones relacionadas con los deportes y varias enfermedades neurodegenerativas incluyendo ALS (conocido también como enfermedad de Lou Gehrig) y de Alzheimer. También se aplican en cirugías para reconstrucción (piel, mama, traquea...) ⁽²⁰⁾

Existen centros especializados en el almacenamiento de las células procedentes del cordón umbilical de los recién nacidos, células madres hematopoyéticas, como los Bancos de sangre de cordón umbilical (BSCU). Las células madre hematopoyéticas, son células maestras que tienen la capacidad de convertirse en células sanguíneas

especializadas. Estas células extraídas pueden ser muy beneficiosas para el tratamiento de diferentes enfermedades tales como tumores, sobre todo linfomas y leucemias, en terapias de infarto de miocardio, y junto con tratamientos que necesiten trasplantes de médula ósea, entre otras enfermedades y trastornos⁽²⁹⁾.

❖ **Ventajas de las células madres obtenidas de la sangre de cordón umbilical (SCU).**

Las células madre nos ofrecen la posibilidad de curar y tratar enfermedades. Cada uno de los tipos de células madre tiene una serie de ventajas distintas debido a su aplicación. Entre las ventajas de las células madre de cordón umbilical podemos destacar:

- Las células madre del cordón umbilical tienen la propiedad de convertirse en diferentes tipos de células especializadas.
- La manera de obtención de las células madre del cordón umbilical es muy fácil, indolora y el riesgo es nulo. No hay peligro para la madre y mucho menos para el bebé.
- Estas células son prácticamente vírgenes, es decir, no contienen virus, elementos cancerígenos ni ningún otro daño. Esto es debido a que han estado protegidas en el útero durante toda su vida.
- Su esperanza de vida es superior a los 15 años gracias a la congelación. Los expertos aseguran que pueden llegar a vivir muchos más años sin problemas.
- Las células madre del cordón umbilical son 100% compatibles con el bebé y mucho más compatibles con sus familiares que las células madres de la médula ósea.
- Hay una mayor concentración de células madres en el cordón umbilical que en la misma porción de médula ósea.
- Cuando el donante es el mismo que el receptor o un familiar, no se invierte tiempo en la búsqueda de un donante. La disponibilidad de las células es inmediata.
- Durante su obtención no debe destruirse ningún embrión por lo que no existe controversia.

❖ **Desventajas de las células madres obtenidas de la sangre de cordón umbilical (SCU).**

Existen tres limitaciones en el uso de células madre de progenitores hematopoyéticos (de tu propio cordón umbilical):

- Si se tiene una enfermedad congénita, es muy probable que ese cordón también lleve ese mismo error genético, y no se podrá utilizar.
- Al poderse recoger solo un volumen finito de sangre, también habrá un número limitado de células madre que pueden criopreservarse, un factor que influye en las posibilidades de éxito a la hora de hacer un trasplante. Además, si no se llega a un número de células determinado (por debajo de 200 millones), la muestra no se guarda (y tampoco se cobra al cliente, en el caso de un banco familiar).

- Las células madre del cordón umbilical tardan más en llegar a la médula ósea y empezar a generar nuevas células sanguíneas sanas que otras fuentes de células madre⁽³⁰⁾.

❖ **Uso médico de las células del cordón umbilical.**

Hasta los años setenta del siglo XX, se desechaba tanto la placenta como el cordón umbilical en cualquier parto. Pero, en aquella época, los investigadores descubrieron que la sangre contenida en el cordón umbilical del recién nacido permitía aportar el mismo tipo de células madre hematopoyéticas que la médula ósea; y empezaron a recoger y almacenar sangre de cordón umbilical. ¿Qué son las células madre hematopoyéticas? Se trata de células primitivas o progenitoras, que se encuentran mayoritariamente en la médula ósea y que pueden evolucionar a cualquiera de los tres tipos de células sanguíneas que contiene nuestra sangre: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Las células madre del cordón umbilical también cuentan con el potencial de evolucionar hacia otros tipos de células del organismo.

Algunas enfermedades graves, como algunos tipos de cánceres infantiles, las hemopatías (enfermedades de la sangre) y algunos trastornos del sistema inmunitario, requieren radioterapia y quimioterapia para eliminar las células enfermas del organismo. Lamentablemente, estos tratamientos también eliminan muchas células "buenas" junto con las malas, como las células madre sanas que viven en la médula ósea.

Ejemplos del uso de las células del cordón umbilical a lo largo de la historia.

- En 1988, un niño de cinco años con Anemia de Fanconi recibió el primer trasplante de células madre de sangre de cordón umbilical, procedentes de su hermana recién nacida. La primera intervención, fue fruto de un esfuerzo internacional, el científico que conservó la sangre del cordón fue el Dr. Broxmeyer y el trasplante se realizó en el hospital Saint-Louis de París dirigido por la Dra. Gluckman.
- En 1998 la niña, receptora del primer trasplante autólogo de sangre de cordón, desarrolló un tumor infantil llamado neuroblastoma, diagnosticado a los 14 meses en un grado avanzado. Gracias a la disponibilidad de las propias células, el Dr. Ferreira y su equipo, realizaron un trasplante autólogo para obtener las mejores garantías de éxito debido a la gravedad de la enfermedad. El tratamiento concluyó favorablemente y la enfermedad en remisión⁽²⁴⁾.

Hoy día, las células madre de la sangre del cordón se pueden utilizar en el tratamiento de aproximadamente 80 enfermedades potencialmente mortales, incluyendo una amplia gama de cánceres, enfermedades genéticas, deficiencias del sistema inmunológico y trastornos de la sangre.

Tomando en cuenta todos los argumentos relacionados y la necesidad de contar con un banco público de SCU en casi todos los países para aportar células con la compatibilidad más adecuada a los requerimientos internacionales, su construcción y desarrollo en Cuba, que incluiría un Programa de Colecta de SCU, es una necesidad para el desarrollo del Sistema Nacional de Salud, que permitirá

unir nuestros esfuerzos a la comunidad científica internacional en la lucha por la cura de enfermedades malignas y no malignas, y por una salud pública de excelencia que brinde los servicios médicos de óptima calidad para nuestro pueblo y para la América Latina⁽³¹⁾.

✚ Aplicaciones de las células madres presentes en la SCU para el tratamiento de enfermedades del sistema inmunitario:

El sistema inmunitario es una compleja red de células, tejidos y órganos; que se encargan de proteger al cuerpo de las infecciones y otras enfermedades. El ser humano está en constante batalla contra una variedad de microorganismos causantes de diversas enfermedades infecciosas que se han convertido en uno de los principales problemas de salud pública, tanto para países desarrollados como en vía de desarrollo⁽³²⁾.

Cuando el sistema inmunológico no puede responder adecuadamente ante las agresiones de los agentes patógenos se produce una deficiencia en sus componentes. Las inmunodeficiencias son un conjunto de síndromes y enfermedades caracterizados por un fallo en la respuesta inflamatoria a causa de alteraciones cuantitativas y cualitativas en uno o más de los componentes del sistema inmune; son una categoría heterogénea de enfermedades, que engloba los defectos del sistema inmunitario.³³

A veces, una persona presenta respuestas inmune aunque no exista una amenaza real. Esto puede provocar reacciones de hipersensibilidad y enfermedades autoinmunes. Las enfermedades autoinmunes son aquellas donde el sistema inmunitario ataca por error a las células sanas del cuerpo, esto se debe a la pérdida de la tolerancia inmunológica⁽³⁴⁾.

❖ Trasplante de células madres para el tratamiento de inmunodeficiencias.

El trasplante de células madres ofrece la cura permanente de diferentes formas de inmunodeficiencias potencialmente fatales. Las células madres normales se transfieren a la persona con inmunodeficiencia, lo que le permite a esta tener un sistema inmunitario que funcione normalmente. Las células se pueden recolectar de la médula ósea o pueden obtenerse del cordón umbilical al momento del nacimiento. (Banco de SCU)

El donante de células madres generalmente es un familiar cercano, deben tener tejidos corporales que sean altamente compatibles desde el punto de vista biológico con los de la persona con inmunodeficiencia primaria. Sin embargo, aun con una alta compatibilidad, los trasplantes de células madres no siempre funcionan.

A menudo, para llevar a cabo el tratamiento, es necesario destruir las células inmunitarias que no funcionan correctamente, a través de la quimioterapia o la radiación, antes del trasplante, lo que deja al receptor del trasplante incluso más vulnerable a las infecciones durante un tiempo⁽³⁵⁾.

❖ **Trasplante de células madres para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.**

Esto no es del todo nuevo, sin embargo, es un campo joven de investigación muy interesante. Bajo la idea de que el sistema inmune puede ser reeducado, la aplicación de inmunoterapia con anticuerpos antilinfocíticos y quimioterapia en altas dosis, seguido de trasplante células madres, promete obtener mejoría duradera y posible curación en pacientes con autoinmunidad grave. Se ha utilizado este tipo de tratamientos en diferentes enfermos con lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y diabetes mellitus tipo 1, entre otras. En una revisión entre América y Europa, se da cuenta de más de 1400 pacientes registrados que han sido sujetos a algún tipo de trasplantes por enfermedades autoinmunes ⁽³⁶⁾.

CONCLUSIONES:

- El Cordón umbilical es una importante fuente de células madres, estas nos ofrecen la posibilidad de curar y tratar enfermedades.
- Cada uno de los tipos de células madre tiene una serie de ventajas distintas debido a su aplicación.
- El estudio del cordón umbilical en la medicina regenerativa es un campo joven de investigación muy interesante.
- Bajo la idea de que el sistema inmune puede ser reeducado, el trasplante células madres, promete obtener mejoría duradera y posible curación en pacientes con autoinmunidad grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1 Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Capítulo 1 Propiedades y consideraciones de la Respuesta Inmune. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición, 2011; p. 1-14. Libro Digital.

2 Arias M. E., Villegas J. Avances en Inmunidad Gestacional. [Internet] 2017 [citado 09/02/21] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022010000300009&script=sci_arttext.

3 Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P, González-Jiménez MA, Paredes-Vivas LY, Calixto-González R, Cébulo Vázquez A. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. Perinatol Reprod Hum 2011; 25 (1): 39-45. [Internet] 2011 [citado 09/02/21] Disponible en: <http://www.medigraphic.com/inper>. Disponible en: www.medi-graphic.org.mx.

4 Inmunología celular y molecular. Abul K. Abbas, Jordan S. Pober y Andrew H. Lichtman. Capítulo 4 Inmunidad innata. Elsevier Saunders Edit., 7ma edición; 2011, p. 55-88. Libro Digital.

5 Roitt Essential Immunology. Roitt I M y Delves P J. Capítulo 1 Inmunidad innata, p. 1-20. Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing company. Décima Edición. Libro digital.

6 Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el Embarazo. Revista Cubana de

Obstetricia y Ginecología. 2011; 37(2):p. 277-287. [Internet] 2011 [citado 09/02/21] Disponible en:<http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=7&sid=>.

7 Cada A P, Ossa J E. Inmunobiología de la reproducción: 11. Inmunología de la relación materno-fetal. Grupo Inmunobiología de la Reproducción. Facultad Medicina, Universidad de Antioquia REVISTA COLOMBIANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA Vol. 43 No. 4 – 1992. Libro Digital.

8 Rigol Ricardo O.; Tomo I Obstetricia y Ginecología. Editorial Ciencias médicas. Libro Digital.

9 Quezada L, Leon C C, Fernandez S, Nicolau E. Celula Madre: una revolución en la medicina regenerativa. MediSan. 2017;21(5):574-81. [Internet] 2017 [citado 09/02/21]

10 Rivero R A. razones para un banco de sangre de cordón umbilical en el instituto de hematología e inmunología de cuba. Revista cubana de hematología e Inmunología HEMOTER. 2013;30(1) [Internet] 2013 [citado 09/02/21] Disponible en:<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/129>

11 Lopez IM. Recuento de células hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical de madres sanas (tesis) Guatemala: universidad de San carlos de Guatemala; 2008. [Internet] 2008 [citado 09/02/21]

12 Arevalo J A, Paez D M, Rodríguez V M. Células madres mesenquimales: características biológicas y aplicaciones clínicas. NOVA. 2007;5(8):177-84 [Internet] 2007 [citado 09/02/21]

13 Socarras BB, del Valle L O, de la Cuetara K, Marsan V, Sanchez M, Macias C. Células madres mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en medicina regenerativa. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. [Internet] 2013 [citado 09/02/21] Disponible en:<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/19>

14 Cortina L, Hernandez P, Lopez R, Artaza H, Dorticós E, Macias C, et al. Aislamiento de las células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madres. Metodo simplificado. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter. 2008;24(3) [Internet] 2008 [citado 09/02/21] Disponible en:http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004

15 Palomo I. , Ferreira A., Sepúlveda C., Roseblatt M., Vergara U. ; Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica EDITORIAL UNIVERSIDAD DE TALCA Vicerrectoría Académica COLECCIÓN E-BOOK Serie de libros electrónicos. Talca- Chile, julio de 2009. Libro Digital.

16 Bainbridge, DRJ., "Evolution of mammalian pregnancy in the presence of the maternal immune system", Reviews of Reproduction; 5, 67-74, 2000. [Internet] 2000 [citado 09/02/21]

17 ValdesValdel A. Embriología Humana. La Habana. Ciencias Médicas. 2010. Capítulo 5 página 65. Libro Digital.

18 Retardo en el desprendimiento del cordón umbilical. ¿hasta cuándo es normal?. Sant Joan de Déu Hospital de Barcelona. 6/10/16. [Internet] 2016 [citado

09/02/21] Disponible en: <https://faros.hsjdbcn.org/es/articulo/retraso-desprendimiento-cordon-umbilical-hasta-cuando-normal>

19 Oudesluys-Murphy AM, Eilers GAM, de Groot CJ. The time of separation of the umbilical cord. *Eur J Pediatr* 1987; 146:328-389. [Internet] [citado 09/02/21]

20 Rais- Bahmari K, schulta EB, Naqvi M. Postnatal timing of spontaneous umbilical cord separation. *Am J Perinatol* 1993; 10:453-4. [Internet] [citado 09/02/21]

21 Bahalla JN, Nafis N, Rohtagi P, Singh J. Some observations on the separation of the umbilical stump in the newborn. *Indian J Pediatr* 1975; 42:329-334 [Internet] [citado 09/02/21]

22 CASO CLÍNICO: Lactante de 1 mes con retardo de caída del cordón. SEPEAP – Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. 1 agosto, 2015, [Internet] 2015 [citado 09/02/21] Disponible en: <https://sepeap.org/caso-clinico-lactante-de-1-mes-con-retardo-de-caida-del-cordon/>

23 Iglesias EA, Fernandez Calvo F, Recio Pascual V. Patología Umbilical frecuente. Servicio de neonatología. Hospital de León. Asociación española de pediatría. 2008. [Internet] 2008 [citado 09/02/21] Disponible en: <http://www.aepaed.es/sites/default/files/documentos/41.pdf>

24 Beneficios de la sangre del cordón umbilical y del tejido del cordón _ Cryo-Cell (800)786-7235 [Internet] 2017 [citado 09/02/21] Disponible en: <https://www.cryo-cell.com/treatments-and-research-es>

25 Knudtzon S. In vitro growth of granulocyte colonies from circulating cells in human cord blood. *Blood*. 1974 Mar;43(3):357-61. PMID: 4811820. [Internet] [citado 09/02/21]

26 Gluckman E, Broxmeyer HE, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi` sanemia by means of umbilical-cord-blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*; 321(17):1174-8. PMID: 2571931. [Internet] [citado 09/02/21]

27 Martínez-Murillo CI. El banco de células madre hematopoyéticas de cordón umbilical para trasplante. *Gac Méd Méx.*;139 (Supl 3):S93-S95. [Internet] [citado 09/02/21]

28 Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.*; 44(10):621-6. PMID: 19802032. [Internet] [citado 09/02/21]

29 López, Ángeles. «El 'abc' de los bancos de cordón umbilical». [Internet] 2019 [citado 09/02/21] Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2006/02/27/pediatria/1141053759.html>

30 Células madre: razones para guardar la sangre del cordón ...elpais.com > De mamás y de papás. 28 oct. 2019 [Internet] 2019 [citado 09/02/21]

31 Rivero JRA. Por un programa nacional de colecta y criopreservación de células de sangre de cordón en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017; 33 (1) [Internet] 2017 [citado 09/02/21] Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/189>

32 Bosque García M, Elorz Lambarri J, Villar Álvarez M. Complicaciones respiratorias en el niño inmunodeprimido y en el niño oncológico. *Protoc diagn ter pediatr*. [Internet] 2017 [Citado 23 Feb 2021]; 1:321-342. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_complicaciones_inmunodeprimido_oncologico.pdf

33 Mahlaoui Nr, Jais JP, Brosselin P, Mignot C, Beaurain B, Brito C, et al. Prevalence of primary immunodeficiencies in France is underestimated. *J Allerg Clin Immunol* [Internet]. 2017 [Citado 23 Feb 2021]; 140(6): 1731-3. Disponible en: <http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2817%2931100-4/fulltext>

34 Sistema inmunitario y sus enfermedades. Medlineplus. Biblioteca nacional de medicina de los EE.UU. 17/12/20 [Internet] 2020[Citado 23 Feb 2021] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/inmunesystemanddisorders.html>

35 Inmunodeficiencias primarias. MayoClinic. Mayo Foundation for Eedical Education and Research [Internet] Jun/2020. [Citado 23 Feb 2021] Disponible en: <http://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/primary-immunodeficiency/diagnosis-treatment/drc-20376910>

36 Gomez Almaguer D. Celulas madres, trasplante y autoinmunidad. *Rev. ELSEIVER Medicina Universitaria* Vol.12. Núm.47 Pag 87-88 abril 2010. [Internet] 2010 [Citado 23 Feb 2021] Disponible en: <http://www.elseiver.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-celulas-madres-trasplantes-autoinmunidad-X166557910537355>