

## **Caracterización de los pacientes con enfermedad arterial periférica, tratados con células mononucleares autólogas**

Characterization of patients with peripheral arterial disease treated with autologous mononuclear cells

Teresita Regina Feito Castex<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4570-6758>

Manuel Antonio Arce González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8710-4045>

Pedro Didier Medina LLamosa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3426-252X>

María de Jesús Bustillo Santandreu<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2846-7599>

Felicia Vegoña García Seco<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1591-9715>

Conrado Perurena LLamosa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9665-5065>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Unidad de Investigaciones Biomédicas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [teresitafc@infomed.sld.cu](mailto:teresitafc@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores se asocia con un alto índice de amputaciones y riesgo de muerte. Al respecto, la medicina regenerativa ha mostrado resultados satisfactorios.

**Objetivo:** Caracterizar a los pacientes con enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores, tratados con células mononucleares autólogas.

**Métodos:** Se realizó una investigación longitudinal prospectiva en el Hospital Universitario “Arnaldo Milián Castro”, durante el período desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017. De una población de 61 pacientes se seleccionó una muestra de 52 de forma intencional por criterios.

**Resultados:** La edad promedio resultó de  $66,9 \pm 8,2$  años y el 69,2 % representó al sexo masculino. Los principales factores de riesgo vascular fueron el tabaquismo, la hipercolesteronemia y la hipertensión arterial. El nivel de oclusión mostró predominio fémoro poplíteo y el tractus de salida malo constituyó la principal causa de no

revascularización. La viabilidad celular fue elevada y se logró cambio significativo en los estadios de Fontaine. El inicio de la mejoría clínica ocurrió entre el primer y el segundo mes en la mayoría de los casos. En una parte de los pacientes se abrieron posibilidades posquirúrgicas y se obtuvo muy buena reperusión tisular.

**Conclusiones:** El implante de células mononucleares autólogas en pacientes con enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores constituye una nueva estrategia de angiogénesis terapéutica muy útil y efectiva, que abre nuevas perspectivas de tratamiento.

**Palabras clave:** enfermedad arterial periférica; células mononucleares autólogas; amputación.

## ABSTRACT

**Introduction:** Low limbs' arterial occlusive disease is associated with a high rate of amputations and risk of death. Regarding that, regenerative medicine has proven satisfactory results.

**Objective:** To characterize patients with peripheral arterial disease in the low limbs which have been treated with autologous mononuclear cells.

**Methods:** It was carried out a prospective longitudinal research in "Arnaldo Milián Castro" Hospital in the period from January, 2015 to December, 2017. From a population of 61 patients, it was intentionally selected by criteria a sample of 52 individuals.

**Results:** The average age was  $66,9 \pm 8,2$  and 69,2% were men. The main vascular risk factors were smoking habit, hypercholesterolemia and arterial hypertension. The level of occlusion showed predominance of femoro-popliteal and the bad output tractus was the main cause of non-revascularization. Cell viability was high and it was achieved a significant change in Fontaine stages. The beginning of a clinical improvement happened between the first and the second month in most of the cases. In some patients were open post-surgical possibilities and it was obtained great tisular reperfusion.

**Conclusions:** The implant of autologous mononuclear cells in patients with peripheral arterial disease of low limbs represents a useful and effective new strategy of therapeutic angiogenesis which opens new treatment perspectives.

**Keywords:** Peripheral arterial disease; autologous mononuclear cells; amputation.

Recibido: 30/09/2019

Aceptado: 08/06/2020

## Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) resulta un síndrome común que afecta a un porcentaje alto de la población adulta mundial. La definición de enfermedad arterial oclusiva de miembros inferiores se refiere a cualquier lesión oclusiva o estenosante, que genere o no una reducción en el flujo sanguíneo a dichas extremidades. La causa principal es la arteriosclerosis obliterante, concebida como el conjunto de trastornos circulatorios que produce en los miembros la obliteración crónica progresiva de sus arterias, por la localización en ellas de los procesos arterioescleróticos, que afectan las arterias de mediano y gran calibre, las cuales irrigan las extremidades inferiores de la misma forma que lo hacen en otros lechos vasculares.<sup>(1,2)</sup> Su incidencia anual aumenta con la edad y como respuesta a la presencia de otros factores de riesgo para aterosclerosis como el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la hiperhomocisteinemia, que aumentan el riesgo de desarrollar EAP.<sup>(3,4)</sup> La historia natural de esta enfermedad demuestra que, en la mayoría de los pacientes (70 %-80 %), los síntomas se agudizan alrededor de los cinco años de haberse iniciado, del 10 % al 20 % la claudicación empeora, y solamente entre un 1 %-2 % se desarrolla isquemia crítica de los miembros inferiores.<sup>(1,2,3)</sup>

Se conoce que la capacidad del organismo para el desarrollo espontáneo de circulación colateral es un factor de gran importancia como respuesta positiva ante una enfermedad vaso-oclusiva y que determina la severidad de la isquemia residual en los tejidos. La neovascularización de los músculos isquémicos puede resultar suficiente para preservar la integridad, la función o ambas características de los tejidos; por tanto, ha sido la base para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.<sup>(5)</sup>

La cirugía revascularizadora constituye la opción ideal, pero no todos tienen criterios para esta o fracasa. Un proceder alternativo introducido recientemente es el suministro de células que pueden influir en la liberación de factores de crecimiento o bien actuar directamente en el mecanismo angiogénico.

En los últimos años, la medicina regenerativa se ha establecido como una alternativa para la reparación de tejidos y órganos afectados por distintas enfermedades. En este

campo se han producido avances muy vinculados con los nuevos conocimientos sobre la biología y las potencialidades de las células madre, embrionarias o adultas, y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos. En sentido general, esta rama médica se sustenta en mecanismos usados por el organismo para reemplazar las células dañadas por otras sanas en determinados tejidos.<sup>(6)</sup>

Los ensayos clínicos pioneros en este campo, así como otros en los que se ha incursionado, han mostrado la efectividad del trasplante autólogo de células mononucleares de la médula ósea en los miembros isquémicos de pacientes con arteriosclerosis obliterante o tromboangiitis obliterante, por lo que se considera que esta nueva estrategia de angiogénesis terapéutica resulta muy útil y efectiva en estas enfermedades.<sup>(7,8)</sup>

Constituyó objetivo de esta investigación caracterizar a los pacientes con enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores, tratados con células mononucleares autólogas.

## Métodos

Se realizó una investigación descriptiva-prospectiva y longitudinal en una muestra de 52 pacientes con EAP de los miembros inferiores, ingresados en el servicio de angiología y cirugía vascular del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, durante el período desde enero de 2015 hasta diciembre de 2017 y tratados con implantes de células mononucleares.

La muestra fue seleccionada a través de un muestreo no probabilístico e intencional, según los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes sin criterio de cirugía de revascularización:
  - Pacientes que se encontraban en estadio II b-IV, según la clasificación de Fontaine.
  - Cuando presentaron tracto, flujo y corriente de entrada o de salida malos.
  - Cuando hemodinámicamente el signo de Boer se encontraba por debajo de 0,3.
  - Cuando radiológicamente no presentaron vasos distales o la arteria poplítea se encontraba sin colaterales (poplítea ciega).

- Pacientes en los que falló la cirugía de revascularización.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con enfermedades oncoproliferativas que contraindicaran su uso; enfermedades crónicas descompensadas (insuficiencia cardíaca o renal, y diabetes mellitus con valores de glucemia mayores o iguales a 12mmol/L: descompensada); evidencia de infección que contraindicase alguna de las etapas requeridas para la implantación de las células de sangre periférica y contraindicaciones anestésicas.

Se utilizó como criterios de salida que los pacientes decidieran abandonar el tratamiento o que fallecieran durante este.

### **Método de obtención y aislamiento de las células mononucleares**

Para la movilización de las células mononucleares de sangre periférica (CMN-SP), los pacientes recibieron un tratamiento previo con 10 µg/kg de peso corporal de Hebervital (factor estimulador de colonias granulocíticas). La administración se realizó por vía subcutánea cada 12 horas hasta alcanzar un total de cuatro dosis. Entre 2 y 3 horas después de la administración de la última dosis del Hebervital, y previo a que el paciente autodonara la sangre, se hizo un conteo de leucocitos para confirmar que este valor fuera superior a las 20 células x 10<sup>9</sup>/L. Se procedió a la extracción de 200 mL de sangre total, en dependencia de las condiciones clínicas de cada paciente.

A la sangre extraída se le adicionó una solución al 6 % de Hidroxi-Etil-Almidón (HES) en una proporción 1:6 con la sangre total. Las células mononucleares se aislaron mediante un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque, con el empleo de un método manual. Antes de utilizarse la solución, se le realizaron las siguientes determinaciones:

- recuento celular, mediante el uso de un contador automático de células sanguíneas (SEAC, Genius, Italia);
- análisis de las células CD34+ por el procedimiento inmuno-citoquímico con el uso de anticuerpo CD34 comercial de la firma Serotec, Ltd, Reino Unido;
- prueba de viabilidad, mediante exclusión del Azul Tripán; y
- estudio microbiológico. El concentrado celular obtenido se homogenizó y su volumen total se ajustó con parte del plasma del paciente. En estas condiciones fue almacenado entre 2 °C y 6 °C por un período no mayor de 6 horas.

A todos los pacientes se les explicó, con un lenguaje claro y comprensible, el pronóstico de su enfermedad, al tener en cuenta la etapa en que se encontraban, las características del tratamiento y la experiencia acumulada con su uso. Además, se les aclaró que esta alternativa de tratamiento no presentaba ningún tipo de riesgo, ya que se iban a utilizar las células obtenidas de su propia sangre, lo que equivalía a un trasplante totalmente histocompatible. También se les informó que el estudio había sido aprobado por las comisiones científicas y los comités de la ética para la investigación de las instituciones participantes. Finalmente, todos dieron su consentimiento para el implante.

### Procedimiento de implante de células mononucleares

Previa anestesia general endovenosa se procedió a administrar 0,5 cc de suero autólogo en cada punto de inyección, según el mapa de implante.

Se extrajo de las historias clínicas los siguientes datos: edad, sexo, factores de riesgo, estadios de Fontaine e índices de presiones tobillo-brazo (ITB).

Se conformó una base de datos con los resultados de las variables, los cuales se procesaron estadísticamente. Se calculó el promedio para las variables cuantitativas y los porcentajes para las variables cualitativas. Se realizó prueba de comparación de medias (estadístico t de Student) y prueba de independencia entre variables cualitativas (estadístico chi cuadrado). Se tomó la decisión estadística en función de la significación del estadígrafo. Se aceptó la diferencia significativa entre las medias cuando  $p < 0,05$ .

## Resultados

Las edades predominantes estuvieron entre 60 y 69 años, en las que se encontraron 21 casos (40,4 %). La edad media del grupo fue de  $66,9 \pm 8,2$  años (Tabla 1).

**Tabla 1** - Distribución de los pacientes según grupo de edades y sexo

Grupo de edades (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
50 a 59	2	3,8	9	17,3	11	21,2
60 a 69	7	13,5	14	26,9	21	40,4
70 a 79	5	9,6	12	23,1	17	32,7
80 y más	2	3,9	1	1,9	3	5,8

Total	16	30,8	36	69,2	52	100
Promedio de edad	68,9 ± 8,9		66,1 ± 7,9*		66,9 ± 8,2	
Razón masculino/femenino = 2,26:1						

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra. \*femenino vs. masculino,  $p = 0,258$ .

*Fuente:* Historias clínicas.

De acuerdo con el sexo, 36 pacientes pertenecieron al masculino, lo que constituyó el 69,2 % del grupo estudiado; mientras que al femenino correspondieron 16 casos para un 30,9 %.

No existieron diferencias significativas en la edad promedio del sexo masculino (66,1 ± 7,9 años) y el femenino (68,9 ± 8,9 años), lo que se corroboró con la significación de la prueba de comparación de medias ( $p = 0,258$ ).

Los factores de riesgo para la enfermedad vascular periférica fueron el tabaquismo, la hiperlipidemia, y la hipertensión arterial. En menor proporción estuvieron presentes la hiperuricemia, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la obesidad y la enfermedad cerebrovascular (Tabla 2).

**Tabla 2** - Distribución de pacientes según factores de riesgo para la enfermedad arterial periférica

Factores de riesgo vascular	n	%
Tabaquismo	49	94,2
Hiperlipidemia	40	76,9
Hipertensión arterial	38	73,1
Hiperuricemia	7	13,5
Diabetes mellitus	6	11,5
Cardiopatía isquémica	6	11,5
Obesidad	3	5,8
Enfermedad cerebrovascular	2	3,9

*Nota:* Los porcentos se calcularon sobre el total de la muestra.

*Fuente:* Historias clínicas.

En la mayoría de los pacientes no fue posible una revascularización por un tractus de salida malo; y en otros, por patologías asociadas que contraindicaban el proceder, el fracaso de este o la negativa del paciente (Tabla 3).

**Tabla 3** - Pacientes con enfermedad arterial periférica, según causa de no revascularización

Causa de no revascularización	n	%
Tractus de salida malo	40	76,9
Patologías asociadas	7	13,5
Fracaso quirúrgico	3	5,8
Negativa al proceder	2	3,9
Total	52	100

Fuente: Historias clínicas.

A los 6 meses del implante de células mononucleares, la mayor parte de los pacientes se encontraban en los estadios II a y II b; además, ya 5 pacientes no claudican. De los 17 pacientes en estadio III, 7 pasaron al estadio II b y de los 9 en estadio IV, 3 fueron amputados antes de los 6 meses. Resultó significativo el cambio hacia los estadios de Fontaine por debajo del grado II b a los 6 meses del implante de células mononucleares ( $p = 0$ ).

Al año del implante de células mononucleares predominaron los pacientes en estadio II a y II b, y 6 pacientes no claudicaban; aunque existió mejoría con respecto a los 6 meses, que no fue significativa estadísticamente ( $p = 0,6872$ ) (Tabla 4).

**Tabla 4** - Estadios de Fontaine pre- y posimplante

Estadios de Fontaine	Antes		A los 6 meses		Al año	
	n	%	n	%	n	%
No claudica	0	0	5	10,2	6	13,3
II a	0	0	14	28,6	16	35,6
II b	26	50	14	28,6	12	26,7
III	17	32,7	10	20,4	9	20
IV	9	17,3	6	12,2	2	4,4
Total	52	100	49*	100*	45**	100

Nota: \*Tres pacientes fueron amputados antes de los seis meses; \*\*Pacientes implantados en 2015 y 2016. Chi cuadrado = 24,9477;  $p = 0,0000$  (6 meses) y chi cuadrado = 2,2646;  $p = 0,6872$  (al año)

Fuente: Historias clínicas.

La reperusión tisular posimplante (Fig.) fue muy buena en 14 casos, que constituyeron un 26,92 %; buena en 7 pacientes, para un 13,5 %; y mala en 2, para un 5,8 %. La terapia génica permitió que pacientes con mal tractus de salida desarrollaran circulación colateral, lo que abrió nuevas posibilidades quirúrgicas posimplante. En nuestro estudio se realizaron 23 AngioTAC posteriores al año del implante, con lo que se demostró que

10 pacientes (19,2 %) mejoraron su tractus de salida con nuevas perspectivas en el tratamiento quirúrgico.

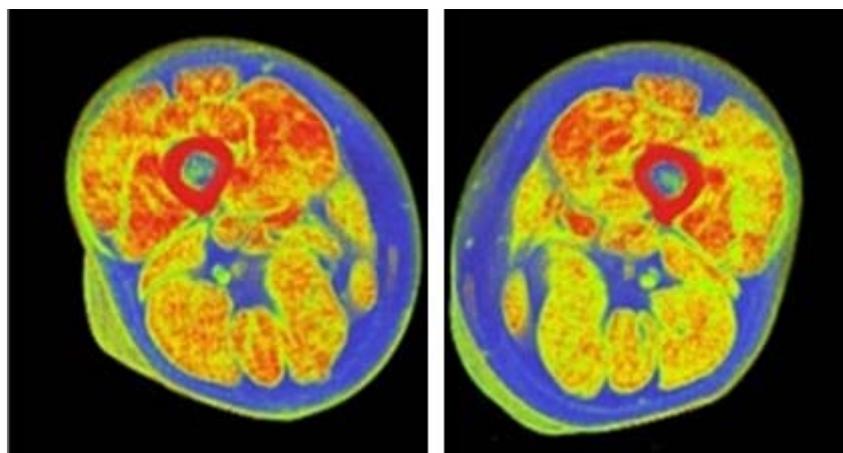


Fig. - Estudio de la reperfusion tisular al año del implante.

## Discusión

La EAP comprende un conjunto de manifestaciones resultantes de la disminución parcial y progresiva del aporte sanguíneo arterial a una extremidad. Se ha evidenciado que afecta del 12 % al 17 % de la población mayor de 50 años, es 4 veces más frecuente en el varón y se presenta unos 10 años más tarde en la mujer.<sup>(9)</sup>

En el presente estudio se encontraron los pacientes con una edad promedio alrededor de los 66,9 años; aunque las mujeres tuvieron una edad promedio mayor de 68,9 años, no se consideró significativa esta diferencia. En cuanto al sexo los masculinos duplicaron los casos respecto a los femeninos.

*Blanco* y otros,<sup>(10)</sup> en un estudio prospectivo donde se incluyeron 45 pacientes con enfermedad arterial periférica, hallaron una edad media de 68 años y una razón masculino/femenino de 3:1.

Por su parte, *García* y otros,<sup>(11)</sup> al encuestar a pacientes con la enfermedad, evidenciaron una edad media de  $72 \pm 13$  años, con una correspondencia de un 79 % al sexo masculino.

*Bravo* y otros<sup>(12)</sup> refirieron que la EAP se presentaba asociada a otras como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, isquemia cerebro vascular, dislipidemias y diabetes, como factor de riesgo más importante, según la dispensarización de enfermedades no transmisibles en La Habana.

Mientras, *De la Torre* y otros<sup>(13)</sup> determinaron la prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores a su llegada a una Unidad de Cirugía Vascular. La prevalencia de tabaquismo activo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia referida fue de 45 %, 59,4 %, 35,6 % y 35,6 %, respectivamente; además, encontraron un mal control glucémico (HbA1c  $\geq$  7 %) en el 60 % de los diabéticos.

*Blanco* y otros<sup>(10)</sup> determinaron en pacientes con EAP estudiados con eco-Doppler, un 30 % diabéticos, 37 % dislipémicos, 58 % hipertensos y 27 % cardiópatas.

*Criqui* y *Aboyans*<sup>(14)</sup> refieren un incremento de enfermedades vasculares periféricas a partir de los 50 años y entre los factores de riesgo más frecuentes: obesidad (48,5 %), hipertensión arterial (37,5 %), y tabaquismo (33,5 %) e hiperlipemia (26,5 %), con un 41,5 % de personas con más de tres factores que actúan de forma sinérgica.

Las causas de no revascularización en los pacientes incluidos en el estudio fueron, principalmente, la presencia de un tractus de salida malo en el 76,9 % y la presencia de patologías asociadas en el 13,5 %, entre estas una de las más importantes resultó la presencia de diabetes mellitus descrita en el 11,5 % de los pacientes. Al respecto, se muestra coincidencia con otros resultados publicados.<sup>(15,16)</sup>

Al aplicar la tecnología de extracción de las células madre en la mayor parte de los pacientes, se obtuvo una viabilidad celular en el momento del implante por encima del 90 %, específicamente por encima del 95 % en el 63,5 % de los casos. Esto habla a favor del método de movilización de las células mononucleares de sangre periférica con respecto a la sedimentación, en la que se describe una viabilidad del 80 % al 82 %. Otra ventaja fue la cantidad de sangre que se requirió, la que resultó menor (250 mL) en el primero y aproximadamente de 500 mL en el segundo. En todos los casos, los cultivos microbiológicos y la tinción de Gram se mostraron negativos.

Se coincide con el resultado de *Hernández* y otros,<sup>(17)</sup> quienes al estudiar el impacto de la medicina regenerativa en las enfermedades angiológicas en Cuba en el período 2004-2015, mostraron como resultado que la viabilidad celular de los concentrados obtenidos resultó en todos los casos mayor que 95 %.

Otro reporte de *Cortina* y otros<sup>(18)</sup> expresan que la viabilidad celular en los concentrados se mantuvo en un rango entre un 95 % y 99 %.

Con respecto a los estadios de Fontaine en el estudio realizado, antes del implante de células mononucleares, el 50 % se encontraba en estadio II b y el 50 % restante en los estadios III y IV; y mejorando de forma significativa después del tratamiento, en el que

la mayor parte de los pacientes se hallaban en estadio de claudicación con un 57,1 %, y un 10,2 % no claudica a los 6 meses. Al año del implante se incrementaban los pacientes en estadio de claudicación abierta en un 35,6 % y el 13,3 % no claudica, por lo que disminuyó, a su vez, el dolor de reposo a un 20 %.

*Artaza y otros*<sup>(19)</sup> mostraron los resultados del tratamiento en 398 pacientes con EAP claudicantes en estadio II b de la clasificación de Fontaine, donde existió una mejoría evidente a los 8 meses de tratamiento, con un incremento notablemente de la distancia de claudicación, que llegó a alcanzar, como promedio, más de 1000 metros, lo cual se correspondió con el aumento en los índices de presiones, tanto del miembro tratado como del miembro contra-lateral no tratado.

*Hernández y otros*,<sup>(17)</sup> al hablar de la experiencia cubana, explica que se trataron 529 pacientes con células mononucleares de sangre periférica, que se implantaron 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 ITB.

Un estudio en Pinar del Río registró resultados similares con una correlación evidente entre la mejoría clínica y el incremento de los valores del ITB (85 %). Se evitó amputación en el 68 %; el 82,5 % de los no amputados presentó mejoría del dolor y este desapareció en el 75 %. Al mes del implante mejoraron la distancia sin claudicación y las lesiones isquémicas.<sup>(20)</sup>

*Artaza y otros*<sup>(19)</sup> informaron en su estudio una mejoría de la distancia de marcha sin claudicación. La mediana de la distancia de claudicación basal fue de 60 metros, mientras que a los 6 meses alcanzó 1000 metros, con un 100 % de efectividad. El inicio de la mejoría clínica en el presente estudio se obtuvo en la mayoría de los pacientes antes de los 2 meses, y un 38,5 % al mes de la implantación. De forma general, solo en 2 pacientes no se alcanzó mejoría, dado que hasta los 3 meses posteriores al tratamiento el 96,2 % de los pacientes había mejorado.

Del total de 52 pacientes estudiados, 23 fueron evaluados con AngioTAC, el resto presentaban menos de 1 año de revascularizados. De los 23 pacientes evaluados se determinó que en 10 de estos el tracto de salida ya era suficiente a los 6 meses, por lo que se les abrieron posibilidades posquirúrgicas. Se determinó que la reperusión tisular fue muy buena en 14 pacientes y buena en 7; solo en 2 casos la reperusión resultó mala. *León y Díaz*<sup>(21)</sup> afirmaron que el empleo de la terapia celular en las enfermedades vasculares periféricas había tenido un gran impacto social, ya que un gran número de

enfermos, sin otras opciones terapéuticas, se habían beneficiado con la elevación de su calidad de vida.

En los pacientes estudiados, la amputación solo fue necesaria en 3 pacientes, que constituyeron el 5,8 %, lo que habla a favor del buen resultado del aislamiento celular con el método del Ficol en la angiogénesis de los pacientes con EAP.

También *Bencomo*,<sup>(22)</sup> al exponer los resultados de la terapia celular regenerativa en el país, informó que en los pacientes con enfermedad arterial crónica se evitó la amputación mayor en el 72 % de los que presentaban criterio para ser tratados con terapia celular regenerativa y solo en algunos casos se requirió una amputación menor.

Al respecto, *Hernández*<sup>(23,24,25)</sup> documenta la utilidad de la terapia celular regenerativa para la inducción de la angiogénesis y el tratamiento de las enfermedades de las arterias periféricas y coronarias. Esta se considera 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.

*Hernández y otros*,<sup>(17)</sup> al exponer el impacto de la medicina regenerativa en la angiología, desde la experiencia cubana, afirma que 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. Tomando en cuenta varios estudios realizados en el país, afirma que están en correspondencia con los obtenidos por otros autores internacionales, a pesar de que en otros contextos se emplean en ocasiones procedimientos más complejos y costosos.

Se concluye que el implante de células mononucleares autólogas en pacientes con enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores constituye una nueva estrategia de angiogénesis terapéutica muy útil y efectiva, que abre nuevas perspectivas de tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. García R, Martínez S, Hernández N, Muñoz A, Bretón G, Garrido R, *et al.* Guía de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades inferiores. Colombia: Asociación colombiana de angiología y cirugía vascular; 2009 [acceso 10/12/2017]. Disponible en:

<https://asovascular.com/images/asovascular/guias/GUIA-ARTERIAL-OCCLUSIVA-CRONICA-DE-LAS-EXT-INFERIORES.pdf>

2. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores. Guía de práctica clínica, actualización; 2017 [acceso 14/02/2018]. Disponible en:

<https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/007GER.pdf>

3. Gutiérrez-Carreño AR, Sánchez-Fabela C, Lizola-Margolis R, Sigler-Morales L, Mendieta-Hernández M. Insuficiencia arterial de las extremidades. Rev Mex Angiol. 2014 Oct-Dic [acceso 22/11/2017];42(4):170-9. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2014/an144d.pdf>

4. Fowkes FG, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, Dermott MM, Norman PE, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. Lancet. 2013 Jan [acceso 22/11/2019];382:1329-40. Disponible en:

<https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/comparison-of-global-estimates-of-prevalence-and-risk-factors-for>

5. Serrano Hernando JF, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: Aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Rev Esp Cardiol. 2007 [acceso 14/02/2018];60:969-82. Disponible en:

<https://www.revespcardiol.org/es-enfermedad-arterial-periferica-aspectos-fisiopatologicos-articulo-13109651>

6. Samura M, Hosoyama T, Takeuchi Y, Ueno K, Morikage N, Hamano K. Therapeutic strategies for cell-based neovascularization in critical limb ischemia. J Transl Med. 2017 [acceso 14/02/2018];15:49-51. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324309/>

7. Gamaliel Benítez A. Medicina regenerativa y terapia celular. Rev Mex Med Tran. 2011 May-Ago [acceso 11/04/2017];4(2):70-7. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2011/mt112g.pdf>

8. Han KH, Kim AK, Kim DI. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells for treating ischemic limb diseases. Int J Stem Cells. 2016 Nov [acceso 14/02/2018];9(2):163-8. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155711/>

9. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, *et al.* Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national

population. J Vasc Surg. 2014 [acceso 11/04/2018];60:686-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521414007095>

10. Blanco Alonso MJ, González Fueyo R, Peña Cortés G, Alonso Argueso N, Sanz Pastor F, Vaquero Morillo. ¿Es útil el eco-Doppler portátil en el diagnóstico de enfermedad arterial periférica? Estudio de validación. Angiología. 2012 Sept-Oct [acceso 02/01/2017];64(5):193-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003317012000909>

11. García Martínez R, Fernández Samos Gutiérrez A, García Gallego A, Pelaz García M, Sierra Vega A. Diseño, validación y aplicación clínica de un cuestionario de conocimiento (ConocEAP) de los pacientes con enfermedad arterial periférica. Angiol. 2017 Ene-Feb [acceso 14/02/2018];69(1):4-11. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-diseno-validacion-aplicacion-clinica-un-S0003317016301110>

12. Bravo Ruiz M, Vega de Céniga M, Izagirre Loroño C, Casco Aguilar C, Estallo Laliena L, Barba Vélez Á. Factores de riesgo cardiovascular en isquemia crónica de extremidades inferiores: importancia de la intervención del cirujano vascular. Angiol. 2010 Ene-Feb [acceso 14/02/2018];62(1):3-8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-angiologia-294-articulo-factores-riesgo-cardiovascular-isquemia-cronica-S0003317010700031>

13. De la Torre Puente C, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y, Almeida Hernández L, Martínez Góngora I. Enfermedades vasculares periféricas y niveles de calidad de vida en el municipio Diez de Octubre. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2017 Jun [acceso 14/02/2018];18(1):55-70. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372017000100006](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100006)

14. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circ Res. 2015 [acceso 02/02/2017];116(9):1509-26. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circresaha.116.303849>

15. López Monterubio AR, Flores Escartín MH, Trujillo Acocer JC, Serrano Lozano JA. Valoración de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia arterial crónica sometidos a procedimientos de revascularización en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”. ISSSTE. Rev Mex Angiol. 2014 [acceso 02/01/2017];42(2):56-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50949>

16. Park A, Barrera-Ramírez J, Ranasinghe I, Pílon S, Sy R, Fergusson D, *et al.* Use of statins to augment progenitor cell function in preclinical and clinical studies of regenerative therapy: a systematic review. *Stem Cell Rev.* 2016 Jun [acceso 14/02/2018];12(3):327-39. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/294289272\\_Use\\_of\\_Statins\\_to\\_Augment\\_Progenitor\\_Cell\\_Function\\_in\\_Preclinical\\_and\\_Clinical\\_Studies\\_of\\_Regenerative\\_Therapy\\_a\\_Systematic\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/294289272_Use_of_Statins_to_Augment_Progenitor_Cell_Function_in_Preclinical_and_Clinical_Studies_of_Regenerative_Therapy_a_Systematic_Review)
17. Hernández Ramírez P, Artaza Sánchez H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, *et al.* Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017 Jun [acceso 14/02/2018];18(1):3-18. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372017000100002](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100002)
18. Cortina Rosales L, Hernández Ramírez P, López De Roux MR, Artaza Sanz HM, Dorticós Balea E, Macías Abraham C, *et al.* Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: Método simplificado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2008 Dic [acceso 14/02/2018];24(3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v24n3/hih04308.pdf>
19. 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. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 [acceso 20/05/2017];27(4). Disponible en: <https://www.reiq.es/numeros-revistas-hanckJAsdi86/REIQ%2010.4.2007.pdf>
20. Cruz-Tamayo F. ¡Que no se detenga la ola Regenerativa! *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013 [acceso 29/07/2017];29(1):1-2. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000100001](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100001)
21. León-Amado L, Díaz-Díaz AJ. La medicina regenerativa en Cuba. Una revolución que partió del occidente. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013 [acceso 06/07/2017];29(3):213-7. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000300001](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300001)
22. Bencomo Hernández AA. A propósito del primer año del Centro de Ingeniería Celular y Trasplante de Órganos y Tejidos (CICEL). *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2014 Sep [acceso 14/02/2018];30(3):192-5. Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892014000300001](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300001)

23. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009 [acceso 16/02/2017];25(1). Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100002](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002)
24. Hernández Ramírez, P. Medicina regenerativa II: Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006 Ene-Abr [acceso 11/04/2017];22(1). Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000100002](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002)
25. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013 [acceso 11/04/2017];29(3). Disponible en: [https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000300011](https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300011)

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **Contribución de los autores**

*Teresita Regina Feito Castex:* Proyecto y diseño de la investigación, jefa del proyecto, confección del trabajo y aprobación de su versión final.

*Manuel Antonio Arce González:* Procesamiento de la sangre para la obtención de las células mononucleares que fueron implantadas, selección de la muestra, diseño del estudio y aprobación de la versión final del artículo.

*Pedro Didier Medina LLamosa:* Selección de la muestra del estudio, elaboración y aprobación de la versión final del artículo.

*María de Jesús Bustillo Santandreu:* Análisis e interpretación de los datos, y aprobación de la versión final del artículo.

*Felicia Vegoña García Seco:* Interpretación de los datos, procesamiento estadístico y aprobación de la versión final del artículo.

*Conrado Perurena LLamosa:* Recogida e interpretación de los datos, apoyo a la implantación de las células y aprobación de la versión final del artículo.