

## El sistema inmune en los linfedemas y linfangitis de los miembros inferiores

### The immune system in lymphedema and lymphangitis of the lower limbs

**Miriam Mahía Vilas**

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana. Cuba

---

#### RESUMEN

El sistema inmune es el mecanismo de resistencia del organismo ante las infecciones. El sistema linfático juega un importante papel en el control fisiológico del fluido tisular y en la iniciación de la respuesta inmune. Nos proponemos describir la función de los componentes celulares del sistema inmune en las linfopatías de miembros inferiores no asociadas a cánceres tales como el linfedema y la linfangitis. Se revisaron las bases de datos PubMed, MedLine, SciELO, Clinical Key, Liliacs, Ebsco y artículos científicos publicados en revistas cubanas entre 2000-2015. Los estudios recientes muestran que el crecimiento de nuevos vasos linfáticos es una característica distintiva de las reacciones inflamatorias agudas y crónicas que caracterizan a las linfopatías, mediado por un incremento en el drenaje del fluido fuera del vaso y de células inflamatorias, así como de la modulación de las respuestas inmunes. Es apremiante continuar investigando, específicamente en lo concerniente al comportamiento de la inmunidad humoral y celular en los pacientes que padecen de linfedema o linfangitis, pues no se encontraron trabajos que aborden de manera específica la posible relación entre ambos. Se sugiere que las subpoblaciones de células T son un componente crítico en la respuesta celular inflamatoria crónica y subaguda en las linfopatías. La comprensión de la función reguladora del fluido linfático en la respuesta inflamatoria puede dar un importante paso en el desarrollo de tratamientos que puedan bloquear el inicio o la progresión de las consecuencias anómalas de las lesiones linfáticas.

**Palabras clave:** Sistema inmune; sistema linfático; linfedema; linfangitis; inmunología.

## ABSTRACT

The immune system is the body's mechanism of resistance to infections. The lymph system plays an important role in the physiological control of the tissue fluid and in the onset of the immune response. We intended to describe the function of the cell components of the immune system in the cancer-unrelated lymphopathies of the lower limbs such as lymphedema and lymphangitis. To this end, Pubmed, Medline, Scielo, Clinical Key, Liliacs, Ebsco and scientific articles published in Cuban medical journals from 2000 to 2015 were reviewed. The recent studies show that the growth of new lymphatic vessels is a distinctive characteristic of the acute and chronic inflammatory reactions of lymphopathies, mediated by increase of the fluid drainage outside the vessel and of inflammatory cells as well as the immune response modulations. It is urgent to continue studying this topic, mainly the behavior of the humoral and cell immunity in patients suffering from lymphedema or lymphangitis, since no research papers dealing with the possible relation between both aspects were found. It is suggested that the T-cell subpopulations are a key component of the chronic and sub-acute inflammatory response in lymphopathies. Hence, understanding of the regulating function of the lymph fluid in the inflammatory response may represent an important step in the development of therapies that might block the onset or progression of the anomalous consequences of lymphatic injuries.

**Keywords:** Immune system; lymph system; lymphedema; lymphangitis; immunology.

---

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmune en conjunto con el sistema linfático, contribuyen a la supervivencia del ser humano mediante la eliminación de agentes infecciosos. Los vasos linfáticos transportan células inmunes incluyendo los linfocitos y células dendríticas presentadoras de antígeno, desde la piel hasta los nódulos linfáticos, donde el sistema inmune inicia su respuesta específica.<sup>1</sup>

La relación directa que existe entre ambos sistemas es que los ganglios linfáticos producen las células inmunitarias que ayudan al cuerpo a combatir las infecciones, al igual que filtran el líquido linfático y eliminan el material extraño, como bacterias y células cancerosas.<sup>1</sup> Cuando las bacterias son reconocidas en el líquido linfático, los ganglios linfáticos producen más glóbulos blancos para combatir la infección, lo cual hace que estos se inflamen.<sup>2</sup>

El sistema inmune es un sistema complejo beneficioso que conlleva a un estado de resistencia del organismo ante las infecciones, donde existen componentes celulares, moleculares y genéticos interrelacionados de forma dinámica con sus mecanismos que lo regulan y comprende actividades encaminadas a mantener la homeostasia del individuo en su interacción con el medio.<sup>1</sup>

Las linfopatías de miembros inferiores, como el linfedema y las linfangitis, que no están asociadas a enfermedades malignas, tienen efectos negativos sobre la calidad de vida de quienes la padecen.<sup>2</sup> En el caso del linfedema se desconoce la causa que desencadena la enfermedad, pero ambas dolencias tienen como denominador común un descontrol en la relación de los sistemas inmune y linfático.<sup>2</sup>

El tema seleccionado reviste vital importancia, en tanto, la presencia de linfopatías como el linfedema y la linfangitis, supone un impacto en el estado de salud de la población y aún constituye un problema subestimado que requiere de mayores esfuerzos investigativos y sanitarios.

En Cuba, existen algunos estudios relacionados con la presencia de estas enfermedades,<sup>3-8</sup> que permiten una comprensión en el tratamiento de las mismas, pero aún son insuficientes, sobre todo los referidos a determinar la posible relación entre las enfermedades venolinfáticas y el comportamiento del estado inmunológico en los pacientes aquejados de estas enfermedades, más aun para el caso de las linfangitis.

Por todo lo anterior, se decide realizar una revisión del tema con el propósito de describir la función de los componentes celulares del sistema inmune en las linfopatías de miembros inferiores no asociadas a cánceres tales como el linfedema y la linfangitis.

La fuente de los datos la constituyeron publicaciones que aparecen en PubMed, Medline, SciELO, Web of Science, revistas biomédicas cubanas certificadas por el CITMA y LILACS, seleccionadas según su calidad y tipo de artículo como de cohorte, caso-control, clínicos, epidemiológicos, de revisión, ensayos clínicos, metanálisis, entre otros. Se utilizaron los siguientes descriptores: sistema linfático/fisioenfermedad, sistema linfático/inmunología, sistema inmune/fisioenfermedad, sistema inmune/inmunología, linfangitis/etiología, linfangitis/fisioenfermedad, linfedema/etiología, linfedema/fisioenfermedad, linfedema/inmunología.

## **SISTEMA INMUNE**

El sistema inmunitario o inmunológico, también conocido con el término de sistema inmune, es el conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que lo protegen contra enfermedades, el que identifica y elimina células patógenas y cancerosas. Detecta una amplia variedad de agentes, desde virus hasta parásitos intestinales, y necesita distinguirlos de las propias células y tejidos sanos del organismo para funcionar correctamente.<sup>1</sup>

Hacia finales del siglo xix se produjo un gran avance en la inmunología, gracias al rápido desarrollo de los estudios de inmunidad humoral y celular. *Abbas* y otros en su libro *Inmunología molecular y celular*, hacen referencia a la importancia del trabajo de *Paul Ehrlich*, quien propuso la teoría de la cadena lateral para explicar la especificidad de la reacción antígeno-anticuerpo; sus contribuciones al entendimiento de la inmunología humoral fueron reconocidas con el Premio Nobel en 1908, recibido en conjunto con *Elie Metchnikoff*, fundador de la inmunología celular.<sup>1</sup>

Entre las respuestas del sistema inmune se distinguen la inmunidad innata y la adaptativa que son las encargadas de defender al huésped, en la que funcionan numerosas células y moléculas de modo conjunto.<sup>1</sup>

Los mecanismos de la inmunidad innata suministran una primera defensa contra las infecciones y participan proteínas sanguíneas como los componentes del sistema del complemento.<sup>1</sup> A diferencia de la inmunidad innata, existen mecanismos de defensa mucho más evolucionados y específicos, que se denominan inmunidad específica o adaptativa. Sus componentes incluyen los linfocitos y los anticuerpos.<sup>1</sup>

Las respuestas inmunitarias específicas se clasifican en dos tipos según el componente del sistema inmunitario que participa en la respuesta: humoral y celular.<sup>1</sup>

En la inmunidad humoral participan los linfocitos B mediante la producción de anticuerpos que son responsables de reconocer y eliminar los antígenos, además participa el sistema del complemento que es un importante mecanismo efector de la inmunidad humoral.<sup>1,9,10</sup>

La inmunidad celular o mediada por células es la función efectora de los linfocitos T y actúa como mecanismo de defensa frente a microorganismos que sobreviven y se replican dentro de los fagocitos y células no fagocíticas.<sup>1,10</sup>

Las subpoblaciones de las células T son un componente crítico en la respuesta celular inflamatoria crónica y subaguda del fluido linfático y están envueltos en reacciones fisiopatológicas como la hipersensibilidad retardada.<sup>11</sup> Esta hipersensibilidad retardada fue definida como el reclutamiento de las células T en los tejidos para ser activadas por células presentadoras de antígenos y producir citocinas que median los mecanismos de la inflamación local.<sup>12,13</sup>

## **SISTEMA LINFÁTICO**

La atención recibida por los investigadores al sistema linfático está limitada, quizás debido a su morfología o al desconocimiento sobre el desarrollo de su regulación molecular.<sup>13</sup>

El sistema linfático es conocido como el segundo sistema circulatorio del organismo y está compuesto por vasos linfáticos, órganos linfoides primarios que incluyen la médula ósea y el timo y también por órganos linfoides secundarios como el bazo, los ganglios linfáticos y los tejidos linfáticos asociados a piel y mucosas (MALT) y además la linfa.<sup>13</sup>

La linfa es un líquido transparente, que es transportada a través de la red de vasos linfáticos que conducen a los ganglios linfáticos, los cuales están ubicados en la región axilar, la pelvis, el cuello, el abdomen y la ingle. Estos ganglios constituyen una parte fundamental del sistema linfático ya que poseen funciones inmunitarias importantes. Si un vaso sufre una obstrucción, el líquido se acumula en la zona afectada y se produce una inflamación denominada edema.<sup>14-16</sup>

El fluido linfático es pobre en proteínas y rico en lípidos, parecido a la sangre, pero con la diferencia de que las únicas células que contiene son los glóbulos blancos que migran de los capilares y proceden de los ganglios linfáticos, sin contener hematíes. También puede contener microorganismos que, al pasar por el filtro de los ganglios linfáticos, son eliminados. La linfa es menos abundante que la sangre: se considera que hay aproximadamente 2 litros de linfa, mientras que el volumen de sangre es de unos 5 litros.<sup>17</sup>

Sus funciones consisten en recolectar y devolver el líquido intersticial a la sangre, defender el cuerpo contra los organismos patógenos y absorber los nutrientes del aparato digestivo para volcarlos en las venas subclavias.<sup>18</sup>

Los vasos linfáticos son canales que transportan material de desecho y células del sistema inmunitario a través de la linfa. Se distribuyen por todo el cuerpo y nacen de los espacios intersticiales de las células, los que desembocan en los ganglios linfáticos hasta terminar en la circulación venosa sistémica.<sup>17,19</sup>

## INTERACCIÓN ENTRE LOS SISTEMAS INMUNE Y LINFÁTICO

El sistema inmunológico, a diferencia de los demás sistemas, está conformado por un grupo de órganos llamados órganos linfoides que abarcan los ganglios linfáticos y el tejido linfático localizado en las amígdalas, adenoides y el apéndice, así como por células con la capacidad de movilizarse por todo el organismo.<sup>19,20</sup>

Como se comentó, la respuesta inmune es un proceso complejo que relaciona todos estos tipos de células, para ello es necesario que haya un sistema de información, una vez que se reconoce un agente extraño o antígeno, los leucocitos polimorfo nucleares localizados en el torrente sanguíneo comienzan el proceso de neutralización lo que explica su aumento en la sangre cuando hay una infección.<sup>1,11</sup>

Cuando las funciones propias del sistema inmunológico no se llevan a cabo de forma eficaz se produce lo que se conoce como inmunodeficiencia, que es un estado patológico en el que hay una mayor predisposición a sufrir infecciones.<sup>1,19</sup>

Es conocido que los vasos linfáticos participan en la respuesta inmune proporcionando un apoyo estructural y funcional para la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos hacia los nódulos linfáticos.<sup>21</sup>

Recientemente *Liao* y otros<sup>22</sup> plantearon en su trabajo, que los avances en el estudio del sistema linfático en relación con el sistema inmunológico permite una mejor comprensión de la función del sistema linfático en el desarrollo de la respuesta inmune. Sus hallazgos sugieren que existe una relación directa entre el sistema inmune y el linfático, donde tiene lugar el ingreso en la circulación linfática de las células dendríticas portadoras del antígeno en su superficie, las que promueven su tráfico hacia la linfa mediante los vasos linfáticos aferentes a través de un movimiento activo facilitado por la linfa y las células, y por la salida de los linfocitos hacia los nódulos linfáticos.<sup>22-25</sup> Es probable que estos mecanismos también sean importantes en el mantenimiento de la tolerancia periférica.

## ENFERMEDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

Entre las manifestaciones más comunes de enfermedad del sistema linfático se puede encontrar la presencia de: adenopatías, linfedemas, edema linfodinámico o linfostático, lipidema, mixedema, linfangitis por una herida punzante en el sistema linfático y cáncer (linfoma)<sup>16,17,26</sup>

### LINFEDEMA

Según el diccionario terminológico de las ciencias médicas:<sup>27</sup> "linfedema es el edema causado por una obstrucción del sistema linfático".

El linfedema es una enfermedad crónica de origen primario o secundario, caracterizada por un aumento de volumen, con peligro de infecciones recurrentes y tendencia al agravamiento, con gran repercusión biopsicosocial en quienes lo padecen. Las regiones corporales más comúnmente afectadas son: miembros inferiores, genitales externos, miembros superiores y cara, en este orden. Su tendencia es a la progresión, y en sus estadios más avanzados constituyen las llamadas elefantiasis.<sup>17,27</sup>

Aunque no se han publicado altas tasas de morbilidad y mortalidad, el linfedema es considerado un problema de salud, debido al aumento de la incidencia y la prevalencia determinada por el grado de incapacidad física que se produce debida a

los cambios morfológicos que la caracterizan, el agravamiento del cuadro y el empeoramiento de la calidad de vida de quienes la padecen.<sup>5,24,27</sup>

El *Rodríguez* y colaboradores<sup>3-5</sup> estudian esta enfermedad desde hace años. Una revisión realizada por este grupo de autores registra que en un sector de Londres, capital de un país del primer mundo, con un sistema de salud avanzado, se ha estimado una prevalencia de linfedema de 1,33 por cada 1 000 habitantes, similar a la notificada para las úlceras venosas, mientras que en Alemania se calcula que unos 4,5 millones de personas padecen de linfedema.<sup>3</sup>

En otro estudio realizado en la población total del municipio Cerro (n= 122 430 habitantes), se encontró una prevalencia de  $0,6 \pm 0,0081$  %, con un predominio del linfedema de origen secundario y en el sexo femenino. En este estudio se observó que el linfedema familiar, la linfangitis y la trombosis venosa fueron los antecedentes patológicos más frecuentes.<sup>4</sup>

*Deng* y otros<sup>28</sup> estudiando algunos casos de la enfermedad de Milroy encuentran una mutación en el cromosoma 5q del factor de crecimiento de endotelio vascular-3 (VEGFR-3), identificada en varios casos de linfedema hereditario en relación con otros genes, la que está asociada con diferentes síndromes de linfedemas.

Las publicaciones en la literatura demuestran que pacientes con linfedema secundario tienen altas concentraciones de linfocitos y una incrementada densidad de células de Langerhans, así como una aumentada marginación de granulocitos en los tejidos linfedematosos, aunque se desconoce aún la respuesta celular en el fluido linfático y en el linfedema crónico.<sup>29,30</sup>

Los conceptos utilizados son diversos, pero todos convergen en un punto común: El linfedema produce una acumulación anormal de líquido intersticial como consecuencia de una alteración dinámica o mecánica del sistema linfático, que conlleva a un aumento de volumen progresivo de la extremidad o región corporal, con disminución de su capacidad funcional e inmunológica, incremento del peso y modificaciones morfológicas.<sup>3,27</sup>

La incidencia más alta del linfedema se observa después de la cirugía de cáncer de mama (mastectomía), particularmente en quienes ameritaron radioterapia y resección de ganglios axilares. Del 10-40% de estos pacientes desarrollan algún grado de linfedema.<sup>3,26</sup>

También puede aparecer tras una linfadenectomía inguinal o ilíaca después de la extirpación total de próstata, además la repetida exposición al parásito filarias en zonas endémicas, provoca infección grave con inflamaciones importantes que llegan a convertirse en linfedema y su fase final conocida como elefantiasis de las extremidades inferiores y los genitales.<sup>3</sup>

De todo lo anterior se puede resumir que el linfedema es una condición donde ocurre, por lo general, un fallo o insuficiencia del sistema linfático, el que tiene como principal función, la reabsorción de proteínas que escapan de forma permanente del capilar arteriolar y que solo pueden ser transportada al torrente sanguíneo por este sistema, además trabaja en estrecha colaboración con el sistema inmune para eliminar las bacterias, los virus y los productos de desecho de su cuerpo.

## LINFANGITIS

La linfangitis es una enfermedad que se conoce desde la época hipocrática. Es un fenómeno inflamatorio de los vasos linfáticos en cualquier sector del sistema vascular, excepto en el sistema nervioso o cartilaginoso, en el parénquima esplénico, la esclerótica o el humor vítreo.<sup>31</sup>

*Molski* y colaboradores<sup>32</sup> refieren que *Flekleisen* aisló de las vías linfáticas un germen al que denominó *Estreptococo Erysipelator*, comprobándose más tarde que era el mismo estreptococo pyógenos, común en supuraciones, flemones, abscesos y otras infecciones diversas.

La linfangitis es la infección piógena de los vasos, troncos y ganglios linfáticos. Suele manifestarse con fiebre, escalofríos, ritmo cardíaco acelerado y dolor de cabeza. A veces estos síntomas aparecen antes de que se perciban cambios en la piel.<sup>31</sup>

La linfangitis se caracteriza por una inflamación de los canales linfáticos, el cual es crucial en las capacidades inmunitarias del organismo. Tiene lugar como un proceso agudo de origen bacteriano o como un proceso crónico de origen micótico, micobacterias o de etiología filariásica. Estos agentes infecciosos se procesan en los ganglios linfáticos y generan una respuesta inmune.<sup>31</sup>

En la fisioenfermedad de la linfangitis es reconocida la presencia de una puerta de entrada de micro-organismos como elemento esencial que permite la colonización de los linfáticos y desencadenamiento de los mecanismos propios de la inflamación con el consiguiente cuadro clínico, conocido como linfangitis aguda.<sup>31,32</sup>

En la mayoría de los pacientes aquejados de linfangitis ocurren episodios de recidivas también conocido como linfangitis crónica recurrente.<sup>32</sup> Como consecuencia de las crisis linfangíticas se desarrolla el linfedema poslinfangítico que empeora evolutivamente.<sup>3</sup>

*Fernández*<sup>31</sup> en su trabajo plantea que a partir de una primera infección estreptocócica, los tejidos quedan sensibilizados y por tanto más susceptibles a una nueva infección, por lo que pueden incluso reaccionar de forma parecida a la infección original ante la presencia de toxinas y productos metabólicos del estreptococo provenientes de focos sépticos distantes como en la faringe, las amígdalas palatinas, los oídos, los senos paranasales y otros.

Según un estudio realizado en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculard, el 17,5 %de todos los pacientes que acuden al cuerpo de guardia de esta especialidad, lo hacen por esta enfermedad. De ellos, el 61% ha padecido, en más de una oportunidad, linfangitis recidivante o recurrente. Se conoce que el 6,5% de la población mayor de15 años de un área de salud, padeció, al menos alguna vez, un cuadro de linfangitis aguda.<sup>6</sup>

En un estudio realizado por *Sorell* y otros,<sup>8</sup> se efectuó un sondeo de algunos aspectos del perfil inmunológico de pacientes que padecían de linfangitis recidivante y detectaron alteraciones en algunos parámetros del sistema inmunológico, dadas por una elevación significativa de las concentraciones plasmáticas de la inmunoglobulina M (IgM) y de la actividad hemolítica del sistema del complemento, así como por una disminución de la capacidad de la adherencia leucocitaria y una menor actividad opsónica del suero. No se pudo establecer una relación entre el estado clínico del paciente o de la recurrencia de las crisis con los valores obtenidos

de IgM, aunque en el grupo que padeció el mayor número de crisis por año tuvo las cifras más bajas para la adherencia leucocitaria.

Estudios recientes han permitido precisar condiciones locales y sistémicas que predisponen al desarrollo de la linfangitis.<sup>33</sup> La importancia de su reconocimiento es determinante para evitar un primer episodio o la recurrencia de esta enfermedad. Los factores de riesgo más importantes son la presencia de linfedema y una alteración cutánea local como las micosis interdigitales (epidermofitosis), las dermatitis, focos sépticos a distancia y las úlceras flebostáticas. Existen otras condiciones favorecedoras a tener en cuenta que se corresponden con la presencia de insuficiencia venosa, edema de la extremidad, sobrepeso u obesidad.<sup>32</sup>

Existen pocas referencias en la literatura mundial acerca de esta enfermedad, sin embargo, se conoce que resulta frecuente en la población adulta, principalmente en países del trópico.<sup>5</sup>

Estos estudios recientes muestran que el crecimiento de nuevos vasos linfáticos es una característica distintiva de las reacciones inflamatorias agudas y crónicas que caracterizan a las linfopatías, mediado por un incremento en el drenaje del fluido fuera del vaso y de células inflamatorias, así como de la modulación de las respuestas inmunes.<sup>32</sup>

## **COMENTARIOS FINALES**

Las linfopatías como el linfedema y las linfangitis tienen un impacto en el estado de salud de la población a nivel global y en Cuba, no solo por su cronicidad sino también por el desequilibrio biopsicosocial que ocasionan, por lo que no deben ser subvaloradas, sino que debe prestarse especial atención por parte de la comunidad médica.

Esta revisión bibliográfica, de investigaciones tanto nacionales como internacionales, permite señalar que es apremiante continuar investigando, específicamente en lo concerniente al comportamiento de la inmunidad humoral y celular en los pacientes que padecen de linfedema o linfangitis, pues no se encontraron trabajos que aborden de manera específica la posible relación entre ambos.

Los estudios encontrados sugieren que las subpoblaciones de células T son un componente crítico en la respuesta celular inflamatoria crónica y subaguda en las linfopatías. Al comprender la función reguladora del fluido linfático en la respuesta inflamatoria, se puede dar un importante paso en el desarrollo de tratamientos, con vistas a bloquear el inicio o la progresión de las consecuencias patológicas de las lesiones linfáticas.

## **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses económicos, laborales, étnicos ni personales, relacionados con este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6ta ed. EE. UU.: ElsevierSaunders; 2011. Disponible en: <http://www.el12cirujano.blogspot.com>
2. Liao S, von der Weid PY. Lymphatic system: An active pathway for immune protection. *Semin Cell Dev Biol.* 2015;38:83-9. doi: 10.1016/j.semcdb.2014.11.012
3. Rodríguez Villalonga LE. El dilema del linfedema. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2011 [citado 3 Jul 2012];12(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12\\_01\\_11/ang11111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang11111.htm)
4. Rodríguez Villalonga LE, Seuc Jo AH, Lauzán Díaz E, García Lazo G, Rodríguez Álvarez M, Macías Sabuqué M. Linfedemas en el municipio Cerro. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2012 [citado 30 Sept 2012];13(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13\\_2\\_12/ang03212.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13_2_12/ang03212.htm)
5. Rodríguez Villalonga LE, Victoria García-Viniegras CR, Seuc Jo AH, Pérez Leonard D, Chirino Díaz L, Borrás Migués M. Linfedema y calidad de vida. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2012 [citado 18 May 2013];13(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13\\_1\\_12/ang07112.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol13_1_12/ang07112.htm)
6. Fernández de la Vara L. Frecuencia de linfangitis en el cuerpo de guardia. Estudio epidemiológico. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 1983;21:114-32.
7. Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Morejón Reinoso O, Quíntela Pena AM, Pantaleón Bernal OS, García Miranda AM. Determinación de algunos indicadores bioquímicos en personas con linfedema secundario de miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2013 [citado 23 Sept 2014];14(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14\\_1\\_13/angio07113.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_1_13/angio07113.htm)
8. Sorell Gómez L, Fernández de la Vara Sánchez L, Zacca Peña E, Polanco Licea L, Cívico Malet A, González Martín E. Algunos aspectos del perfil inmunológico de pacientes linfangíticos. *Rev Cubana Med.* 1987;26(3):306-15.
9. Castillo MA, Hernández CA, Gravalosa CA, León LA, Charles-Edwards OD. Papel de las vacunas bacterianas en el tratamiento de la linfangitis recidivante. *Rev Panam Flebol Linfol.* 2000;38:33-40.
10. Le Guern C. Regulatory T cells tolerance therapy: revisiting the concept. *Crit Rev Immunol.* 2011;31(3):189-207.
11. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, Campbell DJ, Ghosh S, Hori S, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* 2013;14:307-8.
12. Rouhani SJ, Eccles JD, Tewalt EF, Engelhard VH. Regulation of T-cell tolerance by lymphatic endothelial cells. *J Clin Cell Immunol.* 2014 [citado 15 Abr 2015];5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286360/pdf/nihms634423.pdf> doi:10.4172/21559899.1000242.
13. Siachoque H, Satisteban N, Iglesias-Gamarra A. Linfocitos T reguladores: subpoblaciones, mecanismo de acción e importancia en el control de la autoinmunidad. *Rev Colomb Reumatol.* 2011 [citado 4 Sept 2015];18(3). Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-linkresolver-linfocitos-t-reguladores-subpoblaciones-mecanismo-90223667>

14. Norrmén C, Tammela T, Petrova TV, Alitalo K. Biological basis of therapeutic lymphangiogenesis. *Circulation*. 2011;123:1335–51.
15. Shah B, Rockman CB, Guo Y. Diabetes and Vascular Disease in different arterial territories. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1636-42. doi: 10.2337/dc13-2332
16. Alitalo Kari. The lymphatic vasculature in disease. *Nature Med*. 2011;17(11):1371–80.
17. Cueni Leah N, Detmar M. The lymphatic system in health and disease. *Lymph Res Biol*. 2008;6(3-4):109–22.
18. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *Cell Biol*. 2011;193:607–18. doi: 10.1083/jcb.201012094.
19. Liao S, Padera TP. Lymphatic function and immune regulation in health and disease. *Lymph Res Biol*. 2013;11(3):136-43. doi:10.1089/lrb.2013.0012.
20. Kutkut I, Meens MJ, McKee TA, Bochaton-Piallat ML, Kwak BR. Lymphatic vessels: an emerging actor in atherosclerotic plaque development. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(1):100-8. doi:10.1111/eci.12372.
21. Koltowska K, Betterman KL, Harvey NL, Hogan BM. Getting out and about: the emergence and morphogenesis of the vertebrate lymphatic vasculature. *Development*. 2013;140:1857–70. doi:10.1242/dev.089565.
22. Liao S, Von der Weid PY. Lymphatic system: an active pathway for immune protection. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:83-9.
23. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology and disease. *J Cell Biol*. 2011;193(4):607-18. doi:10.1083/jcb.201012094.
24. Zampell JC, Avraham T, Yoder N, Fort N, Yan Y, Weitman ES, Mehrara BJ. Lymphatic function is regulated by a coordinated expression of lymphangiogenic and anti-lymphangiogenic cytokines. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;302(2):C392–C404. doi:10.1152/ajpcell.00306.2011
25. Leah NC, Detmar M. New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2167–77. doi:10.1038/sj.jid.5700464
26. Díaz Hernández OL. Análisis de los factores de riesgo en el linfedema post mastectomía. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2000;38(2):127-36.
27. Robles JI. Linfedema: Una patología olvidada. *Psicooncología*. 2006;3(1):71-89.
28. Deng Y, Zhang X, Simons M. Molecular controls of lymphatic VEGFR3 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(2):421-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304881

29. Molyneux DH. Tropical lymphedemas. Control and prevention. N Engl J Med. 2012;366:1169-71.

30. Hartiala P, Saarikko AM. Lymphangiogenesis and lymphangiogenic growth factors. J Reconstr Microsurg. 2016;32(1):10-5. doi:10.1055/s-0035-1544179.

31. Fernández Montequín JI. Linfangitis y adenitis aguda y crónica. En: Pardo Gómez G, editor. Temas de cirugía. TII. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010 [citado 1 Oct 2014]. Disponible en: [http://www.tecnetangola.com/downloads/nini/CIRUGIA%20TOMO%20IV\\_F.pdf](http://www.tecnetangola.com/downloads/nini/CIRUGIA%20TOMO%20IV_F.pdf)

32. Molski P, Kruczyński J, Molski A, Molski S. Manual lymphatic drainage improves the quality of life in patients with chronic venous disease: a randomized controlled trial. Arch Med Sci. 2013;9(3):452-8. doi:10.5114/aoms.2013.35343

33. Biancheri D, Depaepe L, Durupt F, Thomas L, Berger F, Balme B. Unusual lymphangitis. Ann Pathol. 2015;35(2):186-8. doi:10.1016/j.annpat.2015.01.002.

Recibido: 1 de marzo de 2016.

Aprobado: 30 de marzo de 2016.

*Miriam Mahía Vilas.* Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vasculard. Calzada del Cerro 1551 esq. a Domínguez, Cerro, La Habana. Cuba  
Dirección electrónica: [mmahia@infomed.sld.cu](mailto:mmahia@infomed.sld.cu)