

Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana

Impact of the regenerative medicine in Angiology. Cuban experience

Porfirio Hernández Ramírez,^I Heriberto Artaza Sáenz,^{II} José Luis Aparicio Suárez,^{III} Fernando Cruz Tamayo,^{IV} Antonio Jesús Díaz Díaz,^V Norma Fernández Delgado,^I Julio Fernández Águila,^{VI} Anadely Gámez Pérez,^{VII} Ana Iris González Iglesias,^I Lisset León Amado^V

^I Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). La Habana, Cuba.

^{II} Hospital Clínicoquirúrgico "Enrique Cabrera". La Habana, Cuba.

^{III} Hospital Docente Provincial "Arnaldo Milián Castro". Villa Clara, Cuba.

^{IV} Hospital Docente Provincial "Lucía Íñiguez". Holguín. Cuba.

^V Hospital Clínicoquirúrgico "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río, Cuba.

^{VI} Hospital Clínicoquirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

^{VII} Hospital Clínicoquirúrgico "Comandante Pinares". San Cristóbal, Artemisa, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La *medicina regenerativa* se apoya fundamentalmente en la terapia celular, en la administración de factores bioactivos, en la ingeniería de tejidos y en la terapia génica, integra todos estos procedimientos destinados a la promoción de la regeneración celular.

Objetivo: Comunicar los principales resultados de la aplicación de la medicina regenerativa en Cuba en la especialidad de angiología.

Métodos: Para la implantación celular se emplearon células mononucleares de la médula ósea y también las movilizadas con Filgrastim a la sangre periférica. Las plaquetas se usaron en forma de plasma rico en plaquetas o de lisado plaquetario. Se incluyeron los pacientes con diferentes enfermedades vasculares atendidos en instituciones del país en el período 2004-2015.

Resultados: Con la terapia celular se obtuvo resultados favorables en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores, claudicación intermitente, tromboangeítis obliterante, pie diabético, síndrome posflebítico y linfedema de miembros inferiores. Con el uso de las plaquetas se obtuvieron resultados prometedores en pacientes claudicantes, con pie diabético y úlceras posflebíticas.

Conclusiones: El balance realizado al finalizar el 2015 demuestra que el uso de la medicina regenerativa ha sido introducida en 14 de las 15 provincias cubanas. Se han beneficiados con la terapia celular 9 124 pacientes, de ellos 3 741 (41 %) de la especialidad de angiología. Esta terapia resulta de menor costo que los procedimientos convencionales empleados en el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas; evita la amputación y el impacto social que esto representa se cuenta entre sus resultados más importantes.

Palabras clave: Medicina regenerativa; células madre; médula ósea; sangre periférica; Filgrastim; plaquetas; enfermedades vasculares periféricas.

ABSTRACT

Introduction: Regenerative medicine is fundamentally based on cell therapy, administration of bioactive factors, tissue engineering and gene therapy and integrates all these procedures intended to promote cell regeneration.

Objective: To present the main results of application of regenerative medicine in angiology in our country.

Method: For cell implantation, mononuclear cells from the bone marrow and also those released with Filgrastim into the peripheral blood were used. Platelets were then used as platelet-rich plasma or platelet lysate. Patients with different vascular disorders, who had been treated in the 2004-2015 period in various domestic institutions, were included in this study.

Results: The cell therapy yielded positive results in patients with critical lower limb ischemia, intermittent claudication, thromboangiitis obliterans, diabetic foot, postphlebotic syndrome, and lower limb lymphedema. The use of platelets showed promising results in patients with intermittent claudication, diabetic foot, and postphlebotic ulcers.

Conclusions: The assessment made at the end of 2015 shows that regenerative medicine is implemented in 14 of the 15 Cuban provinces. A total number of 9 124 patients, 3 741 (41 %) of whom are treated by the angiology specialty have benefited from cell therapy. This type of therapy is less costly than the conventional methods used in the treatment of peripheral vascular diseases, and avoidance of amputation and its social impact are the most significant outcomes of this therapy.

Keywords: Regenerative medicine; stem cells; bone marrow; peripheral blood; Filgrastim; platelets; peripheral vascular diseases.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se produjo un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con la *medicina regenerativa, lo que ha constituido una verdadera Revolución Científica en el campo de la medicina*. El elemento básico de este tipo de medicina, es que se sustenta en las mismas conductas que el organismo emplea para remplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos, y está apoyada fundamentalmente en la terapia celular, en la administración de factores bioactivos, en la ingeniería de tejidos y en la terapia

génica. La medicina regenerativa integra todos los procedimientos destinados a la promoción de la regeneración celular.¹

Según su estado evolutivo, las células madre pueden clasificarse en embrionarias y adultas. Recientemente se obtuvieron células con características embrionarias mediante la reprogramación de células adultas, denominándolas células madre pluripotentes inducidas.²

El desarrollo alcanzado por la ingeniería genética y la biotecnología permitió obtener diferentes moléculas recombinantes eficaces en la regeneración de algunos tejidos.^{3,4} Además, se incrementaron los estudios que apoyan las ventajas del uso de plaquetas con fines regenerativos, dada la cantidad de factores bioactivos y regenerativos que ellas contienen.⁵

La ingeniería de tejidos incluye tanto la efectuada *in vivo* como *in vitro*. La primera comprende la regeneración y la reconstrucción de tejidos y órganos dentro del propio organismo, y la segunda comprende la obtención de tejidos a nivel de laboratorio para su posterior implantación en el sitio dañado.^{1,6} En la actualidad el uso de genes ha creado promisorias perspectivas para el tratamiento de diversas enfermedades.

Al tener en cuenta todas las posibilidades que ofrecen las células madre adultas,⁷ en Cuba, a partir de 2004, se comenzaron los primeros ensayos clínicos con células madre adultas autólogas derivadas de la médula ósea, a partir de ese año se incrementó progresivamente su uso, particularmente con las células movilizadas hacia la sangre periférica mediante la estimulación con el Filgrastim, un factor estimulante de colonia de granulocitos (*G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor*),⁸ y también en esa fecha se introdujo el uso de las plaquetas con fines regenerativos.

El objetivo de este trabajo es comunicar los principales resultados de la aplicación de la medicina regenerativa en Cuba en la especialidad de angiología.

MÉTODOS

Inicialmente se emplearon células mononucleares de la médula ósea y también las movilizadas hacia la sangre periférica con las que se continuaron los estudios. Para la movilización de las células mononucleares de sangre periférica los pacientes recibieron previamente tratamiento con 10 µg/kg del factor estimulante de colonia de granulocitos humano recombinante (Filgrastim) (LeukoCIM, CIMAB S. A., o el Hebevital Heber Biotec S.A., La Habana), administrado por vía subcutánea cada 12 horas hasta un total de cuatro dosis, o bien, entre 5-10 µg/kg de peso corporal/día, en un período entre 5 a 7 días.

La obtención y preparación de las células mononucleares de sangre periférica se realizó por la técnica estandarizada en el Instituto de Hematología e Inmunología^{8,9} y su concentración se hizo por centrifugación para acortar el tiempo de preparación. Se tomó una pequeña fracción del sobrenadante para el recuento celular mediante la determinación de la positividad del CD34, la prueba de viabilidad (por exclusión del azul tripán), y el estudio microbiológico.

Después de comprobada la efectividad de la terapia celular regenerativa con las células mononucleares, controlada solo por el número de células aportadas sin la caracterización de las células madre, se estandarizó su aplicación (sin inmunotipificación) para facilitar su introducción en otras instituciones sin condiciones para su obtención.

Las plaquetas se obtuvieron mediante plaquetoféresis o por el procedimiento de centrifugación simple, utilizándose en forma de plasma rico en plaquetas (PRP) o de lisado plaquetario.⁵

Pacientes

Se incluyeron pacientes con diferentes enfermedades vasculares periféricas atendidos en distintas instituciones del país a los que se le indicó el autotrasplante celular o el uso de plaquetas con fines regenerativos. Se recogieron los resultados de los estudios realizados entre los años 2004 y el 2015. La administración de una u otra terapia se llevó a cabo en dependencia del tipo de enfermedad vascular.¹⁰⁻¹⁴ En cada investigación los pacientes suministraron por escrito su consentimiento de participación.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron resumidas en media y desviación estándar; y las cuantitativas por frecuencia absoluta y relativa. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y en los estudios evolutivos la prueba t de Student para muestras pareadas. En los casos en que la variable no mostrara una distribución normal se calculó la mediana y la comparación de los resultados evolutivos se realizó mediante la prueba de Rango de Wilcoxon. Se trabajó con el 95 % de confiabilidad ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

Están distribuidos según el tipo de enfermedad vascular periférica y el tratamiento regenerativo administrado (terapia celular, PRP o lisado plaquetario).

El primer caso realizado con éxito data del año 2004 en un paciente con isquemia crítica *en estadios III-IV de la clasificación de Fontaine*, de la extremidad inferior derecha e indicación de amputación mayor. En esta extremidad se implantó, intramuscularmente, células mononucleares de la médula ósea autólogas y se evitó la amputación.¹⁵

Se analizaron en total 446 pacientes con isquemia crítica *en estadios III-IV de la clasificación de Fontaine*, atendidos en diferentes hospitales: Instituto de Hematología e Inmunología y "Enrique Cabrera" de La Habana (n= 30), "Abel Santamaría Cuadrado" de Pinar del Río (n= 329), "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos (n= 24), "Arnaldo Milián Castro" de Villa Clara (n= 41) y el "Lucía Íñiguez" de Holguín (n= 22).

En sentido general se evitó la amputación mayor en el 72 % (rango 58-85 %) de los pacientes con criterio para ella tratados con terapia celular regenerativa, solo en algunos casos se requirió una amputación menor (Fig. 1). La distribución del porcentaje en que se evitó la amputación fue la siguiente: La Habana (67 %), Pinar del Río (58 %), Cienfuegos (73,7 %), Villa Clara (85 %) y Holguín (77 %).^{10,16-18}



Fig. 1. Paciente con isquemia crítica de un miembro inferior.
A) Pie antes de la terapia celular; B) Seis meses después del tratamiento.
Solo fue necesaria la amputación de un dedo.
Fuente: Ob Cit 10.

Claudicación intermitente invalidante (Estadio IIb de la Clasificación de Fontaine)

Se trataron 529 pacientes con células mononucleares de sangre periférica movilizadas. En el Instituto de Hematología e Inmunología y el "Enrique Cabrera" de La Habana (n= 18) se implantaron las células por vía intramuscular en el miembro más afectado. En todos se apreció mejoría (94 %: rango 85-100 %) en la distancia sin claudicación y en los índices de presiones tobillo-brazo (ITB).¹⁰

En estas instituciones, cuando la administración de las células se realizó en 30 pacientes claudicantes a través de la arteria femoral, se encontró una elevada frecuencia (96,7 %) de mejoría debida al incremento en la distancia sin claudicación y al ITB.^{10,19} Pinar del Rio registró resultados similares (n= 398; 85 %), con una correlación evidente entre la mejoría clínica y el incremento de los valores del ITB,¹⁷ sin embargo, la mejoría observada en los pacientes atendidos en Holguín (n= 83; 95 %) se debió solo a la distancia sin claudicación.¹⁸

El estudio angiográfico realizado en un paciente mostró el notable aumento de la circulación sanguínea que puede obtenerse después de la terapia celular (Fig. 2).

Tromboangeitis obliterante

En Pinar del Rio se trataron 40 personas con tromboangeitis obliterante, lesiones isquémicas distales y dolor de reposo intenso, 22 de ellos (55 %) con criterio de amputación. Se implantaron en los miembros comprometidos células mononucleares de sangre periférica movilizadas de la médula ósea. Se evitó amputación en el 68 % (n= 15); el 82,5 % de los no amputados presentó mejoría del dolor y este desapareció en el 75 % (n= 30). Al mes del implante mejoró la distancia sin claudicación y las lesiones isquémicas.¹⁷

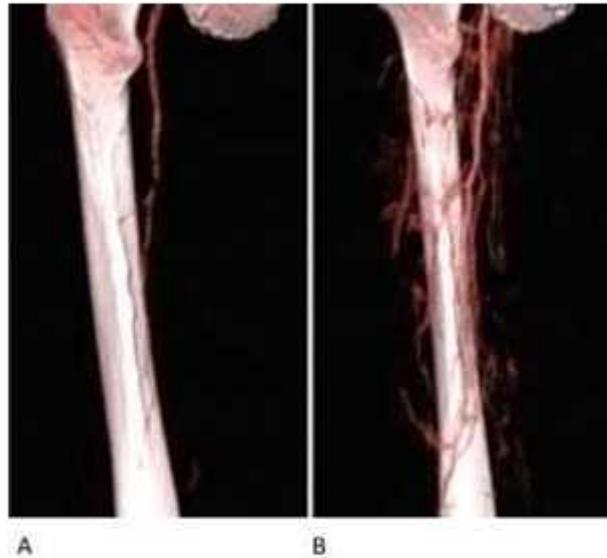


Fig. 2. Estudio angiográfico evolutivo en un paciente con claudicación intermitente invalidante. A) Antes de la terapia celular; gran disminución de la vascularización en el miembro inferior comprometido; B) Un año después del tratamiento. Notable aumento de la vascularización.

Fuente: Ob Cit 10.

Pacientes con pie diabético isquémico

En el hospital "Enrique Cabrera" se estudiaron 20 pacientes con úlcera de pie diabético distribuidos aleatoriamente en dos grupos; en uno se inyectaron células mononucleares de la médula ósea y en el otro se utilizaron células mononucleares de sangre periférica sin estimulación previa con Filgrastim (menor número de células madre). Las células se inyectaron, solo una vez, de forma profunda en bordes y fondo de la lesión. Se apreció mejoría en ambos grupos, pero fue más notable en el primer grupo, donde además se comprobó por histología una cicatrización más rápida¹⁰ y completa (9 vs. 12 semanas).²⁰ En ningún caso se realizó amputación de la extremidad comprometida. En un paciente cuatro semanas después del implante celular se observó una notable mejoría (Fig. 3)



Fig. 3. Estudio evolutivo en un paciente con pie diabético isquémico tratado con terapia celular. A) Estado preimplante; B) Cuatro semanas después del implante.

Fuente: Ob Cit 20.

Síndrome posflebítico

En un estudio preliminar realizado en 10 pacientes tratados en Pinar del Rio se obtuvo una respuesta clínica favorable posimplantación celular,¹⁰ lo que motivó a hacer una investigación posterior en 32 pacientes que presentaban piel seca, dermatitis, hiperpigmentación y úlceras venosas. En todo se utilizó terapia celular con células mononucleares de sangre periférica movilizadas, aplicada de forma intramuscular, subcutánea y peri- e intralesional. Hubo un cierre total de las úlceras en el 84,4 % (n= 27) entre las 16 y 24 semanas, desaparición de la hiperpigmentación y mejor calidad de la piel en la extremidad afectada en el 90 %. Este tratamiento se apoyó con la aplicación tópica de lisado plaquetario.¹⁷

Linfedema

En el hospital "Enrique Cabrera" se trataron inicialmente seis pacientes con linfedema en miembros inferiores, donde se utilizaron células mononucleares de sangre periférica movilizadas e implantadas en la extremidad afectada mediante inyecciones múltiples. Se logró en todos una disminución progresiva del diámetro de la extremidad inyectada; se destacó entre ellos el primer paciente, con una evolución prolongada sin respuesta a ningún tratamiento.²¹ Además de la mejoría clínica hubo incremento de la circulación linfática comprobada por linfogammagrafía isotópica. Posteriormente se incluyeron 20 pacientes con evolución favorable en su mayoría.

En Pinar del Rio se realizó un estudio similar pero en 10 pacientes con linfedema en miembros inferiores y linfangitis a repetición. A los seis meses de tratamiento celular se comprobó una disminución del fibroedema de la pierna inyectada, mejoría de los cambios tróficos, disminución de la frecuencia de las linfangitis, y desaparición del dolor.¹⁰ En un estudio posterior realizado en 28 pacientes se constató una elevada frecuencia de evolución satisfactoria (n= 23; 82 %).¹⁷

El balance realizado al finalizar el 2015, demostró que el uso de la medicina regenerativa estaba introducida en 14 de las 15 provincias; beneficiándose con la terapia celular 9 124 pacientes, de ellos 3 741 (41 %) de la especialidad de angiología.

Uso de las plaquetas con fines regenerativos

En Cuba, el uso de plaquetas con fines regenerativos se introdujo en algunas alteraciones vasculares. En el Instituto de Hematología e Inmunología y en el hospital "Enrique Cabrera" se trataron 20 enfermos con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores (estadio IIb), mediante el implante intramuscular de PRP en el miembro afectado. Se observó mejorías de la distancia sin claudicación y del ITB, sin la presencia de efectos adversos secundarios a la implantación de las plaquetas.¹³

También se trataron 10 pacientes con pie diabético isquémico, con lesiones de más de 1 cm² de área, mediante la inyección en la lesión de una dosis única de PRP según el tamaño de la lesión. Se observó efectividad del proceder en la formación de tejido de granulación y epitelización útil para cicatrización por segunda intención, la que se logró a los dos meses de realizado el implante plaquetario.¹⁴ Similares resultados se obtuvieron en un mayor número de pacientes (n= 30; 93 %).²²

En el hospital de Artemisa se trataron 135 pacientes con úlceras posflebíticas que se dividieron en dos grupos: 90 recibieron tratamiento local con lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas ABO compatibles y 45 con el tratamiento convencional. A los 30 días de tratamiento se comprobó una disminución significativa del área de las úlceras en los tratados con lisado plaquetario, además se observó en este grupo que 86 pacientes remitieron sus síntomas en menos de seis semanas.²³

En este mismo hospital se trató una paciente con una herida avulsiva extensa en el tercio inferior de la pierna derecha, con un desgarramiento de piel de 11 cm y otra herida similar aledaña de 6 cm de diámetro. Se hizo sutura de la piel y se inició tratamiento con antibioticoterapia. A las 48 horas se observó necrosis de dos tercios del colgajo de piel, que se retiró y se comenzó a usar lisado plaquetario alogénico local con curaciones en días alternos. Se observó mejoría de la granulación, no así de la piel aledaña a la lesión. Posteriormente se infiltró perilesional el lisado plaquetario lo que provocó mejoría de la lesión y cicatrización a los siete días.²⁴

DISCUSIÓN

Las investigaciones básicas y clínicas realizadas en los últimos años sobre las células madre y sus posibilidades terapéuticas, son en la actualidad temas de la medicina contemporánea. Se publican importantes avances, y las notables ventajas que tienen las células madre adultas sobre las embrionarias, por resultar su manipulación más simple, económica y poder ser obtenerlas del propio individuo que va a ser tratado.

En el Instituto de Hematología e Inmunología se comenzó la introducción de la terapia celular regenerativa en Cuba utilizando como fuentes celulares las células madre adultas derivadas de las médulas óseas e incluidas en las células mononucleares y las movilizadas a la sangre periférica. Para facilitar la extensión del tratamiento a otros centros hospitalarios, se estandarizó un método simple y tolerable para la movilización celular mediante el uso del Filgrastim de producción nacional.⁹

Se conoce que la médula ósea contiene un grupo heterogéneo de células madre adultas (hematopoyéticas, endoteliales, mesenquimales, de la población lateral, progenitoras adultas multipotentes, ovales, y muy pequeñas similares a las embrionarias), por tal motivo las células mononucleares derivadas de la médula ósea se ven como un "coctel" de diferentes células madre adultas.⁷

Los resultados clínicos obtenidos en los diferentes hospitales son similares a los publicados en la literatura, a pesar de que las instituciones extranjeras empleen procedimientos más complejos y costosos.

La aplicación del trasplante con células obtenidas de la sangre periférica ofrece ventajas sobre el uso de las aspiradas de la médula ósea, al ser innecesario el salón de operaciones y la anestesia. Los resultados observados con la implantación de células mononucleares de sangre periférica movilizadas están en correspondencia con los obtenidos por otros autores.²⁵⁻²⁸

La terapia celular regenerativa está indicada para la inducción de la angiogénesis²⁸ y en el tratamiento de las enfermedades de las arterias periféricas y coronarias.²⁹

Se comprobó q ue no había diferencia importante en la efectividad de la aplicación de las células madre de la médula ósea con las procedentes de la sangre periférica movilizadas en el tratamiento de la isquemia de miembros inferiores.^{10,30}

El objetivo terapéutico en la isquemia crónica de los miembros inferiores consiste en aliviar la sintomatología (dolor), evitar la progresión de la enfermedad y disminuir el índice de amputaciones, aspectos que se lograron en los pacientes tratados en los diferentes hospitales.

La terapia celular está considerada como un método integral para enfrentar el estado isquémico, pues el suministro de células madre influye en la liberación de factores angiogénicos y citocinas, y aporta progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico.

Los resultados obtenidos permiten señalar que la aplicación de la terapia celular resulta más efectiva en los pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores en estadios menos avanzados de la enfermedad.¹⁰

En los casos con claudicación intermitente invalidante, en que los tratamientos habituales o convencionales no detienen la progresión a etapas más avanzadas con alto riesgo de amputación, los resultados positivos obtenidos ejemplifican los beneficios de la aplicación precoz de la terapia celular y la efectividad de las células madre adultas derivadas de la médula ósea.

Tanto la administración intramuscular de las células como su inyección por vía intraarterial demostraron ser efectivas, lo que está en correspondencia con reportes de la literatura.^{31,32} La factibilidad, seguridad y efectividad de la vía intraarterial resultó ser menos molesta para los enfermos.

La tromboangiitis obliterante o enfermedad de Buerger es una enfermedad vaso oclusiva, inflamatoria, no aterosclerótica, caracterizada por procesos oclusivos en las arterias de las extremidades superiores e inferiores. Su tratamiento convencional (médico o quirúrgico) ha resultado inefectivo. Sin embargo, con la aplicación de células madre autólogas provenientes de la médula ósea se obtiene una notable mejoría y se evita la amputación de la extremidad. Estos resultados coinciden con los de otros investigadores^(33,34) lo que apoya el uso de este tratamiento.

Los resultados positivos observados en las lesiones tróficas de los diabéticos concuerdan con lo publicado.³⁵ En los diabéticos donde se aplicaron células mononucleares de la médula ósea, la respuesta fue más efectiva y las células promovieron más rápidamente la fibrosis y la cicatrización. Estos resultados se obtuvieron en pacientes con isquemia de los miembros inferiores. Un aspecto a destacar es que la implantación celular se hizo en una sola ocasión.³⁶

Otras enfermedades que podrían beneficiarse con la aplicación de la medicina regenerativa son las debidas a trastornos donde interactúan diferentes factores celulares, no las debidas a la falta de una sola proteína, donde la terapia celular podría ser una estrategia integral lógica y eficaz, al ser capaz de aportar células madre y otras moléculas activadoras y reguladoras que contribuirían a una regeneración más fisiológica del tejido dañado.⁴

El síndrome posflebítico o postrombótico tiene lugar después de una trombosis venosa en una de las venas de la pierna; se caracteriza por cambios en la piel y úlceras venosas posflebíticas de difícil tratamiento, que implica incapacidad física y disminución de la calidad de vida. Su tratamiento con medidas convencionales es de alto costo.³⁷

Se considera que los pacientes con síndrome posflebítico tratados con medicina regenerativa en los distintos hospitales del país fueron los primeros en utilizar esta terapéutica y se demostró que con este proceder se obtienen resultados favorables que se traducen en un incremento de la calidad de vida. Sin embargo, una limitante en los pacientes con síndrome posflebítico fue el pequeño tamaño de muestra, por un lado, y la necesidad de evaluar su evolución por más tiempo, por otro, para llegar a conclusiones más confiables.

Cabe señalar que son alentadores los resultados en el linfedema crónico de miembros inferiores, donde la respuesta clínica al tratamiento convencional es irrelevante e inhabitual la curación. Al igual que ocurrió con el síndrome posflebítico, estos son los primeros casos tratados con terapia celular en el país y los primeros comunicados en la literatura; no obstante, la respuesta terapéutica coincide con la informada por otros autores en pacientes con linfedema crónico de miembros superiores tratados también con terapia celular.^{38,39}

El empleo de la terapia celular en las enfermedades vasculares periféricas tuvo un gran impacto social, ya que un gran número de enfermos, sin otras opciones terapéuticas, se beneficiaron elevando su calidad de vida. Un dato de interés para Cuba, es que en estas enfermedades donde se aplicó la terapia celular y seguida su evolución al menos durante dos años, no se produjeron neoplasias atribuibles al tratamiento empleado, lo que está en correspondencia con otros trabajos en los que no se comunicó actividad oncogénica de las células madre adultas.⁴⁰

La introducción a finales del siglo xx del tratamiento con plaquetas con fines regenerativos y su uso incrementado en las últimas décadas constituye un gran aporte para la medicina regenerativa.⁴¹ Las plaquetas contienen proteínas con acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Son consideradas como importantes bolsas biológicas que contienen un verdadero coctel de moléculas bioactivas, con capacidad regenerativa, y de factores que modulan la angiogénesis y la inflamación.⁵

Las plaquetas tienen actividad bacteriostática frente a un gran número de cepas bacterianas y fúngicas ya que contienen un conjunto de proteínas antibacterianas denominadas trombocidinas, integrantes de las conocidas defensinas; pero también transportan y liberan otros péptidos antimicrobianos.^{42,43} Su uso terapéutico está basado en la liberación, en los sitios de implantación, del conjunto de factores y moléculas bioactivas con el propósito de mejorar la cicatrización de los tejidos.

En angiología se utiliza con efectividad el PRP en pacientes con estadio IIb de la insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores y al igual que ocurrió con las otras enfermedades vasculares, este fue un trabajo pionero ya que no se encontraron referencias bibliográficas sobre estudios similares, de ahí la sugerencia de ampliar los estudios en búsqueda de más evidencias científicas. Una vía de administración de las plaquetas menos molesta para los enfermos, se hace posible con la factibilidad de su administración por la vía intraarterial.⁴⁴

Los resultados con la aplicación intralesional de PRP en lesiones del pie diabético, concuerdan con los señalados previamente con el uso de células mononucleares de la médula ósea,³⁵ ya que ambos procedimientos son integrales en su capacidad regenerativa. El beneficio de la aplicación de plaquetas está comentado en la literatura donde se señala su efectividad, sencillez y bajo costo.⁴⁵

La aplicación local del lisado plaquetario alogénico ABO compatibles en pacientes con úlceras posflebíticas también resultó práctica, simple y efectiva, con una reducción total de las lesiones, no ocurrido con la terapia convencional, ya que la misma en estas úlceras no es favorable, y requiere de terapéuticas complementarias tales como la aplicación tópica de factores de crecimiento recombinantes y de piel sintética, pero estas son muy costosas y a veces no efectivas. Sin embargo, el tratamiento usado en Cuba es simple y el paciente no requiere hospitalización.^{46,47}

A pesar de la limitante de que se solo se analizó aproximadamente el 30 % del total de enfermos tratados en el país con terapia celular regenerativa, la experiencia cubana demuestra los beneficios de esta rama de la medicina regenerativa en los pacientes con enfermedades vasculares periféricas.

El balance realizado al finalizar el 2015 demuestra que el uso de la medicina regenerativa está introducida en 14 de las 15 provincias cubanas. Se han beneficiados con la terapia celular 9 124 pacientes, de ellos 3 741 (41 %) de la especialidad de angiología. Esta terapia resulta de menor costo que los procedimientos convencionales empleados en el tratamiento de las enfermedades vasculares periféricas y evitar la amputación se cuenta entre sus resultados más importantes e igualmente trascendente es el impacto social que esto representa.

A partir de las posibilidades que la medicina regenerativa puede ofrecerle a la angiología, se recomienda realizar otras investigaciones para obtener mayores evidencias científicas.

Agradecimientos

A todos aquellos compañeros que contribuyeron a la introducción y extensión de la medicina regenerativa en Cuba.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009;25(1). Acceso: 16 Feb 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es

2. Huang GT. Induced pluripotent stem cells. A new foundation in medicine. J Exp Clin Med. 2010;2(5):202-17.
3. Bao-Guo X, Chuan-Zhen L, Hans L. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. J Cell Mol Med. 2007;11(6):1272-90.
4. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006;(1). Acceso: 16 Feb 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es
5. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012;28(3):200-16. Acceso: 11 Jun 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300002&lng=es
6. [Samadikuchaksaraei A](#) ,[Gholipourmalekabadi M](#),[Erfani Ezadyar E](#),[Azami M](#),[Mozafari M](#), [Johari B](#), et al. Fabrication and in vivo evaluation of an osteoblast-conditioned nano-hydroxyapatite/gelatin composite scaffold for bone tissue regeneration. J Biomed Mater Res. Parte A. 2016;(104 A):2001-10. doi: 10.1002/jbm.a.35731.
7. Hernández-Ramírez P, Forrellat Barrios M. Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(4). Acceso: 2 Jun 2016. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/12>
8. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013;29(3). Acceso: 2 Jun 2016. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/83>
9. Cortina L, Hernández P, López de Roux MR, Artaza HM, Dorticós E, Macías C, et al. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: método simplificado. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2008;24(3). Acceso: 2 Jun 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086402892008000300004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011;27(1). Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642892011000100012&lng=es
11. Hernández P, Cortina L, Artaza H, Pol N, Lam RM, Dorticós E, et al. Marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: A comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. Atherosclerosis. 2007;194: e52-e56.

12. Hernández P, Hartaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Esp Invest Quirur.* 2007;10(4):204-11.
13. Artaza H, García S, Hernández P, Fernández N, González AI, González T, et al. Implante de plaquetas en pacientes con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, estadio IIb [resúmenes de la Jornada Científica conjunta del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y el Hospital General Docente "Enrique Cabrera"]. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2011;27(4). Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_4_11/hie11411.htm
14. García S, Artaza H, Hernández P, Blanco A, Goicoechea P, Atencio E, et al. Implante intralesional de plaquetas en el pie diabético isquémico [resúmenes de la Jornada Científica conjunta del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y el Hospital General Docente "Enrique Cabrera"]. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(4). Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_4_11/hie11411.htm
15. Hernández-Ramírez P, Dorticós-Balea E, Hernández-Padrón C, Cortina-Rosales L, Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, et al. Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2005;21(1). Acceso: 2 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000100007&lng=es
16. Hernández-Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(3):298-303. Acceso: 2 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300014&lng=es
17. León-Amado L, Díaz-Díaz AJ. La medicina regenerativa en Cuba. Una revolución que partió del occidente. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(3):213-7. Acceso: 6 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300001&lng=es
18. Cruz-Tamayo F. ¡Que no se detenga la ola Regenerativa! *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013;29(1):1-2. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08602892013000100001=es
19. Pol-Marrón N, Vargas-Machirán E, Hernández-Ramírez P, Bello R, Matamoros Martínez de Pinillos MA, Fernández-Boloña A, et al. Evaluación clínica y hemodinámica del autotrasplante de células madre intraarterial en la insuficiencia arterial crónica. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2011;12(1). Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol12_01_11/ang071111.htm
20. Blanco-Díaz AM. Autotrasplante de células mononucleares en pacientes diabéticos con lesiones en miembros inferiores [tesis]. La Habana: Centro de Investigaciones y Referencias de Aterosclerosis de la Habana (CIRAH) de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana; 2010.

21. Goicoechea-Díaz P, Hernández-Ramírez P, Artaza-Sanz H, Cortina-Rosales L, Marsán-Suárez V, Peña-Quían Y, et al. Cell therapy for the treatment of lower limb lymphedema. Case report. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2010;26(4):352-8. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000400011&lng=es
22. García-Pelegri S, Artaza-Sanz H, Hernández-Ramírez P, Blanco-Díaz AM, Goicoechea-Díaz P, Atencio-Sariol E, et al. Aplicación intralesional de plaquetas en pacientes con pie diabético isquémico. Estudio preliminar. *Intercambio Interamericano de Células Madre. IV Simposio Internacional de Medicina Regenerativa y Terapia Celular*, Octubre 13 al 15. La Habana: Palacio de Convenciones; 2016.
23. Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta CA, Arteaga-Báez JM, Díaz-Rodríguez DR, Concepción-León A, Ricardo-Sosa O, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2015;16(2):164-74. Acceso: 26 Sept 2015. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200005&lng=es
24. Cruz-Sánchez PM, Gámez-Pérez A, Pérez-Blanco M, Arteaga-Báez JM, López-González E, González-Cordero F, et al. Lisado plaquetario alogénico en la necrosis del colgajo. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014;30(3):288-93. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300012&lng=es
25. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Qiu LG, et al. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Thromb Haemost.* 2004;91:606-9.
26. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabet Care.* 2005;28:2155-60.
27. Lenk K, Adams V, Lurz P, Erbs S, Linke A, Gielen S, et al. Therapeutical potential of blood-derived progenitor cells in patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischaemia. *Eur Heart J.* 2005;26:1903-9.
28. Fam NP, Verma S, Kutryk K, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation.* 2003;108:2613-8.
29. Hughes GC, Annex BH. Angiogenic therapy for coronary artery and peripheral arterial disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:521-35.
30. Gu Y, Zhang J, Qi L. Comparative study on autologous implantation between bone marrow stem cell and peripheral blood stem cells for treatment of lower limb ischemia. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2007;21(7):675-8. En chino con resumen en inglés. Access: 2016 Jul 29. Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17694651>

31. Chochola M, Pytlík R, Kobylka P, Skalická L, Kideryová L, Beran S, et al. Autologous intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with critical leg ischemia. *Int Angiol.* 2008;27:281-90.
32. Bartsch T, Falke T, Brelum M, Zeus T, Kögler G, Wernet P, et al. Transplantation of autologous adult bone marrow stem cells in patients with severe peripheral arterial occlusion disease. *Med Klin.* 2006;101(Suppl 1):195-7.
33. Saito Y, Sasaki K, Katsuda Y, Murohara T, Takeshita Y, Okazaki T, et al. Effect of autologous bone-marrow cell transplantation on ischemic ulcer in patients with Buerger's disease. *Circ J.* 2007;71(8):1187-92.
34. Motukuru V, Suresh KR, Vivekanand V, Raj S, Girija KR. Therapeutic angiogenesis in Buerger's disease (thromboangiitis obliterans) patients with critical limb ischemia by autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells. *J Vasc Surg.* 2008;48(6 Suppl):53S-60S.
35. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):384-93.
36. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda V, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360:427-35.
37. Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):144-53.
38. Goicoechea P, Artaza HM, Blanco A, García S, Atencio E, Hernández P, et al. Implantación de células madre autólogas obtenidas de sangre periférica en pacientes con linfedema crónico de miembros Inferiores. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [resumen 3-3-12]. 2009;25. Acceso: 1 Mar 2010. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
39. Hou C, Wu X, Jin X. Autologous bone marrow stromal cells transplantation for the treatment of secondary arm lymphedema: A prospective controlled study in patients with breast cancer related lymphedema. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38:670-4.
40. Li Q, Wijesekera O, Salas SJ, Wang JY, Zhu M, Aprhys C, et al. Mesenchymal stem cells from human fat engineered to secrete BMP4 are nononcogenic, suppress brain cancer, and prolong survival. *Clin Cancer Res.* 2014;20(9):2375-87.
41. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Villaseñor CP. Platelets-rich plasma: a versatile tool for regenerative medicine? *Cir Cir.* 2013;81(1):74-82.
42. Rivas-Santiago B, Sada E, Hernández-Pando R, Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex.* 2006;48(1):62-71.

43. Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets*. 2016;14:1-10.
44. Kably IM, Ziga ED, Andreansky M. Intra-arterial platelet Infusion for intractable hemorrhage and refractory thrombocytopenia in children with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2226-8.
45. Arcuri A, Rosell S, Calvagno M, Carras P, Sáenz M, Marconi K, et al. Aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo en la curación de heridas en el pie diabético; presentación en poster en el congreso de la Asociación Argentina de Hemoterapia e Inmunohematología (AAHI);. Experiencia en Hospital Público. 2013. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: <http://www.aahi.org.ar/PostersCongreso2013/G-2.pdf>
46. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta C de los A, Saavedra-Martínez N, González-Cordero F, Sanabria-Negrín JG, et al. Aplicación local de lisado plaquetario en úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012;28(4):374-84. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000400006&lng=es
47. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta CA, López-González E, González-Cordero F, Rodríguez-Rodríguez EE. Ventajas de las plaquetas alogénicas conservadas en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;29(1):104-7. Acceso: 29 Jul 2016. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100012&lng=es

Recibido: 20 de julio de 2016.
Aceptado: 3 de agosto de 2016

Porfirio Hernández Ramírez. Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). La Habana, Cuba.
Correo electrónico: phernandez@hemato.sld.cu