



Úlceras crónicas: modelo de integración entre patología vascular, inmunológica e infecciosa

Maitane Barreda ¹ .
Katherine Lancianese ² .
Cristina Matheus ³ .
Michelle Merheb ⁴ .
Cristin Wehbe ⁵ .
Marcel Marcano-Lozada ⁶ .
Stephanie Barbeito ⁷ .

¹Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

²Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

³Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

⁴Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

⁵Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

⁶Docente Asistente Cátedra de Microbiología, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Unidad de Microbiología Médica, Angios Centro Vascular y de Cuidado Integral de Heridas, Caracas, Venezuela
marcelmarcano@gmail.com

⁷Estudiante IV año Medicina, Escuela de Medicina José María Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 20 de Junio del 2011 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Se conocen como úlceras crónicas aquellas heridas que no cicatrizan en un período largo de tiempo, caracterizadas por presentar un área necrótica en el sitio de lesión con un centro purulento y sanguinolento, causando dolor en la persona que la padece. Causan una respuesta inflamatoria crónica produciendo un daño mayor en el tejido y evitando la cicatrización del mismo. Planteamos un modelo que relaciona la gravedad de las úlceras vasculares (venosas y/o arteriales), infecciosas (*Mycobacterium ulcerans*) y las asociadas a alteraciones inmunológicas (desbalance entre el perfil de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias), lo que conlleva a un proceso de inflamación crónica evitando la cicatrización del tejido ulcerado.

PALABRAS CLAVE: úlcera crónica, citocinas, cicatrización, *Mycobacterium ulcerans*

CHRONIC ULCERS: AN INTEGRATION MODEL OF VASCULAR, IMMUNOLOGICAL & INFECTIOUS PATHOLOGIES

SUMMARY

Chronic ulcers are those that do not heal during a long period of time. They are characterized by necrosis of the injured tissue with a purulent center and bleeding, being a painful condition. They are caused by an exaggerated inflammatory response producing major damage in the tissue and interfering with cicatrization. This model shows the relationship between the effects caused by vascular problems (venous and/or arterial), those caused by infectious agents (*Mycobacterium ulcerans*) and the immunological alterations that happen as a consequence of the evolution of the ulcer (unbalanced profile of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines), leading to a chronic process of inflammation retarding cicatrization of the ulcerated tissue.

KEY WORDS: chronic ulcers, cytokines, cicatrization, *Mycobacterium ulcerans*

ÚLCERAS CRÓNICAS: MODELO DE INTEGRACIÓN ENTRE PATOLOGÍA VASCULAR, INMUNOLÓGICA E INFECCIOSA

INTRODUCCIÓN

Las úlceras crónicas se caracterizan por la pérdida de la continuidad del tejido con múltiples características como lesiones cutáneas con presencia de necrosis alrededor, centro purulento y sangrante, acompañadas de un proceso inflamatorio y escasa tendencia a la cicatrización del epitelio y mucosa que se encuentran expuestos a la degeneración por la aparición de la úlcera, así como erosiones cutáneas con fondo límpido y bordes prominentes que limitan el área ⁽¹⁾.

Las úlceras crónicas se pueden clasificar en úlceras vasculares (venosas o arteriales), infecciosas e inmunitarias.

Las úlceras vasculares son aquellas que dañan el endotelio vascular como consecuencia de una patología arterial o venosa obstructiva. Muestran una incidencia de 2.5 millones de casos registrados anualmente en los Estados Unidos. Éstas suelen ser recurrentes, causan incapacidad y limitan la deambulación ⁽²⁾.

Enfocándonos en las úlceras venosas, aparecen por lo general en la pierna en la región supramaleolar interna, aunque también se pueden encontrar en la zona de las pantorrillas representando un 80-90 % total de todas las úlceras vasculares. Son indoloras y en la periferia suele existir una vena insuficiente ⁽³⁾.

La alta incidencia de población que padece úlceras vasculares, las prolongadas estancias hospitalarias y las largas bajas laborales, hacen que el tratamiento local de este tipo de lesiones sea un reto para el personal de salud. La elección del tratamiento se hará tomando en cuenta ciertos criterios de valoración que incluyen el estado general del

paciente, patología base o el proceso causante de la lesión, así como también basándose en las características propias de la úlcera tamaño, profundidad, localización, presencia de tejido necrótico, infección, valoración de la zona perúlcerosa, productos utilizados anteriormente, entre otros.⁽²⁾

Existen también úlceras causadas por desordenes metabólicos como la Diabetes Mellitus, especialmente en personas que presentan pie diabético. Donde se pierde el engrosamiento de la pared de los capilares afectando el transporte transcápilar de las células, aumentando la expresión de moléculas de adhesión que favorecen la extravasación y por ende el incremento de células inflamatorias en el sitio de la lesión. Se encuentra una disminución de las células encargadas de la cicatrización y hay presencia de necrosis del tejido alrededor de la úlcera. En estas lesiones el componente macro y microangiopático asociado a la glicosilación por el exceso de glucosa sanguínea lidera una serie de fenómenos inflamatorios e inmunológicos que conllevan a que la lesión sea incapaz de sanar.⁽⁴⁾

En los últimos años se ha registrado un aumento de la incidencia de las úlceras en general, siendo esto muy importante a nivel mundial debido a que el tratamiento para cada una de ellas es limitado.

Un tipo de úlcera encontrada con gran incidencia es de naturaleza infecciosa, donde destacan las infecciones parasitarias, virales y bacterianas (leishmaniosis, Hansen, herpéticas, sifilíticas), pero el prototipo de úlcera crónica, herida que no sana es la úlcera de Buruli, causada por la infección de *Mycobacterium ulcerans*, única micobacteria conocida hasta la actualidad con la capacidad de generar una toxina llamada Mycolactona. Se piensa que la micobacteria genera la úlcera en el músculo esquelético causando la inhibición de la respuesta inmunitaria en el sitio de lesión (inmunosupresión local).⁽¹⁾

Algunos de los tratamientos empleados en la actualidad para tratar las úlceras de Buruli consiste en antimicrobianos como la rifampicina y estreptomicina, que se encargan de reinvertir el proceso de inmunosupresión local y conducir al proceso inflamatorio habitual en diferentes compartimientos de la piel.⁽⁵⁾

Las úlceras vasculares se pueden tratar con DHN-Na (difenhidantoinato de sodio) favoreciendo la cicatrización de las lesiones, con aumento de la capacidad de granulación del tejido, desplazamiento epitelial para propiciar la continuidad del tejido y así disminuir el tiempo de solución de la úlcera. Se pueden realizar angiografías para la revisión de las venas o arterias que se encuentren obstruidas y así tratarlas de forma adecuada.⁽³⁾

Sin embargo la mayoría de las úlceras venosas se tratan con vendas de compresión, elevación del miembro inferior (ya que normalmente se suelen encontrar en los miembros inferiores), utilizando apósitos especiales para favorecer el microambiente que lleve a una mejor cicatrización y la absorción del líquido serosanguinolento de la úlcera.

Todos estos mecanismos y la base inmunológica de las úlceras crónicas se desarrollaran a continuación, debido a que todas de una forma directa o indirecta intervienen en la respuesta inmunitaria, inhibiéndola, como en la infección por *Mycobacterium ulcerans*, causando un aumento de leucocitos y disminución de la extravasación de estos al sitio de lesión en donde se encuentre la úlcera afectando de esta manera los procesos de inflamación de la misma, o incrementándola, como en el caso de las afecciones vasculares y en desórdenes metabólicos, donde aumenta la acumulación de células proinflamatorias en el sitio de la lesión.⁽¹⁾ Igualmente se evidencia en esta patogénesis multifactorial la presencia de fenómenos de formación de biopelículas (biofilms), que contribuyen a perpetuar la presencia infecciosa, con automodulación gracias a los fenómenos de "Quorum sensing".⁽⁶⁾

TIPOS DE ÚLCERAS

Las úlceras son una discontinuidad de la barrera epitelial, consiste en una herida convexa de bordes irregulares. Puede ser superficial afectando la epidermis o profunda dañando tejido nervioso y muscular, hasta exponer el hueso en el área de la lesión.⁽⁷⁾

Úlceras Vasculares

Heridas causadas por insuficiencias vasculares, donde el flujo sanguíneo se ve comprometido, concluyendo en isquemia del tejido.

1.- Arteriales

Las úlceras arteriales también conocidas como úlceras isquémicas, son causadas por insuficiencias arteriales. Generalmente ocurren en pacientes mayores de 50 años, ocasionalmente son encontradas en pacientes más jóvenes con Diabetes Mellitus o hiperlipidemias. Son más comunes en hombres, sin embargo, fumar y algunos factores nutricionales aumentan la incidencia en mujeres.⁽⁸⁾

La interferencia del flujo sanguíneo puede ser extramural, debido al choque con el tejido cicatricial (ejemplo: vasculitis o aterosclerosis), o intramural (ejemplo: trombosis). El flujo sanguíneo cutáneo se hace inadecuado y no satisface las demandas metabólicas del tejido local, dañando la piel.

2.- Venosas

En la insuficiencia venosa crónica (IVC), la pared venosa sufre cambios estructurales y funcionales. El vaso se engrosa y deforma con aumento en su permeabilidad y pérdida de sus propiedades antitrombóticas. Como consecuencia de la hipertensión venosa mantenida se altera la microcirculación, provocando la aparición de lesiones. Además es la causa más frecuente de úlceras en las piernas, aproximadamente en el 1% de la población.⁽⁹⁾

Los procesos subyacentes a la IVC, como las zonas cutáneas denominadas dermatosclerosis, culminan en la degeneración de las células de la piel, del tejido celular subcutáneo e incluso de la fascia, musculatura, tendones y tejido óseo, y se desarrolla una herida crónica con escasa tendencia a la curación espontánea.⁽¹⁰⁾

Las venas varicosas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia del sistema venoso superficial, presentan cambios estructurales importantes que se asocian a modificaciones funcionales. En estas modificaciones adaptativas estructura-función juegan un papel muy importante factores de origen endotelial, así como interacciones del endotelio con células sanguíneas y con las células musculares lisas (SMC, del idioma inglés) de la pared del vaso.⁽⁹⁾

En la tabla 1 se indican características diferenciales entre úlceras arteriales y venosas.

Tabla 1.- Comparación de úlceras venosas y arteriales		
Características	Úlceras Venosas	Úlceras Arteriales
Ubicación	Región maleolar medial	Área pretibial, dorso de los dedos, pies.
Dolor	Menos dolorosas	Más dolorosas
Tratamiento con elevación de la pierna	Disminuye el dolor	Agrava el dolor
Características	Formas irregulares, con edema. Superficial	Formas irregulares con bordes lisos y bien definidos. Profundo
Pulso pedio	Usualmente presente	Ausente o disminuido

Fuente: Propia

En la actualidad se sabe que muchos de los síndromes asociados a la enfermedad venosa de los miembros inferiores, trombosis, ulceraciones de origen venoso, entre otros, son en gran medida responsabilidad de las interacciones entre células sanguíneas y el endotelio venoso. El estudio ultraestructural de la pared venosa insuficiente muestra cómo sus células componentes tratan de compensar las necesidades de la pared ante la hipertensión-hipoxia mantenida.⁽⁹⁾

El endotelio participa en la síntesis de elementos necesarios para contrarrestar la débil contractilidad del vaso, ayudándolo a cumplir con el retorno venoso comprometido.

sintetizando sustancias tales como factores vasoactivos, mediadores inflamatorios y componentes del tejido conectivo.

Desde las primeras etapas de la IVC se producen cambios funcionales en las células musculares lisas, las cuales proliferan localmente favoreciendo el engrosamiento de la pared. Estas SMC participan en la producción de grandes cantidades de tejido conectivo y de enzimas lisosomales degenerativas.

En la vena varicosa la regulación del tono venoso dependiente de las SMC está alterada, pues el desarrollo de tejido conectivo produce grandes separaciones entre las células rompiendo la distribución armoniosa del influjo nervioso. Como consecuencia las SMC de la vena insuficiente no pueden producir la debida contracción de la pared.

Las células endoteliales gracias a su posición de barrera limítrofe entre la sangre y el vaso están capacitadas para recibir y responder ante señales de su medio ambiente que constituyen actividades claves para la vida. Se interconectan con células de la sangre y el vaso a través de comunicaciones autocrinas y paracrinas que les permiten controlar el metabolismo de la pared respondiendo rápidamente a necesidades locales.

Los leucocitos, especialmente los granulocitos, por ser células altamente reactivas mantienen intensas interacciones con el endotelio, incluso en condiciones fisiológicas. La elevada reactividad del leucocito determina su participación en la fisiopatología de las enfermedades vasculares.⁽⁹⁾

Aproximadamente la mitad de los granulocitos circulantes en el torrente circulatorio se encuentra vinculado a la pared de los vasos, principalmente a las venas, las fuerzas de unión son tan débiles que ruedan siguiendo la dirección del flujo a lo largo de la pared del vaso. Estas interacciones se realizan mediante moléculas de adhesión de la familia de las selectinas en los leucocitos y estructuras de carbohidratos de moléculas de adhesión de la familia de las mucinas en el endotelio.

Se ha demostrado que las células endoteliales (CE) activadas por hipoxia sintetizan y liberan factor activante plaquetario (PAF), un mediador inflamatorio muy fuerte, cuya acción promueve la adhesión firme del leucocito, su activación y migración posterior al espacio subendotelial. Las moléculas de adhesión que intervienen en esta unión firme y en la trans migración del leucocito son integrinas leucocitarias. En neutrófilos y monocitos esta interacción está mediada por integrinas de la familia de la B2: LFA-1; mac-1 y la p150. Adicionalmente en los monocitos también interviene la integrina VLA-4 de la familia B1 y otras integrinas de la B3. Como contrar receptor se encuentran en el endotelio ya activado moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas tales como ICAM-1 y VCAM-1.⁽⁹⁾

La IVC se caracteriza por variaciones en la expresión de la integrina CD11b/CD18 (MAC-1) y la L-Selectina. Los niveles de CD11b disminuyen durante la presencia de la lesión. Los niveles de la L-Selectina aumentan, indicando la activación de los leucocitos en respuesta a la hipertensión y su consecuente adhesión al endotelio.⁽¹¹⁾

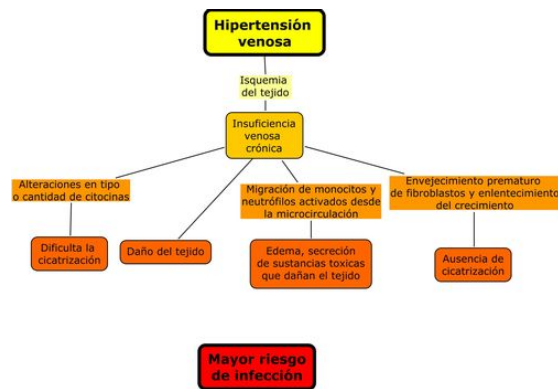
La permeabilidad incrementada de los capilares dañados promueve la extravasación de proteínas plasmáticas, que sobrepasan la capacidad reabsortiva de los vasos linfáticos, incrementando el riesgo de infección. Se producen edemas que limitan la microcirculación de áreas vecinas por compresión externa de la luz de otros capilares no afectados o por la acción indirecta de mediadores inflamatorios liberados, disminuyendo el riego sanguíneo de la zona y así el efecto de barrido de los microorganismos patógenos que pueden colonizar la lesión característica de la IVC.

Después de un daño importante en la función capilar en la que interviene tanto el atrapamiento de leucocitos con la consecuente secreción de productos tóxicos (citocinas, radicales libres de oxígeno, entre otros.), la formación de fibrina y la formación de edemas por el incremento en la permeabilidad, se produce isquemia local del tejido.

Las alteraciones descritas comprometen tanto a los capilares que deben nutrir al tejido como a las vénulas poscapilares que deben transportar los productos de desecho de su metabolismo. Cuando un gran número de vasos capilares está alterado el defecto nutritivo provoca lesiones tisulares características de la IVC, la dermolipoesclerosis y la úlcera.⁽⁹⁾

Durante el curso de la enfermedad se presenta enlentecimiento en la cicatrización de las úlceras, esto se debe principalmente a la hipertensión venosa, ya que los fibroblastos expuestos al aumento de la presión venosa presentan una morfología atrófica y la producción de proteínas específicas que sugieren el envejecimiento prematuro de las células, además de retraso en su crecimiento y expresión de factores de senescencia, causando la cronicidad de la lesión y la ausencia de la solución espontánea de la herida.⁽¹²⁾

En la figura 1 se esquematiza la evolución de úlceras vasculares venosas y las relaciones que posibilitan y favorecen la infección.



DESORDENES METABÓLICOS

Pie diabético

Bajo la denominación de pie diabético han quedado englobados distintos tipos de fenómenos que, aunque obedecen a distintos mecanismos etiopatogénicos, tienen de común la localización en el pie de estos pacientes. Existe un acuerdo universal en los factores determinantes principales: isquemia, neuropatía e infección. Más de uno de estos factores, y en ocasiones los tres, participan en su aparición. Se ha estimado que del 85 al 90 % de todas las amputaciones de causa no traumática se producen debido a la diabetes y algunas de ellas son debidas a la neuropatía y a la infección con énfasis en la isquemia (producida por la oclusión de las arterias más pequeñas por debajo del nivel poplíteo y particularmente las del pie mismo). La neuropatía puede causar infección y destrucción del antepié, originando el 20% de las gangrenas diabéticas, mientras que el 80 % restante son debidas a la insuficiencia vascular.

Un estudio epidemiológico realizado demostró que las tasas de mortalidad y amputaciones mayores estaban altamente correlacionadas con el tipo de lesión inicial del pie. Encontrándose particularmente elevadas cuando dicha lesión consistía en una gangrena isquémica. A la vez se cuestiona si la lesión nerviosa es metabólica o isquémica, o existe una suma de factores. Por lo tanto en las personas diabéticas las lesiones gangrenosas de los dedos son una consecuencia de la isquemia y el mal perforante plantar depende de otra causa:

La microangiopatía puede ser responsable de la neuropatía, y su típica expresión el mal perforante plantar por lesión de los vasa nervorum, y en la macroangiopatía, por la lesión de los vasa vasorum. El engrosamiento de la membrana basal de capilar siendo una barrera para el pasaje de las células blancas del compartimiento vascular a las zonas afectadas favorece la infección.

En función de todas las consideraciones anteriores se clasifica el pie diabético, desde el punto de vista clínico, en dos grandes grupos: el pie diabético isquémico, cuando la lesión inicial es de tipo úlcera o gangrena isquémica, con independencia de que exista o no infección sobreañadida; y el pie diabético neuroinfeccioso, cuando la lesión inicial es de tipo mal perforante plantar, absceso, flemón difuso o de una asociación de estos, como habitualmente sucede.⁽¹³⁾

Trastornos inmunológicos:

En los pacientes diabéticos existen alteraciones inmunológicas las cuales afectan el transporte transcapilar de las células a el espacio extravascular, acumulándose granulocitos en la superficie; macrófagos, CD3, CD1, células de Langerhans en la epidermis y fibroblastos en los márgenes de las úlceras.

También se encuentra el incremento de la expresión de moléculas de adhesión responsables de la extravasación, las cuales no se relacionan con el aumento de células inflamatorias en la úlcera por el pie diabético.

La curación de la úlcera en el pie diabético está obstaculizado por mecanismos que disminuyen la acumulación de leucocitos, no hay incremento de la migración de estos y puede haber un mal funcionamiento de las células de la piel. Las células destinadas para la cicatrización están disminuidas o anormales y se ven evidenciadas las fases de la inflamación, que son:

Ø Rodamiento: empieza cuando los leucocitos se adhieren de forma laxa a la pared del endotelio por una interacción de baja afinidad de una selectina y carbohidratos. Las citocinas inducen en el endotelio la expresión de moléculas de adhesión de las familias de las selectinas E y P que se fijan a la molécula de adhesión celular similar a mucina en la membrana del leucocito.

Esta interacción con el endotelio dura poco tiempo por la fuerza que tiene la sangre circulante que acaba de desprender la célula; por lo que las moléculas de selectina se ubican una sobre otra célula endotelial, y además se vuelve a fijar el leucocito fenómeno conocido como rodamiento. Las principales células que llegan al endotelio y extravasan los tejidos son los neutrófilos, posteriormente migran los monocitos y por último los linfocitos B y T.

Ø Activación de quimioatrayentes: al final del rodamiento se activan las citocinas expresadas en la superficie del endotelio y el repertorio de receptores en leucocitos, proporcionan un grado de especificidad en el reclutamiento de glóbulos blancos en el sitio de infección.

Ø Paro y adhesión: las citocinas unidas a su receptor de superficie en leucocitos da por resultado un cambio de conformación y el agrupamiento de integrinas sobre el leucocito, permitiendo que se unan con más firmeza al endotelio, reduciendo la probabilidad de ser arrastrado por la sangre.

Ø Migración transendotelial: los leucocitos se comprimen para pasar por dos células del endotelio sin alterar la barrera endotelial y esto se debe a una interacción homotípica entre PECAM1 endotelial y PECAM1 leucocítica.

Por último obtenemos que en el pie diabético hay una interacción entre las células de la piel y células del infiltrado y que las primeras células que se encuentran capaces de cicatrizar son los granulocitos, produciendo aumento de las células de Langerhans.⁽¹³⁾

La figura 2, resume la causalidad multifactorial de las úlceras en el pie diabético.

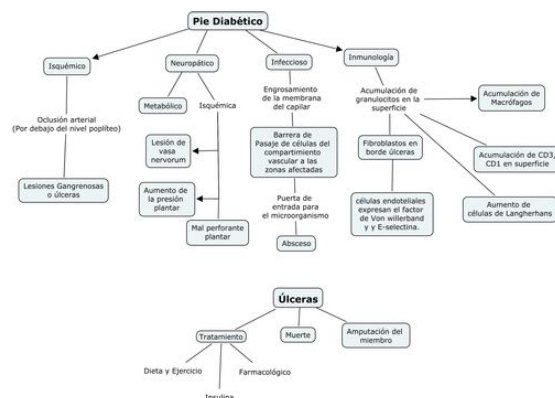


Figura 2: Etiopatogenia del pie diabético.

CITOCINAS EN ÚLCERAS VENOSAS

Los niveles de citocinas inflamatorias en úlceras por insuficiencia venosa crónica, antes y después de una terapia de compresión, van a ser clave para la curación de las mismas. Se han realizado estudios que indican que, elevados niveles de citocinas inflamatorias han estado implicados en la patogénesis de la no curación y en la insuficiencia de úlceras venosas crónicas

Los pacientes sometidos a este tratamiento se designan como rápidos o con retraso de curación, en base a la superficie de úlcera sanada para un tiempo determinado.

En la curación rápida, el paciente presenta niveles altos de: IL-1 α y IL-1b (inducción a fiebre, reacción de fase aguda y estimulación de la producción de neutrófilos), IFN-g (activa la proliferación celular de células Th1 y regula la expresión de moléculas de MHC clase I en células nucleadas), IL-12p40 (factor importante en la inducción de diferenciación del subgrupo Th1 de células cooperadoras, induciendo además la producción de INF por las células T y células NK, e intensificando la actividad de las últimas), y granulocitos que secretan factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF) encargado de la diferenciación de linajes de las células granulocíticas y monocíticas, antes de la terapia de compresión. La IL-1 Ra se ve aumentada y los niveles de INF-a disminuyeron significativamente después de la terapia, en los pacientes de rápida curación.⁽¹⁴⁾

Varias investigaciones sugieren que la alteración en la curación de las úlceras de la pierna se debe al aumento de los niveles de mediadores inflamatorios, y no debido a la deficiencia de los factores de crecimiento, indicando también que la alta concentración de INF-g (citocina proinflamatoria) podría ser la responsable del desarrollo de la ulceración crónica.⁽¹⁵⁾

Se ha demostrado que la producción de INF-g induce la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales, monocitos, y las células del músculo liso. Por lo tanto, la sobreexpresión de las moléculas de adhesión en la microvasculatura cutánea conduce a una mayor activación y migración de los leucocitos, lo cual podría estar relacionado con la actividad de esta citocina. Numerosos estudios demostraron que actúan en sinergia el INF-g con TNF- α ; quizás combinando anti-INF-g y terapia anti-TNF- α sería aún más eficaz para promover la sanación de la úlcera de manera directa, ésta terapia actualmente se encuentra en período de prueba.

En los pacientes que presentan un retraso en la cicatrización de la herida (su área de sanación no paso del 40% de superficie), el perfil de citocinas al principio del

tratamiento fue el mismo que el grupo de rápida sanación pero en concentraciones inferiores, lo cual lleva a pensar que las altas concentraciones al inicio del tratamiento podrían ser clave en la recuperación de la misma.

La curación de las úlceras crónicas con insuficiencia venosa, se asocia con un ambiente de citocinas pro-inflamatorias antes del tratamiento, que refleja metabólicamente el tejido activo alrededor de la herida que tiene el potencial de sanar. Los resultados de curación en el tratamiento con terapia de compresión, apuntan a la reducción de citocinas pro-inflamatorias y niveles más altos de la citocinas anti-inflamatorias como la IL-1 Ra.

La mayoría de los pacientes con úlceras en la pierna y asociados a insuficiencia venosa, experimentarán cicatrización progresiva durante el tratamiento con compresión sostenida en las extremidades de 30 mm Hg o mas, pero la curación suele requerir de 3 a 6 meses de tratamiento o más. A pesar de los buenos resultados de la terapia en la curación de la mayoría de las úlceras venosas de la pierna, todavía el mecanismo responsable de este efecto, no está bien definido.⁽¹⁵⁾

La tabla 2 resume el perfil de citocinas medidas en las úlceras antes y después de la terapia compresiva.

Tabla 2.- Sustancias quimiotrayentes presentes antes y después de una terapia de compresión de úlceras venosas

SUSTANCIA	Concentración en la úlcera no tratada	Concentración en la úlcera tratada
IL-1 α	↑↑	↓
IL-1 β	↑↑	↓
INF- γ	↑↑	↓
IL-12p40	↑↑	↓
GM-CSF	↑↑	↓
IL-1 Ra	↑↑	↑↑
TGF- β 1	↑↑	↑↑
IL-4	↑↑	↓
IL-6	↑↑	↓
IL-8	↑↑	↓
IL-10	↑↑	↓
IL-13	↑↑	↓
MCP-1	↑↑	↓
TNF α	↑↑	↓
MIP-1 α	↑↑	↓
MIP-1 β	↑↑	↓
Vitamina A	↑↑	↓
Vitamina E	↑↑	↓
Acido ascórbico	↑↑	↓
Especies reactivas de oxígeno	↑↑	↓

Fuente: Modificado de (14, 15, 16)

El TGF-b es una citocina mediadora de la inflamación, secretada por los leucocitos y actúa sobre los fibroblastos que interviene en el enlentecimiento de la cicatrización de las úlceras, en la senescencia celular y en el envejecimiento celular prematuro, pero esto no ha sido completamente comprobado. Esta citocina es un mediador de la fibrosis del tejido, secretado por los leucocitos y actúa sobre los fibroblastos.⁽¹²⁾

La citocina antiinflamatoria (IL-10) media la supresión de la respuesta inmunitaria innata, así como la estimulación de la proliferación de los queratinocitos mediada por la citocina proinflamatoria (GM-CSF), contribuyendo con la naturaleza crónica de las úlceras

Las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias actúan estimulando o suprimiendo la respuesta inmunitaria mediada por células, respectivamente, principalmente actuando sobre las células presentadoras de antígenos. GM-CSF aparece en mayor grado en las lesiones agudas que en las úlceras y causa una mayor expresión de moléculas MHC-II en macrófagos y moléculas B7 en células dendríticas, favoreciendo la presentación antigénica. IL-10 se presenta con mayor frecuencia en las úlceras, específicamente en el tejido hipertrófico alrededor del sitio de la lesión, inhibe expresión de moléculas MHC-II en monocitos, inhibiendo la presentación antigénica y la respuesta inmunitaria resolutive, causando una respuesta inmunitaria que no soluciona la lesión si no que favorece su permanencia.

Las úlceras causadas por insuficiencia venosa crónica presentan un incremento en la expresión de IL-10, que suprime la respuesta inmunitaria mediada por células esperada durante la cicatrización del tejido en condiciones normales.

CD68 es un marcador de superficie presente en células presentadoras de antígeno. Se presentan en mayor grado en las úlceras por IVC, demostrando así una mayor presentación de antígenos y una mayor activación de linfocitos, con un consecuente aumento en la secreción de citocinas. La cantidad de CD68 guarda relación con la duración de la úlcera.⁽¹⁷⁾

ÚLCERAS INFECCIOSAS

Las úlceras infecciosas, son aquellas que son causadas por la colonización de un microorganismo en una herida causando debilitamiento de la piel y otros tejidos (subcutáneos) y llegando a causar fibrosis en la lesión.⁽¹⁾

Úlceras por micobacterias

Existen numerosos agentes infecciosos productores de lesiones ulcerosas, entre los cuales se incluyen grupos A y G de *Streptococos*, y *Pseudomonas* sp., como responsables de piodermas y sepsis. El *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa* pueden estar asociados al retraso de cicatrización del injerto.⁽⁸⁾

Para nuestra revisión y posterior elaboración de un modelo de integración de la génesis de las úlceras crónicas hemos decidido enfocarnos en una micobacteria, la cual presentaremos a continuación. A este grupo se les denomina en ocasiones micobacterias oportunistas o microorganismos patógenos ocasionales. La mayoría de las especies pertenecientes a este grupo son casi ubicuas en la naturaleza, y pueden transformarse en patógenas en circunstancias especiales.

El *Mycobacterium ulcerans*, es un bacilo ácido resistente (BAR) o Ziehl-Neelsen positivo, que crece muy lentamente en los cultivos entre 6 a 12 semanas y puede tardar hasta 9 meses en formar colonias visibles en medio sólido.⁽¹⁸⁾ Este microorganismo es conocido por causar una enfermedad conocida como úlcera de Buruli; a continuación se presentará una reseña histórica de la evolución de esta patología.

Se sabe que después de la aparición de la tuberculosis y la lepra causadas por dos micobacterias diferentes, apareció una tercera infección micobacteriana por orden de frecuencia entre los individuos inmunocompetentes producida por la *Mycobacterium ulcerans*. Fue MacCallum quien describió por vez primera el microorganismo causante al descubrir bacilos acidorresistentes en una biopsia tomada de una úlcera de la pierna de un niño en Bairnsdale (Australia) en 1940 y quien publicó la primera descripción clínica de esta nueva infección micobacteriana en 1948. Sin embargo, la enfermedad ya se conocía en África antes de 1948 debido a que Sir Robert Cook había descrito en 1897 unas úlceras extensas, causadas casi con toda seguridad por el *Mycobacterium ulcerans*. Entre 1923 y 1935, Kleinschmidt, médico misionero en el nordeste del Congo, observó también lesiones cutáneas con bordes excavados y ricas en bacilos acidorresistentes.⁽¹⁹⁾

Posteriormente a este descubrimiento se fue investigando la etiopatogenia de esta enfermedad y se observó que la infección por *M. ulcerans* se transmite por medio del ambiente, a través de pequeñas soluciones de continuidad (heridas) de la piel. Actuando como puerta de entrada a través de la cual dicha bacteria puede invadir la dermis y el tejido celular subcutáneo. Un ejemplo: es la transmisión durante los trabajos de campo, por medio de su inoculación traumática por algunos tipos de hierbas o arbustos que puedan contener la micobacteria. Sin embargo, la transmisión en el hombre también puede venir dada por acontecimientos naturales, como las inundaciones, ya que

la *Mycobacterium ulcerans* puede crecer en aguas estancadas, así como también debido a modificaciones del suelo como consecuencia de la acción del hombre entre ellas las construcciones. Otra posible forma de infección podría ser a partir de las picaduras de insectos acuáticos. Los cuales habitan en las raíces de plantas acuáticas de regiones con climas templados y tropicales, ricos en agua fresca. Por otra parte, se considera que la transmisión persona a persona es un fenómeno excepcional. Su patogenia comienza con su entrada en el tejido cutáneo, donde va generalmente a producir un nódulo o una pápula cutánea indolora que en ausencia de tratamiento, evoluciona hacia una ulceración masiva de la piel y en ocasiones afecta a las extremidades. Esto sucede como consecuencia de la producción de una toxina necrotizante (micolactona o mycolactona) por parte del *M. ulcerans*, actuando como inmunosupresora local que tiene afinidad en los adipocitos con efecto citotóxicos sobre ellos. La necrosis resultante proporciona un medio que, al favorecer la proliferación del microorganismo causante, determina la aceleración de la propia necrosis. Durante esta fase necrótica, la respuesta celular del huésped es muy débil o inexistente en un determinado momento y por un mecanismo desconocido, la toxina puede resultar neutralizada, o bien las bacterias dejan de proliferar y de producirla.

La curación parece iniciarse cuando el huésped desarrolla una inmunidad celular contra los componentes del *Mycobacterium ulcerans* esto se evidencia por la formación de unos granulomas los cuales destruyen a las micobacterias y la enfermedad remite dejando cicatrices.

En caso de que se observe un elevado número de bacterias extracelulares y de una escasa respuesta inflamatoria en las lesiones causadas por *Mycobacterium ulcerans* sugiere que los individuos que desarrollan la enfermedad fagocitan de forma ineficaz o no consiguen fagocitar las micobacterias antes de ser destruidas, procesadas y presentadas a los linfocitos T.

La inmunidad celular y del equilibrio en los distintos patrones de secreción de citocinas en las respuestas Th1 y Th2 juegan un papel fundamental en el individuo que presenta la úlcera, ya que un cambio del patrón de citocinas de una respuesta Th1 (IFN- γ , IL-2) a una respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-12) y un predominio innato o adquirido de respuesta Th2 frente a una respuesta Th1 defectuosa podría facilitar el desarrollo de la enfermedad o condicionar sus características clínicas y evolutivas. También se relaciona con mutaciones en los genes que codifican la síntesis de citocinas Th1 (como por ejemplo la IL-12) y/o sus receptores que son el receptor del interferón gamma [IFN- γ R] o receptor de la interleucina 12 [IL-12R]. Las mutaciones homocigotas de dichos genes dan lugar a un déficit parcial o completo de la vía de citocinas Th1, el cual es un factor activador importante de los macrófagos, por consiguiente los déficit completos dan lugar a infecciones precoces y letales con una escasa respuesta granulomatosa, mientras que los defectos parciales pueden manifestarse en edades más avanzadas, presentando un mejor pronóstico y dando lugar a lesiones con la formación de granulomas.⁽¹⁹⁾ Los pacientes con úlcera de Buruli desarrollan una respuesta humoral inmune frente a *M. ulcerans*, evidenciada por la producción de anticuerpos específicos (con un aproximado de un 70%). Sin embargo, presentan una intensa anergia cutánea sistémica de células T frente a antígenos de dicha micobacteria. Desconocemos los mecanismos patogénicos implicados en dicha anergia, aunque se ha postulado tanto la participación de la *Mycolactona* como de alteraciones inmunológicas y modificaciones en los patrones de producción de citocinas. Induciendo inmunosupresión local en el paciente, inhibiendo las respuestas inflamatorias, detención en el ciclo celular G0/G1, las citocinas proinflamatorias como TNF- α e IFN- γ las cuales se ha demostrado que se expresan durante todas las diversas etapas de la infección y por último tiene la capacidad de producir apoptosis de las células.⁽¹⁾ Sin embargo la *Mycolactona* puede causar la úlcera en sitios lejos de los sitios de infección, induciendo una respuesta leve inflamatoria, daño de las fibras musculares, producción de una fibrosis, en donde se ve evidenciado un aumento de los mastocitos los cuales producen una respuesta proinflamatoria con una síntesis de citocinas y factores de crecimiento junto al reclutamiento de los leucocitos en el músculo esquelético. Cuando la respuesta inflamatoria ocurre en los sitios lejos de la infección se crea la proliferación celular y la migración del músculo esquelético y desgranulación de mastocitos, estos hechos pueden ocurrir en cualquier momento de las fases en que se presenta la fibrosis. Normalmente los subconjuntos de los leucocitos neutralizan la fagocitosis bacteriana y actúan como presentadoras de antígeno a las células T citotóxicas y helper, pero se ha demostrado que la presencia crónica de neutrófilos y macrófagos en el sitio de lesión explica que no se pudo eliminar el agente causante por lo que se ve evidenciado la capacidad de *Mycobacterium ulcerans* para inhibir los pasos de resolución de la inflamación.

Una úlcera se va a desarrollar en tres etapas, inicialmente se empieza con la presencia de un nódulo, pápula o edema en el sitio de lesión correspondiendo a la primera fase de la infección, el cual es indoloro y pruriginoso. En ausencia de un tratamiento la lesión va a evolucionando creando una úlcera en la piel sin bordes definidos la cual corresponde a la segunda etapa de la lesión. Posteriormente se empieza la tercera fase que corresponde a una curación espontánea y formación del granuloma; en algunos casos se puede presentar una cuarta fase que es la presencia de una fibrosis. En algunos casos estas lesiones pueden causar complicaciones incapacitantes como deformidades por contractura, amputación de miembros y pérdida de órganos (ojo, mama, genitales). Se han descrito algunos casos de fallecimiento debido a septicemia, tétanos o hemorragia. También se ha notificado un número creciente de infecciones óseas que complican el tratamiento de estos casos. Pueden deberse a la propagación directa desde la lesión cutánea suprayacente, o avalar la hipótesis de la diseminación hematogénica.⁽¹⁹⁾ *Mycobacterium ulcerans* tiene la capacidad de formar biofilms, definidos como comunidades de microorganismos que crecen en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o un tejido vivo, produciendo a la bacteria una resistencia contra factores ambientales contrarios y los antimicrobianos.^(6,20)

En la actualidad no se conoce exhaustivamente la tasa de morbilidad a nivel mundial y de los países que presentan la úlcera de Buruli. Por lo general, la enfermedad afecta sobre todo a los habitantes pobres de zonas rurales alejadas, en las que el acceso a la atención de salud es limitado especialmente a los niños menores de 15 años. Ningún grupo racial o socioeconómico está a salvo.⁽²¹⁾

Recapitulando sobre la patogénesis toxigénica de la úlcera de Buruli, se han descrito una familia de moléculas solubles e hidrofóbicas, lípidos macrocíclicos, estables conocidas como las *Mycolactonas* que actúan como toxinas con un efecto tanto citotóxico como inmunodepresor local, esta penetra en las células por difusión pasiva y se acumula en el citoplasma inhibiendo así la síntesis proteica; inducen la apoptosis de los macrófagos e inhiben tanto la proliferación de linfocitos T como la producción de interleucina 2 por las células T y de TNF- α por parte de los monocitos; la anergia observada en la úlcera de Buruli podría ser debida en parte por la acción de esta *Mycolactona*. Se han implicado, asimismo, otras enzimas, una fosfolipasa C y una hemolisina (que induciría la producción de TNF- α) que darían lugar a efectos tóxicos en la infección por *M. ulcerans*. No ha podido establecerse ninguna correlación entre la cantidad o tipo de micolactona y la intensidad o evolución y forma clínica.

Estas observaciones parecen sugerir que el número y el tipo de mycolactonas implicadas podrían influir en el desarrollo de patrones clínicos distintos. Sin embargo, la participación de otros factores acompañantes (biológicos, económicos, culturales, disponibilidad de recursos sanitarios) puede, asimismo, ser fundamental. A pesar de conocer la acción de la micolactona en el organismo se desconocen los mecanismos intrínsecos de la respuesta inmunológica en la infección por *M. ulcerans*. La existencia de una anergia de células T frente a *M. ulcerans* parece representar un fenómeno importante en el desarrollo de la úlcera de Buruli. Se ha demostrado que las células mononucleares de la sangre periférica de los pacientes con enfermedad activa o tras la extirpación quirúrgica presentan tanto una proliferación linfóide como una producción de IFN- γ reducida en respuesta frente a las micobacterias. Esta anergia parece ser adquirida y puede persistir durante años después del tratamiento y resolución de la lesión. El IFN- γ es un factor importante en la activación macrofágica y desempeña un papel fundamental en la protección frente a las micobacterias. Una baja producción de IFN- γ en pacientes con infección por *M. ulcerans* podría ser, en parte, la causa de la persistencia de las micobacterias extracelulares, la evolución indolente de la enfermedad y la falta de respuesta al tratamiento antibacteriológico convencional. Se ha sugerido que una elevada producción de IL-10 por las células T con un patrón Th2 podría estar implicada en la baja respuesta de IFN- γ específica frente a *M. ulcerans*. Se han demostrado perfiles distintos de expresión de citocinas en las distintas fases de la enfermedad: la presencia de nódulos se asociaría con una producción mayor de IFN- γ y menor de IL-10, mientras que en las fases ulceradas se objetivaría unas concentraciones menores de IFN- γ y una producción superior de IL-10. Una producción inadecuada de citocinas puede desequilibrar el sistema inmunitario de los pacientes que desarrollan una infección por *M. ulcerans*. En el momento del desarrollo de la enfermedad se ha descrito un cambio del patrón de citocinas de una respuesta Th1 a una respuesta Th2, que facilita la producción de anticuerpos específicos, por lo que han sugerido que las respuestas Th1 pueden prevenir el desarrollo de la enfermedad.

Un mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de estas lesiones puede permitir en un futuro plantear posibles intervenciones terapéuticas mediante citocinas que estimulen una respuesta Th1. Un patrón de producción de citocinas predominantemente Th2 da lugar a una inhibición de la actividad macrofágica, y lleva a una disminución de la resistencia contra diferentes microorganismos. Una respuesta inmunológica de tipo Th2, que aumentaría la susceptibilidad de los individuos al desarrollo de úlcera de Buruli, tras entrar en contacto con el agente causal. El TNF- α podría ser otro factor adicional importante en la activación de los macrófagos, que fagocitan y destruyen las micobacterias. El TNF- α es un factor fundamental en la protección frente a infecciones por micobacterias, esto se evidencio ya que los ratones deficientes en TNF- α son altamente susceptibles a la infección, y no consiguen desarrollar una respuesta granulomatosa.⁽²¹⁾ Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma definitiva su papel en el desarrollo de las lesiones cutáneas, en la trombosis subyacente y en la necrosis de los adipocitos.⁽¹⁸⁾

En la figura 3 se presentan resumidos las fases de la infección por *M. ulcerans* y la acción de su toxina.

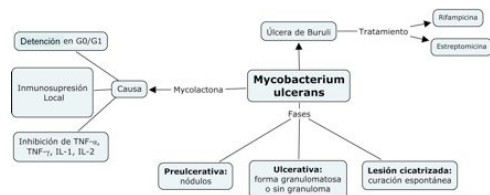


Figura 3.- Fases patogénicas de la infección por *M. ulcerans*

El porcentaje de macrófagos y de linfocitos CD4/CD8 encontrados en el sitio de lesión, junto con su expresión de de IFN- γ , IL-10, TNF- α Y TGF- β , fue relacionada con la respuesta inflamatoria evaluada por histopatología. Todos los casos de úlcera de Buruli mostraron una necrosis extensiva e inflamación crónica. La característica más importante fue la presencia o ausencia de granulomas coexistentes junto con un balance mixto de citocinas pro-inflamatorias/anti-inflamatorias.

Cuando los granulomas estaban presentes se veía una significativamente alta expresión de IFN- γ ; mientras que en lesiones ulcerativas sin granulomas había un aumento en la expresión de IL-10 y un mayor conteo bacilar.⁽²¹⁾

Estas características se correlacionan con la cronicidad de la lesión, las lesiones de mayor duración mostraron granulomas. Así que, los granulomas estaban ausentes en las lesiones ulcerativas relativamente tempranas, las cuales contenían muchos bacilos y poco IFN- γ , esto sugiere que durante esta etapa de la enfermedad una fuerte supresión de la respuesta inmune celular facilita proliferación bacilar.⁽¹⁹⁾

La figura 4 esquematiza la respuesta inmune en la formación de la úlcera de Buruli.

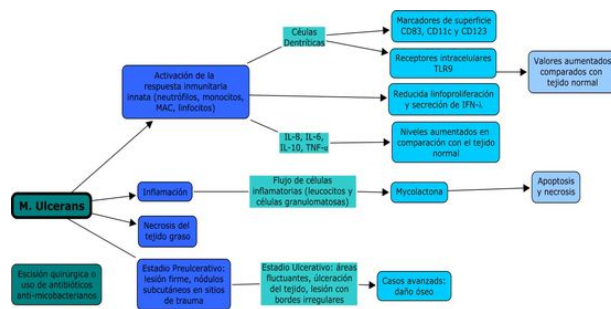


Figura 4.- Efectos de la infección por *M. ulcerans* en el huésped

Por todo esto se considera que la reacción inmunitaria del huésped desempeña un papel importante actuando como factor determinante de la extensión de la lesión y es interesante señalar el hecho de que en el caso de muchas lesiones, se piensa que estas curan espontáneamente. La ulterior acumulación (y/o inducción) de la toxina puede ser lo bastante importante como para provocar la lisis del macrófago huésped y paralizar las funciones celulares de los linfocitos y los macrófagos infiltrantes. A su vez, esta inmunosupresión local podría contribuir a retrasar la reacción inmunitaria sistémica precoz al antígeno bacteriano, lo que explicaría el hecho de que, a menudo, los pacientes con lesiones evolutivas no reaccionen a la administración intradérmica de un antígeno derivado del *M. ulcerans* (conocida como la prueba de la burulina).

Más adelante, en la fase de curación caracterizada por la aparición de granulomas, la conversión de la intradermoreacción a la burulina a la positividad indica que se desarrolla una respuesta celular específica. La reacción de la inmunidad celular desempeña un papel importante en la curación. Cabe destacar que no se observó reacción en las fases iniciales de la infección por el *M. ulcerans*, mientras que se obtuvieron respuestas positivas en los pacientes con lesiones en vías de curación.

Las investigaciones sobre las reacciones mediadas por anticuerpos frente a las micobacterias no han dado frutos debido al solapamiento antigénico en este grupo de microorganismos y a su ubicuidad en la naturaleza. Sin embargo, la patogénesis de la infección por el *M. ulcerans* suscita una importante cuestión: si la *Mycolactona* inhibe el desarrollo de una reacción inmunitaria eficaz, ¿cómo logra el huésped superar esta situación para, a la larga, curarse? Una explicación sería que la toxina es neutralizada por anticuerpos que van produciéndose lentamente. Al poseer una estructura de macrófido, es improbable que la *Mycolactona* induzca la síntesis de anticuerpos.⁽¹⁹⁾

Úlceras por microorganismos diferentes a micobacterias.

Algunos microorganismos son productores de biopelículas o "biofilms", figuran entre ellos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, entre otros.

El ejemplo clásico y adaptable a la patología ulcerativa crónica es la *Pseudomonas aeruginosa* un bacilo gramnegativo no fermentador. Es una bacteria intrahospitalaria oportunista, produce infecciones cuando el huésped tiene alteradas las defensas, principalmente en pacientes con quemaduras extensas, leucémicos, transplantados.⁽²²⁾

Su hábitat son las fuentes de agua ambientales, piel, sistema respiratorio superior, colon, respiradores hospitalarios y humidificadores.⁽²³⁾

Fue aislada en un 18.6% de las veces de úlceras de pacientes VIH-positivos, procedentes del Servicio de Dermatología del Hospital Vargas de Caracas.⁽²⁴⁾

Entre sus determinantes de patogenidad se encuentra la presencia de un pili, y dos toxinas: la endotoxina, responsable de la fiebre y del shock séptico asociado a la sepsis.²³ La exotoxina A, la más importante, que inhibe la síntesis proteica en las células hepáticas, corazón, riñón, pulmón y bazo. Inhibe la captación de aminoácidos a nivel celular.

Dentro de la gran variedad de patologías que produce pueden mencionarse: endocarditis de válvula nativa y protésicas, neumonía intrahospitalaria, meningitis, septicemia en neutropénicos y quemados.⁽²³⁾

Las úlceras crónicas en las piernas son colonizadas por bacterias saprofíticas, estas no influyen en la curación de la úlcera; otros microorganismos no se comportan de la misma manera con respecto a la formación de tejido sano.^(25,26)

P. aeruginosa ocasiona crecimiento de la herida, a pesar del tratamiento antimicrobiano. Se demostró que el deterioro de la úlcera fue causada por la invasión al tejido circundante, causando el crecimiento de la úlcera y la formación de anticuerpos. La exotoxina A ejerce efectos patogénicos en el retraso de la curación de las heridas y restauración de los procesos normales de curación con anticuerpos de exotoxinas A. Sin embargo, el estudio señaló que la cantidad de exotoxina no está relacionada con el tamaño de la úlcera.⁽²⁵⁾

Los biofilms son grupos de bacterias mantenidas en sustancia polimérica extracelular asociados a una superficie responden parcialmente los antimicrobianos. Sin embargo, al ubicarse en espacio de la herida causan cronicidad y perpetúan la inflamación asociada.

Las hipótesis que explican la permanencia de los biofilms plantean que el huésped desarrolla una respuesta hiperinflamatoria incapaz de superar la barrera, nutre las bacterias y las perpetúa, convirtiendo la herida en crónica. El biofilm interactúa con el huésped en un enlace estable de nutrición en forma de relación parasitaria.^(6,27)

El biofilm "secuestra" el sistema inmunológico del hospedador siendo capaces de estimular las células, del hospedador, para producir citocinas en exceso dañando los tejidos. Por esta razón estas infecciones corresponden a la ruptura de los conceptos de universalidad (inmensa cantidad de respuestas inmunes pueden generarse en contra de cualquier reto potencial), tolerancia (barreras mayores que previenen o limitan la respuesta a lo propio y a los no patógenos), "appropriateness" (respuestas que tienen solo como blanco a los patógenos). La magnitud de la respuesta es apropiada con el nivel de amenaza, haciendo un esfuerzo por no causar daño en el huésped), por los cuales se rige el sistema inmunológico.

La detección de biofilm en el organismo estimula la secreción de NF- κ B lo que se reconoce por el huésped como señal de alerta por invasión patógena. El sistema inmunológico responde ante esta señal con la migración de neutrófilos al área de la herida, promueven la liberación de citocinas proinflamatorias GM-CSF, IL-1, TNF- α , IFN- γ e IL-8.²⁷ Lo anterior se expresa en forma resumida en la figura número 5.



Figura 5.- Secuencia de eventos donde los biofilms ocasionan la cronicidad de la herida

La literatura indica un exceso de neutrófilos acumulados en el sitio de las heridas crónicas y otras infecciones crónicas. La IL-8 en la herida promueve la quimiotaxis de los neutrófilos, en un sistema inmunológico sano, estos inician la apoptosis luego de engullir al patógeno, expresando marcadores de superficie que son reconocidos por los macrófagos. Los productos bacterianos como los lipopolisacáridos interfieren en la expresión de estas moléculas de superficie evitando así el inicio de la apoptosis de los neutrófilos y de la fagocitosis por parte de los macrófagos.

La degradación posterior ocasiona la liberación de proteinasas y elastasa que interfiere en la cicatrización degradando el tejido de la matriz. La elastasa degrada los receptores del neutrófilo CXCR1 cuyos fragmentos estimulan receptores TLR2 a producir más citocinas inflamatorias, ocasionando la cronicidad de la herida.

Las heridas crónicas infectadas deben ser desbridadas quirúrgica o enzimáticamente para eliminar el tejido necrosado y la película bacteriana. Los antisépticos tienen una limitada eficacia y la resistencia a antibióticos es 1000 veces mayor para las bacterias de la película que en bacterias de fase planctónicas. Las bacterias se comunican mediante un sistema de señales químicas (señales *quorum sensing*) para iniciar la síntesis de biofilm y de factores de virulencia⁽⁶⁾. La interferencia de estas señales está siendo considerada en los tratamientos de las infecciones crónicas. En previos estudios básicos se ha determinado que *Lactobacillus plantarum* y sus productos inhiben tanto *in vivo* como *in vitro* la capacidad patógena de *P. aeruginosa*. En estudios clínicos preliminares demostramos que *L. plantarum* es efectivo en el tratamiento de úlceras y quemaduras infectadas.⁽²⁸⁾

OTRAS ÚLCERAS

1.- Por presión

Es un área de la piel que sufre daños cuando una persona permanece en una sola posición por mucho tiempo sin desplazar su peso, de un punto fijo de apoyo. Esto con frecuencia sucede cuando la persona está postrada a una silla de ruedas o a una cama aún por un corto período de tiempo (por ejemplo, después de una cirugía o lesión). La presión constante de fuerzas de protuberancias óseas contra la piel resultan en isquemia y necrosis de los tejidos, formando una úlcera.^(26,29)

Las úlceras crónicas por presión están pobremente vascularizadas, con tejido fibroso grueso y cicatrizial alrededor del borde y queratinocitos incapaces de proliferar o migrar en los márgenes de la úlcera. Los fibroblastos son escasos y parecen morfológicamente inactivos. Las heridas y las úlceras crónicas mostraron diferencias en la deposición del colágeno en el lecho de la herida. En las heridas que sanan se notan fibras de colágeno madurando ubicadas debajo de un epitelio nuevo al contrario las heridas crónicas mostraron solo una pequeña y relativamente desorganizadas fibras de colágeno en el borde.

El lecho de la úlcera presenta un número variable de vasos y algunos se encontraron trombados. Los neutrófilos tendieron a estar localizados en la pared del vaso cerca de la superficie de la herida. Los monocitos y los macrófagos se encontraban regados por toda la extensión de la úlcera.

Dentro de los tratamientos se incluyen cojines y colchones antiescara que mantienen la circulación del aire evitando la formación de un punto de presión óseo contra la piel. Un estudio realizado en pacientes de 70 años de edad durante 28 días demostró que el uso de Factor BB recombinante derivado del crecimiento plaquetario (en inglés, PDGF). Este factor es capaz de estimular la proliferación, quimiotaxis y activación de los genes de macrófagos y fibroblastos, induce la deposición acelerada de matriz y subsecuente formación de colágeno en modelos experimentales de reparación de tejidos. También estimula la neovascularización de los tejidos isquémicos.

2.- Hematológicas

Las hemoglobinopatías son deficiencias de los eritrocitos en los cuales está involucrada la hemoglobina, proteína encargada de fijar, transportar y liberar oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos.⁽³⁰⁾

Este tipo de úlceras son isquémicas y necróticas, causadas por la falta de irrigación del tejido, la diferencia con las úlceras de presión radica en que la isquemia no se debe a fuerza mecánica ejercida contra el vaso. Debido a la falta de irrigación sanguínea de los tejidos es necesario que los pacientes eviten traumas y mantengan una adecuada limpieza de la herida ya que esta condición sanguínea fundamenta la expansión rápida de la úlcera.

A forma de tratamiento se recomiendan inyecciones subcutáneas locales del Factor de estimulación de las colonias Granulocito-Macrófago (en inglés, GM-CSF) de actividad múltiple dentro de las que se encuentran el aumento de IL-1, TNF- α y la disminución de IL-8, mediador de la inflamación. También activa neutrófilos mejorando la depuración de las bacterias, promoviendo la neovascularización, aumento de queratinización y por último acelerando el proceso de formación de tejido nuevo.⁽³¹⁾

3.- Inmunológicas

Las úlceras inmunológicas son aquellas que tienen como causa deficiencias o errores del sistema inmune del hospedador, tanto de regulación, como genéticas.

CD59 es una glicoproteína capaz de prevenir la formación del complejo de ataque de membrana formado por los complementos terminales de las proteínas C5b a C9, en la

superficie de la célula. Este consiste en el último paso en la apoptosis de las células por vía de activación del complemento, llevando a cabo la acción de protección de la célula de la lisis mediada por complemento.⁽³²⁾

La respuesta inflamatoria se ve atribuida a la formación del complejo de ataque de membrana (en inglés, TCC) y su efecto citolítico. La pérdida de esta glicoproteína aumenta la deposición del complejo terminando con la inflamación como un factor importante en el proceso de daño de tejidos en úlceras crónicas de miembros inferiores.⁽²⁾ Las úlceras isquémicas presentan menos CD59 que las úlceras por hipertensión venosa.

La pérdida de reguladores del complemento de la membrana, acompañada con la activación del complemento se sugiere involucrada en el proceso fisiopatológico en el daño del tejido en isquemia del miocardio.

MODELO DE INTEGRACIÓN ENTRE LA PATOLOGÍA VASCULAR, INMUNOLÓGICA E INFECCIOSA

Luego de una extensa revisión de la literatura existente planteamos una relación entre los factores vasculares, inmunológicos e infecciosos que predisponen a la aparición de una úlcera crónica. Las úlceras crónicas se inician por medio de una lesión del lecho vascular que causa la isquemia y necrosis del tejido. La isquemia ocurre por el aumento de la presión vascular (venosa o arterial). El aumento de la presión desarrolla un microambiente que induce la activación de las células endoteliales y el sucesivo aumento de expresión de las moléculas de adhesión celular: LFA-1, ICAM-1, VCAM-1, CD11b/CD18 y selectina-L, promoviendo la activación, extravasación y migración exagerada de leucocitos (monocitos, neutrófilos, linfocitos) y macrófagos como una respuesta ante la lesión del tejido. Adicionalmente el endotelio secreta factor activador plaquetario promoviendo la formación de trombos co-causando anoxia. Las células extravasadas, causan la acumulación de citocinas IL-1a, IL-1b, IFN- g, IL-12, IL-8, IL-6, TNF-a, prostaglandinas de generación tipo 4 (A4, B4, C4, D4), leucotrienos y especies reactivas de oxígeno. En condiciones normales, estas no serían consideradas tóxicas para el organismo, sin embargo debido a la reacción exagerada, se acumulan en grandes cantidades creando un ambiente hiper-inflamatorio. Las sustancias secretadas nuevamente, inducen la quimiotaxis de más células inflamatorias no específicas, aumentando aun más la inflamación y mediadores químicos provenientes de las células involucradas amplificando la reacción de forma cíclica.

El pie diabético se caracteriza por causar un aumento de la presión en los vasos de mediano y gran calibre, ocluyendo la luz vascular. La isquemia crea un ambiente óptimo para la colonización bacteriana anaerobia. La hipoxia es la fuente de la acumulación de desechos tóxicos que causan la necrosis del tejido que junto al TNF-a promueven la apoptosis de las células. La discontinuidad de la barrera epitelial y el microambiente anaerobio promueve la colonización por las bacterias oportunistas como *M. ulcerans* y *P. aeruginosa*. La barrera epitelial es la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores, la necrosis del tejido concluye en la disolución parcial de esta barrera, sirviendo como puerta de entrada a bacterias colonizadoras. Debido a la isquemia producida por diversos factores la herida constituye un nicho óptimo favoreciendo la permanencia, desarrollo y reproducción del microorganismo invasor.

La mycolactona de *M. ulcerans* se especializa en la inactivación de linfocitos y macrófagos, produce una respuesta de hipersensibilidad tipo IV y síntesis de anticuerpos, causando la necrosis del tejido y un proceso de inflamación crónica que va a evitar la cicatrización del tejido.

Los biofilms al igual que la mycolactona evitan la degradación de los neutrófilos, persistiendo estos por más tiempo que el habitual, promoviendo una apoptosis errónea. Estos son degradados de manera inadecuada liberando enzimas líticas metaloproteinasas y elastasa, que al ser liberadas en el área incorrecta, dañan el tejido circundante. Aumentando la activación de las células, amplificando adicionalmente el reclutamiento de nuevas células proinflamatorias, que secretaran más citocinas.

Se evidencia que una elevada producción de IL-10 por Th2, se encuentra implicada en la baja respuesta de IFN-g específica frente a *M. ulcerans*. Esta producción inadecuada de citocinas desequilibra el sistema inmunitario de los pacientes infectados con *M. ulcerans*, en donde se desarrolla la úlcera de Buruli.

El modelo que integra los diferentes factores patogénicos presentados anteriormente se presenta a continuación en la figura 6.

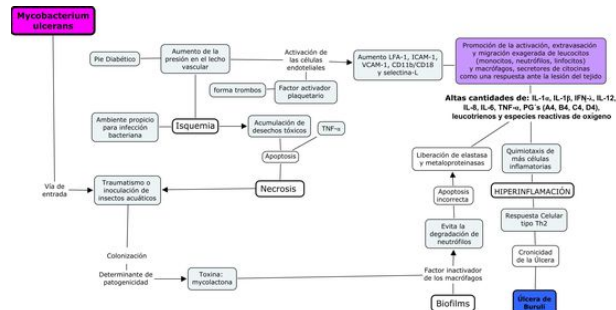


Figura 6.- Modelo de integración entre la patología vascular, inmunológica e infecciosa.

A MANERA DE CONCLUSIÓN

La cronicidad de una lesión se debe a una respuesta exacerbada que se torna dañina para el tejido o para el huésped en general. En muchos casos la permanencia de una úlcera es causada por una respuesta inmunitaria que no logra eliminar, suprimir o controlar el factor causal.

Durante una respuesta ante una úlcera crónica el perfil de citocinas predominante es: valores aumentados de IL-8, IL-1a y TGF-b, IL-12, INF- g, TNF-a, características de la respuesta de tipo Th2, es decir una respuesta principalmente humoral, en la que se activan células plasmáticas y por ende secreción de anticuerpos, que muchas veces agravan la lesión atacando al tejido del hospedador e impidiendo su cicatrización.

En el caso contrario, cuando se evidencia una mejoría, la respuesta es dirigida principalmente por las células Th1, es decir, una respuesta netamente celular, con la participación de las citocinas IL-10 y TNF-g, que suprimen la respuesta de las células Th2.

El tratamiento ideal para resolver este tipo de lesiones sería aquel que busque controlar y lograr una estabilización de la respuesta de células Th2 sin suprimirla por completo y así atenuar los síntomas de la inflamación crónica, favoreciendo la cicatrización del tejido y la desaparición de la lesión.

Durante la respuesta inmunitaria ante este tipo de situaciones se liberan gran cantidad de metabolitos proinflamatorios causando: aumento de la permeabilidad vascular, acumulación de células del sistema inmunitario, contracción del músculo liso, disminución del diámetro de la luz de los vasos, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, aumento de secreción de sustancias que se tornan tóxicas para el organismo cuando se presentan en exceso, presencia de fibroblastos atrofiados y finalmente edema.

En úlceras de diferentes etiologías se observa como factor común que impide la cicatrización, el factor inactivador de los macrófagos, que inhibe la producción de ciertas citocinas, por lo que se debe lograr que la medicación promueva la activación de los macrófagos y regule la respuesta llevándola a condiciones normales, caracterizada por la producción de factores que activan a los macrófagos con la consiguiente degradación del patógeno o de las células que están respondiendo de manera agresiva contra el huésped.

REFERENCIAS

1. Houngebédji MC, Boissinot M, Bergeron GM, Frenette J. Subcutaneous injection of *Mycobacterium ulcerans* causes necrosis, chronic inflammatory response and fibrosis in skeletal muscle. *Microb. Infect.* 2008;10(12-13):1236-43. Disponible en: <http://www.labmeeting.com/paper/28486073/houngb%C3%A9dji-2008-subcutaneous-injection-of-mycobacterium-ulcerans-causes-necrosis-chronic-inflammatory-response-and-fibrosis-in-skeletal-muscle>
2. Abejón-Arroyo A. Simposio: Úlceras de Etiología Vascular. Tratamiento local de las úlceras vasculares *Angiología* 2003; 55 (3): 272-79. Disponible en: <http://www.revangiol.com/pdf/Web/5503/bi030272.pdf>
3. Tratamiento de las úlceras vasculares En: Úlceras vasculares (Editorial) Disponible en: <http://www.ulceras.net/monograficos/ulcVasculares08.htm>
4. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Inmunología de Kubly. Sexta edición. México Editorial Mc Gram Hill. 2007
5. Schuette D, Um-Boock A, Mensah-Quainoo E, Itin P, Schmid P, et al. Development of highly organized lymphoid structures in buruli ulcer lesions after treatment with rifampicin and streptomycin. *PLoS Negl Trop Dis* 2007;3(1):e2 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
6. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing en bacterias. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:165-99 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11544353>
7. Harper's Collins de bolsillo, diccionario medico, ed. en español Madrid, Marbàn, Dox I, Melloni J, Eisner G, Melloni J; 2006
8. Micheletti C. Ulcers of the lower extremities En: Gogia, PP Clinical Wound Management. Edition: Illustrated Pub Inc, USA, Publicado por: SLACK Inc, 1995 p.99-114 Disponible en: <http://books.google.co.ve/books?id=OiP6U3zCb3oC&printsec=frontcover&dq=Clinical+Wound+Management>
9. Ramos L, Pérez L, Díaz A, Mahía M. Eventos celulares en el desarrollo de la insuficiencia venosa crónica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.. 2001 *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2001;2(2):142-48. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang11201.htm
10. Rodríguez-Piñero, M. Epidemiología, repercusión, sociosanitaria y etiopatogenia de las úlceras vasculares. Simposio sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Úlceras de Etiología Vascular. 2003. *Angiología* 2003; 55 (3): 260-267 Disponible en: <http://www.angiologia.es/pdf/Web/5503/bi030260.pdf>
11. Saharay M, Shields D, Porter J, Scurr J, Coleridge P. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease. *J Vasc Surg.* 1997;26(2):265-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9279314>
12. Stanley A, Fernandez N, Lounsbury K, Corrow K, Osler T, Healey C, et al. Pressure-Induced Cellular Senescence: A Mechanism Linking Venous Hypertension to Venous Ulcers. *J Surg Res.* 2005 Mar;124(1):112-7 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734488>
13. Mc Cook J, Montalvo J, Ariosa MC, Fernández P. Hacia una llamada clasificación del Pie Diabético 1979. Disponible en: http://scholar.google.es/scholaris_q=pie+diabetico&num=10&btnG=Buscar+en+Google+Acad%C3%A9mico&as_epq=&as_oq=&as_eq=&as_occt=any&as_sauthors=&as_publication=&as_ylo=&as_yhi=&hl=es&lr
14. Simka M. A potential role of interferon- γ in the pathogenesis of venous leg ulcers. *Med. Hyp.* 2006; 67: 639-644. Disponible en: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/mehy>
15. Beidler SK, Douillet CD, Berndt DF, Keagy BC, Rich PB and Marston WA. Inflammatory cytokine levels in chronic venous insufficiency ulcer tissue before and after compression therapy. *J Vasc. Surg* 2009; 49:1013-20. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521408019812>
16. Wlaschek M, Scharfetter-Kochanek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wound Rep Reg* 2005;13:452-461. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/118664263/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
17. Ya-Qi Li, Doyle J, Roth T, Dunn R, Lawrence WT. IL-10 and GM-CSF Expression and the Presence of Antigen-Presenting Cells in Chronic Venous Ulcers. *J Surg Res.* 1998 Oct;79(2):128-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758727>
18. Ferrán M, Coll A, Pujol R. Úlcera de Buruli. *Piel* 2005; 20(5):223-30. Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13074567&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=21&fichero=21v20n05a13074567pdf001.pdf&ty=78&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.e
19. Asiedu K, Scherpier R, Raviglione M. Organización Mundial de la Salud. Úlcera de Buruli: Infección por el *Mycobacterium ulcerans*, 2000, p.6-37. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/HQ/2000/WHO_CDS_CPE_GBUI_2000.1_spa.pdf
20. Lasa I, Pozo JL, Penadés JR, Leiva J. Biofilms bacterianos e infección. *Anales Sis San Navarra.* [periódico en la Internet]. 2005 Ago [citado 2009 Mayo 26] ; 28(2): 163-175. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000300002&lng=es&nrm=iso.
21. Kiszewski A, Becerril E, Aguilar L, Kader I, Myers W, Portael F, Hernández R. The local immune response in ulcerative lesions of Buruli disease. *Clin. Exp. Immunology* 2006; 143:445-51. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1809619&blobtype=pdf>
22. López S, Tuhay N, Gauna A, Ramírez H. *Pseudomonas aeruginosa*. Resistente a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas (Piperacilina/Tazobactam). *Rev. posgrado Vía. Cátedra Med* 2002; 121 Disponible en: <http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista121/pseudomonas.htm>
23. Levinson, W. Resúmenes de los microorganismos médicamente importantes En: Microbiología e inmunología médicas. (8va edición), Mexico Ed. McGraw-Hill Interamericana. 1999 p 482-522
24. Marcano L MJ, Urrestazaru MI, Serrano N. Bacterias aerobias aisladas de úlceras cutáneas en pacientes VIH positivos. Sección de Microbiología, Instituto de Biomedicina años 2001-2002. *Rev Soc Ven Microbiol* 2003;23(2): 118-23. Disponible en: <http://www.med.unne.edu.ar/revista/revista121/pseudomonas.htm>
25. Danielsen L, Westh H, Balsev E, Rosdahl VT, Döring C. *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A antibodies in rapidly deteriorating chronic leg ulcers. *Lancet* 1996; 347: 265 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8551911>
26. Pierce C, Tarpley J, Allman R, Goode P, Serdar C, Morris B, et al. Tissue Repair Processes in Healing Chronic Pressure Ulcers Treated with Recombinant Platelet-Derived Growth Factor BB. *Am J Pathol* 1994;145(6):1399-1409 Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1887508>
27. Wolcott R, Rhoads D, Dowd S. Biofilms and inflammation of chronic wounds. *J Wound Care.* 2008 Aug;17(8):333-41 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754194>
28. Ghanem C, Huaman M, Molina S, Peral M, Ramos A. Estudios de la importancia del biofilm bacteriano en úlceras y heridas crónicas. Uso de la bacterioterapia como tratamiento alternativo Disponible en: http://www.ct.unt.edu.ar:2000/Helpers/ver_proyecto_ua.aspx&server=www.ct.unt.edu.ar&id=4940
29. Dox IG, Melloni J, Eisner GM, Melloni JL. Escara de cúbico En: Harper's Collins de bolsillo, Diccionario médico, lugar, editorial, 2006 p. 319.
30. Servicio del Plan de Salud e Investigación (España) Úlceras de presión En: Guía de práctica clínica. La prevención de las llagas por contacto, guía para el paciente. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/su_salud/ahcpr/guia16-1.gif
31. Voskaridou E, Kyrtsonis MC, Loutradi-Anagnostou A, Loukopoulos D. Healing of Chronic Leg Ulcers in the Hemoglobinopathies With Perilesional Injections
32. of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. *Blood.* 1999 May 15;93(10):3568-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366256>
33. CD59 (editorial) Consultado en: mayo, 2009. Disponible en: <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi?key=CD59>

34. Baslev E, Thomsen HK, Danielsen L, Sheller J, Carred P. The terminal complement complex is generated in chronic leg ulcers in the absence of protectin (CD59). APMIS 1999; 107(11):997-1004. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10598871>