

Tratamientos futuros de las úlceras cutáneas crónicas

A. Meana-Infiesta, S. Llames

A pesar de los conocimientos adquiridos en los últimos tiempos sobre las causas etiológicas de las úlceras cutáneas crónicas y los mecanismos fisiológicos del proceso de reparación de heridas, muchas de las úlceras cutáneas crónicas son procesos de muy larga y difícil solución. Hoy en día, este hecho resulta extraño ante la opinión pública: una medicina capaz de resolver con éxito graves enfermedades es incapaz de solucionar una ‘simple’ herida cutánea.

Actualmente, se conocen muchos de los eventos que acontecen en el curso del cierre de una herida. Este conocimiento hace que se puedan diseñar nuevas estrategias para el tratamiento de esta patología. Sin embargo, la extraordinaria complejidad de este proceso y las múltiples causas etiológicas que pueden intervenir en el desarrollo de una úlcera, hace que todavía queden muchas lagunas en el conocimiento del porqué una determinada herida cutánea no cicatriza.

La reparación de una herida es un proceso dinámico, que incluye la presencia de elementos celulares del torrente sanguíneo, mediadores solubles de la infla-

mación, factores de crecimiento celular, proteínas de la matriz extracelular y células específicas de la piel. Este proceso dinámico se puede dividir en tres partes más o menos definidas:

1. Inflamación.
2. Formación del tejido cicatricial.
3. Remodelación del tejido cicatricial para formación del tejido definitivo.

Estas tres fases que artificialmente separamos pueden encontrarse al mismo tiempo en distintas zonas de una herida determinada.

La inflamación se produce tras el proceso de extravasación sanguínea, en el que intervienen las plaquetas y todos los factores solubles que están en su interior (PDGF, TGF- β , TGF- α , etc.). También otros elementos formes de la sangre, neutrófilos y, en un segundo tiempo, monocitos-macrófagos.

Las células de la reacción inflamatoria cambiarán poco a poco la composición de los factores solubles del lecho de la herida y probablemente inicien la síntesis de proteínas de la matriz. Estos dos elementos harán que las células dérmicas

Laboratorio de Ingeniería Tisular. Centro Comunitario de Transfusión del Principado de Asturias. Oviedo, Asturias, España.

Correspondencia:
*Dr. Álvaro Meana Infiesta.
Laboratorio de Ingeniería Tisular. Centro Comunitario de Transfusión del Principado de Asturias. Oviedo.
©2003, ANGIOLOGÍA*

migren hacia el lecho de la herida e inicien la reparación y sustitución progresiva de las proteínas del proceso inflamatorio por las proteínas dérmicas naturales. Finalmente, las células epiteliales migrarán hacia la herida e intentarán cubrir toda su superficie. Una vez cerrada la herida, el proceso remodelador continúa hasta la substitución de todo el tejido inflamatorio producido por un tejido ‘casi’ similar al previo.

No se aclara qué parte de este proceso se daña en el desarrollo de una úlcera crónica a partir de una etiología determinada, y probablemente en una misma úlcera se presenten daños a diferentes niveles. Sin embargo, este esquema puede aportar ideas sobre diferentes opciones terapéuticas, destinadas a favorecer el cierre definitivo.

A una úlcera podemos aportar:

1. Factores solubles de inflamación/crecimiento.
2. Proteínas de la matriz dérmica.
3. Células (epiteliales y dérmicas).

Se repasan estas posibilidades y sus limitaciones actuales:

1. *Factores solubles*. Suelen ser pequeños péptidos obtenidos mediante ingeniería genética. El principal problema es su elevado precio y las altas dosis de producto necesarias para realizar su efecto, ya que se inactivan con rapidez y desaparecen del lecho de la herida. También se necesita saber que, normalmente, se utiliza un sólo factor –como mucho la combinación de dos factores– en el tratamiento, por lo que la combinación fisiológica normal de factores solubles presentes en una herida, no se repro-

duce completamente. Existen modelos que asocian estos factores a un gel que facilite la liberación lenta en el lecho de la herida. Otra posibilidad es la producción de alguno de estos factores solubles por queratinocitos genéticamente modificados y el trasplante de estas células sobre la herida (véase más adelante). Existe, sin embargo, una fuente sencilla y barata para aportar estos factores. La colocación sobre el lecho de la herida de un coágulo de plasma rico en plaquetas. Este coágulo aporta los factores de origen plaquetario que inician el proceso reparador y los factores de crecimiento presentes en el plasma. El plasma puede ser una fuente autóloga y barata de factores de crecimiento, que ya se usa con cierto éxito en algunas lesiones de diferentes epitelios.

2. *Matriz extracelular*. El aporte de una matriz extracelular al lecho de la herida puede iniciar, favorecer y guiar el programa normal de reparación. Esta matriz puede facilitar el anclaje de las diferentes células implicadas (macrófagos, fibroblastos, etc.). Una matriz dérmica acelular se puede asociar a una membrana impermeable que haga de función barrera e impida la contaminación bacteriana de la herida. Esta matriz dérmica también puede poblarla de fibroblastos antes del trasplante, con lo que nos encontraríamos ante la tercera posibilidad de tratamiento.
3. *Células*. Las células de la piel son básicas en la reparación de una herida. Las células se pueden cultivar *in vitro*, aumentar su número a partir de una pequeña biopsia cutánea, añadir

al lecho de la herida y esperar que aceleren el proceso de reparación. En diferentes estudios se han utilizado tanto fibroblastos dérmicos (equivalentes dérmicos, dermis artificiales) como queratinocitos (equivalentes epidérmicos). También se puede usar una combinación de estos dos tipos celulares (equivalentes cutáneos, piel artificial). Las células pueden proceder del propio paciente o de donantes. Dada la elevada edad de muchos pacientes afectos de úlceras crónicas, la posibilidad de realizar un cultivo autólogo se limita. Las células trasplantadas en el lecho de la herida sintetizan proteínas de la matriz y factores solubles que mejoran la vascularización de la herida. En algunas ocasiones, permanecen en el lecho o epitelizan definitivamente la herida. También podrían utilizarse prototipos de dermis o piel artificial con células genéticamente modificadas capaces de sintetizar una elevada cantidad de

factores de crecimiento (p. ej., queratinocitos que sinteticen factor de crecimiento endotelial).

En resumen, existen múltiples vías para abordar el cierre de una herida cutánea crónica. La existencia de múltiples tratamientos en medicina equivale a decir que no existe una solución perfecta. A esta falta de solución ideal, hay que añadir más problemas que limitan el uso de estas tecnologías:

- Elevado coste de los productos, alguno de ellos disparatado para el uso en un sistema público de salud.
- Escasa o nula disponibilidad de los productos. Actualmente, en España sólo hay un laboratorio que facilite a los hospitales productos de ingeniería tisular para este tipo de tratamientos.

La existencia de laboratorios hospitalarios que ‘fabriquen’ a un precio razonable este tipo de alternativas, facilitará en un futuro próximo su definitiva difusión.