

Aplicaciones de las células madre en la angiología cubana**Applications of stem cells in Cuban angiology**Lázaro Roque Pérez¹, Yaisel Alfonso Alfonso², Claribel Plaín Pazos³

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Filial de Ciencias Médicas “Lidia Doce Sánchez”. Cuba. lazarorp@undoedu.vcl.sld.cu

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Filial de Ciencias Médicas “Lidia Doce Sánchez”. Villa Clara. Cuba. yaisel@undoedu.vcl.sld.cu

³Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Filial de Ciencias Médicas “Lidia Doce Sánchez”. Villa Clara. Cuba. claribelpp@infomed.sld.cu

Recibido: 4 de febrero de 2018**Aceptado:** 21 de agosto de 2018**Publicado:** 17 de septiembre de 2018

Citar como: Roque Pérez L, Alfonso Alfonso Y, Plaín Pazos C. Aplicaciones de las células madre en la angiología cubana. Revista Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2018 [citado: fecha de acceso]; 14(3): 276-288. Disponible en: <http://galeno.pri.sld.cu/index.php/galeno/article/view/505>

RESUMEN

En los últimos años se ha producido un notable avance en la medicina regenerativa, novedosa terapia que se aplica en el tratamiento de un amplio grupo de enfermedades angiológicas. Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de describir la aplicación de las células madre en la angiología cubana, utilizándose 32 referencias de bases de datos como: LILACS, SciELO Regional, EBSCO y Dynamed. Las células madres tienen características y propiedades especiales que determinan su gran utilidad dentro de la angiología. Sus principales fuentes de obtención son la médula ósea y la sangre periférica. Las afecciones angiológicas tratadas en Cuba con células madre son la isquemia crítica de miembros inferiores, el linfedema, lesiones tróficas en miembros inferiores de diabéticos y el síndrome posflebítico, obteniéndose resultados superiores a las terapias convencionales.

DeCS: CÉLULAS MADRE; MEDICINA REGENERATIVA; TERAPÉUTICA; TRATAMIENTO BASADO EN TRASPLANTE DE CÉLULAS Y TEJIDOS.

ABSTRACT

In recent years a remarkable advance in regenerative medicine arises as a novel therapy that is applied to treat a large group of angiological diseases. A medical literature review was carried out aimed at describing the application of stem cells in Cuban Angiology specialty using 32 database references such as: LILACS, SciELO Regional, EBSCO and Dynamed. Stem cells have special characteristics and properties that determine a great effectiveness within Angiology. Its main sources of production are the bone marrow and peripheral blood. The angiological conditions treated in Cuba with stem cells are critical

ischemia of the lower limbs, lymphedema, trophic ulcers in the lower limbs of diabetics and the postphlebotic syndrome, obtaining better results with its application than with the conventional therapies.

DeCS: STEM CELLS; REGENERATIVE MEDICINE; THERAPEUTICS; CELL- AND TISSUE-BASED THERAPY.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un notable avance en la rama de la medicina denominada medicina regenerativa, cuyo objetivo es estimular o regenerar células, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal. La medicina regenerativa no se limita al empleo de las células madre, también incluye la aplicación terapéutica de diversos factores estimuladores y otros elementos solubles que intervienen en varios procesos biológicos, la terapia génica y la ingeniería de tejidos, tanto *in vitro* como *in vivo*. De todos estos procedimientos, sin lugar a duda, el que más ha avanzado, y en un corto tiempo, es el de las células madre. El tratamiento con estas células ha dado lugar a lo que se puede catalogar como terapia celular regenerativa⁽¹⁾, y constituye en la actualidad uno de los temas más innovadores de la medicina contemporánea.

La historia de las células madre comienza en el año de 1908, cuando el histólogo ruso Alexander Maximow propuso por primera vez utilizar el término de células madre tras haber descubierto que existían en el cuerpo humano algunas células capaces de generar células sanguíneas⁽²⁾.

Según Hernández Betancourt y colaboradores⁽³⁾, durante los años siguientes se desarrollaron numerosas investigaciones sobre medicina regenerativa, pero basadas en métodos empíricos, pues esta rama médica apenas nacía, motivo por el cual la mayoría fracasaron, pero sí fueron de mucha importancia pues legaron experiencias y permitieron que a partir del ensayo-error se realizaran descubrimientos que hoy conforman las bases teóricas de la medicina regenerativa, como el descubrimiento del sistema de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en 1958.

Por su parte, las investigaciones modernas sobre células madre tienen su comienzo en 1961, cuando James Till y Ernest McCullough definieron a las células madre hematopoyéticas (CMH) como células que tenían “habilidades de libre regeneración, así como diferenciación multilineal”⁽⁴⁾. No obstante, la existencia de células madres hematopoyéticas en la médula ósea no se logró comprobar hasta 1968, tras el primer trasplante alogénico de médula ósea humana evitando reacciones de rechazo letales.

En 1978 se descubre que las células madre en la sangre del cordón umbilical (SCU) humano son trasplantables⁽⁵⁾ y en 1985 se inician los primeros estudios para verificar la cantidad de CMH en la SCU, y ver si es una alternativa a la médula ósea⁽⁶⁾. Los resultados de estas investigaciones permitieron que en 1988 se utilizara exitosamente por primera vez el trasplante de SCU⁽⁷⁾.

En 1981, se descubren las células madre embrionarias^(8,9), y en el 2006 se generan las primeras células madre pluripotentes inducidas (CMPi) por reprogramación celular⁽¹⁰⁾.

Estos hallazgos produjeron un cambio radical en el horizonte de la medicina, ya que estas células tienen la capacidad de convertirse en cualquier tejido del organismo y por lo tanto, sus aplicaciones médicas potenciales son inmensas.

Todo lo anterior constituyen ejemplos que evidencian el trabajo a favor de uno de los mayores desafíos para la investigación biomédica del siglo XXI: desarrollar estrategias terapéuticas tendientes a reemplazar o reparar células y tejidos dañados que, a lo largo de la vida de un individuo, de manera natural o por enfermedad, sufren desgaste y/o degeneración que pueden comprometer a corto plazo la vida del paciente o llevarlo hacia condiciones de incapacidad grave⁽¹¹⁾.

En Cuba, con CMH se realizó el primer trasplante autólogo de células mononucleares (CMN) procedentes de la médula ósea en un paciente con isquemia crítica de un miembro inferior y que tenía indicación de una amputación mayor en el año 2004. Setenta y dos horas después de la implantación celular hubo una marcada mejoría que se incrementó progresivamente y se logró evitar la amputación mayor⁽¹²⁾.

Las enfermedades de las arterias, arteriolas y vasos capilares constituyen la séptima causa de muerte en todas las edades en Cuba, con tasas nacionales de 23,6 y 26,1 por cada 100 000 habitantes durante los años 2016 y 2017, respectivamente^(13,14). Precisamente, el desarrollo alcanzado en la terapia celular regenerativa ha permitido tratar dichas afecciones, a las que se suman otras como: periodontitis, lesiones óseas, articulares y procesos neurológicos⁽¹²⁾.

En el período 2008-2010, según encuestas recogidas, en los países europeos fueron tratados con terapia celular 3 452 pacientes; mientras que en Cuba, con un poco más de 11 millones de habitantes, en el período 2005-2010 se reportaron 2 088 pacientes tratados con terapia celular⁽¹⁵⁾. Al cierre del año 2017 el número de pacientes tratados con células madre en Cuba sumaban 11 298⁽¹⁶⁾. A inicios de 2016 más de 1 100 pacientes habían recibido los beneficios asociados a la medicina regenerativa en Villa Clara⁽¹⁷⁾; lo que constituye un reflejo del desarrollo progresivo alcanzando por el país en dicho tratamiento, y que puede situar a la isla junto a los países de avanzada en la aplicación de la terapia celular.

Específicamente en angiología resaltan los resultados en el tratamiento de pacientes con insuficiencia arterial grave de los miembros inferiores, evitándose la amputación mayor en un rango del 58 al 80 %. Asimismo, se reportan recuperaciones notables en alrededor del 85 % de las personas con insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores menos avanzada⁽¹⁶⁾.

Por tales motivos, la investigación se realizó con el objetivo de describir la aplicación de las células madre en la angiología cubana; motivados por los fascinantes resultados obtenidos mediante la terapia celular.

DESARROLLO

Características de las células madre

Una célula madre es aquella capaz de dividirse indefinidamente y diferenciarse en distintos tipos de células especializadas, no solo desde el punto de vista morfológico sino también funcionalmente⁽¹⁸⁾. Además, presentan capacidades para la implantación persistente en tejidos sanos y dañados⁽²⁾.

Según su estado evolutivo (o según su origen), las células madre pueden clasificarse en 2 tipos principales: las embrionarias y las adultas⁽¹⁾.

Las CME se obtienen de embriones sobrantes donados por parejas que se han sometido a programas de fecundación in vitro. Se aíslan de la masa interna del embrión en estado de blastocisto. Estas células

poseen dos propiedades excepcionales: una es su ilimitada capacidad de proliferación en cultivo, por lo que se dice que son virtualmente inmortales, y la otra es su pluripotencia, o sea, pueden originar cualquier célula del organismo adulto. Sin embargo, las propiedades de este tipo de células madre a la vez que las hacen excepcionales, las tornan polémicas, pues su pluripotencia las hace difíciles de controlar en el laboratorio, e incluso, tras su trasplante, lleva a que puedan inducir tumores⁽³⁾. Por otra parte, debido a su origen, su manipulación y destino han enfrentado una fuerte oposición en diferentes países, basada principalmente en aspectos éticos, religiosos y políticos⁽¹⁹⁾.

Las células madre adultas o posnatales proceden de un tejido diferenciado y pueden dar lugar a unos pocos tipos de células especializadas⁽³⁾. Es posible hallarlas en la sangre del cordón umbilical, la médula ósea, el tejido adiposo subcutáneo, el cartílago articular, la epidermis, el cerebro, la pulpa dental, el músculo esquelético (células satélites), el páncreas y el corazón⁽²⁰⁾. Poseen notables ventajas sobre las CME, pues su manejo resulta más simple, pueden ser autólogas y, por tanto, no ocasionan trastornos inmunológicos ni presentan limitaciones éticas o legales, así como tampoco se ha comprobado que produzcan cáncer⁽¹⁹⁾.

Otra clasificación que se aplica a las células madre se basa en su potencial y capacidad de diferenciación:

- Totipotenciales: únicamente el cigoto y las descendientes de las dos primeras divisiones son células totipotenciales, ya que tienen la capacidad de formar tanto el embrión como el trofoblasto de la placenta, incluso un individuo completo.
- Pluripotentes: a los cuatro días las células totipotenciales empiezan a diferenciarse, formando el blastocisto y la masa celular interna. Las células de la masa celular interna son consideradas pluripotenciales y pueden diferenciarse en las tres líneas germinales (endodermo, mesodermo y ectodermo), pero pierden la capacidad de formar la placenta.
- Multipotentes: son células capaces de producir un rango limitado de linajes de células diferenciadas de acuerdo a su localización; por ejemplo, las células madre del sistema nervioso central tienen el potencial de generar tres tipos celulares: neuronas, oligodendrocitos y astrocitos.
- Oligopotentes: al igual que las anteriores, tienen capacidad para desarrollar un conjunto de tipos de celulares, pero mucho más reducido.
- Unipotentes: son células capaces de generar un solo tipo de célula específica; por ejemplo, las células madre en la membrana basal de la epidermis interfolicular, que producen únicamente escamas queratinizadas⁽¹⁹⁾.

Las CMPi son células adultas que son reprogramadas para ser semejantes a CME. La capacidad de pluripotencialidad de estas ha provocado mucho entusiasmo en los últimos años por su amplio potencial clínico de aplicación en medicina regenerativa⁽²⁾. Un aspecto que es necesario definir, antes de poder aplicarlas en la clínica, es la capacidad oncogénica que tienen las CMPi, puesto que este es un riesgo en común con las CME⁽¹⁾, y por tanto, limitaría su potencialidad terapéutica.

La reprogramación de una célula somática diferenciada para convertirla en una célula pluripotente con características similares a las embrionarias, es un impacto en el campo de la biología celular que evita el problema ético de la utilización de embriones o de ovocitos humanos y permite desarrollar una fuente de células pluripotentes viables técnicamente y socialmente aceptables y que pueden usarse como modelo para ensayar la actividad y los efectos secundarios de nuevos fármacos. Por otra parte, se

han podido obtener CMPi derivadas de células adultas autólogas procedentes de un paciente con determinada enfermedad, lo que abre la posibilidad de su uso en estos casos sin los conflictos que ocasionan las células alogénicas, y facilitaría el desarrollo de la medicina personalizada⁽¹⁾.

Las células madre adultas pueden contribuir a la regeneración de tejidos mediante diferentes acciones:

- Diferenciación en células del tejido dañado (mediante transdiferenciación o fusión celular)⁽²⁾.
- Asentamiento en el tejido lesionado con emisión de señales que favorezcan el reclutamiento en ese sitio de otras CM que participen en la regeneración de los tejidos⁽²⁾.
- Liberación de moléculas solubles con efectos autocrinos/paracrinos⁽²⁾.
- Mantenimiento de su propia auto-renovación, proliferación y funciones, mediante la producción de más células madre semejantes a ella^(2,21).
- Efecto antiinflamatorio basado en sus actividades tróficas. Una vez que las células madre son administradas, secretan agentes inmunomoduladores que desactivan la vigilancia de las células T y los procesos inflamatorios crónicos⁽²⁾.
- Inhibición de la apoptosis⁽²⁾.
- Incremento de la vascularización del tejido dañado, ya que el suministro de células madre puede influir en la liberación de varios factores angiogénicos y citocinas, o bien aportar progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico^(2,22).
- Citoprotección y estimulación de las células sanas presentes en la región lesionada, incluyendo las que pueden estar en un estado quiescente o "dormidas" en un "área de penumbra"⁽²⁾.

Fuentes de las células madre empleadas para el trasplante

Entre las principales células madre con potencialidad terapéutica se han señalado las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de SCU, las adultas, principalmente las hematopoyéticas, las mesenquimales y, más recientemente, las CMPi. La experiencia acumulada con el uso de la célula madre hematopoyética y su mayor facilidad de obtención, comparada con la de otras células madre adultas identificadas, han hecho que las investigaciones y aplicaciones con este tipo celular hayan avanzado rápidamente⁽¹⁾.

La fuente más estudiada de células madre ha sido la médula ósea⁽²³⁾, de la que se conoce que contiene no solo CMH, sino también otros tipos de células. Entre estos se encuentran las células progenitoras endoteliales, procedentes del hemangioblasto embrionario, y las células madre mesenquimales⁽⁹⁾. Estas últimas han adquirido gran relevancia en los últimos años por sus potencialidades terapéuticas debido a su gran capacidad multipotencial y de modular reacciones inmunológicas en enfermedades autoinmunes⁽²⁴⁾. Recientemente se han descrito también células CXCR4+, CD34+, CD45⁻ con capacidad pluripotencial, llamadas células muy pequeñas similares a las embrionarias (VSEL-cells, del inglés very small embryonic-like cells).

En la sangre periférica (SP) se han encontrado poblaciones celulares similares a las de la médula ósea⁽²³⁾. En el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) se caracterizaron inmunofenotípicamente las CMN, tanto de médula ósea como de SP, que se estaban aplicando como terapia celular, y se observó una mayor población de células CD90+ en las CMN procedentes de sangre periférica, con una elevada expresión de las moléculas CD44 y CD62L, lo que indica mayor presencia de células madre mesenquimales. Los valores más elevados de células CD34+ en las células madre procedentes de sangre

periférica con baja expresión de las moléculas CD117- y DR-; sugieren la presencia de células madre hematopoyéticas, hemangioblastos y células progenitoras endoteliales movilizadas a la circulación periférica. Estos resultados apoyaron el criterio de que el uso de las CMN-SP en su conjunto incluye todas las subpoblaciones de células madre/progenitoras derivadas de la médula ósea, de cuya interrelación, balance, estrecha colaboración y coadministración puede depender una respuesta funcional más fisiológica e integral⁽²⁴⁾.

Este hecho y la experiencia acumulada durante 50 años en la obtención y procesamiento de progenitores hematopoyéticos han determinado que la médula ósea y la SP sean las fuentes más utilizadas para la obtención de células madre⁽²³⁾.

Métodos empleados para la obtención y separación de las células madre

La obtención de CMN de médula ósea se realiza mediante la extracción de la médula mientras los pacientes están bajo anestesia epidural. Se aspira 500-600 mL de médula ósea de las crestas ilíacas posteriores, que se depositan en bolsas plásticas que contienen CPD-adenina⁽²⁵⁾.

Las CMN de médula ósea se extraen con un equipo separador de células Fresenius AS 240 (Fresenius AG, Schweinfurt, Alemania) y se concentran usando su programa BMSC (método automatizado). También las células se aíslan mediante un gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque (método manual), según el proceder estandarizado que se emplea en el IHI⁽²⁵⁾, que tiene como objetivo disminuir el volumen del concentrado celular y aumentar la concentración y la pureza de las células madre⁽²⁶⁾. Las células son finalmente resuspendidas en solución salina con heparina (10 000 UI/L), con lo que quedan disponibles para su inyección⁽²⁵⁾.

Por otro lado, para obtener células madre de la SP es necesario primero movilizarlas desde los nichos de la médula ósea porque, en condiciones normales, en esta fuente las concentraciones de células madre son bajas⁽²³⁾.

Para la movilización de la CMN-SP, los pacientes reciben previamente tratamiento con factor estimulador de colonias granulocíticas (FECG) en dosis de 40 µg/ kg de peso, divididos en 4 subdosis de 10 µg/kg cada 12 h, administrado por vía subcutánea. Se realiza un hemograma antes de la movilización y a las 3 horas de la última dosis del medicamento. Si el conteo de leucocitos es mayor que 20 x 10⁹/L y el resto de los parámetros normales, se procede a la extracción de sangre periférica. Si el conteo es menor, se continúa con la movilización por razón de 10 µg/kg cada 12 h hasta alcanzar la cifra de leucocitos antes mencionada. En ningún caso se debe administrar más de 6 dosis. Se extraen 800-1000 mL de sangre total de acuerdo con la condición clínica de cada paciente. Posteriormente, las CMN-SP se concentran por sedimentación después de la adición de hidroxietilalmidón (HES) al 6 % a la sangre extraída, en una proporción de 1 mL de HES x 6mL de sangre total^(23, 25).

El FECG que se utiliza es de producción nacional: Leukocim (CIMAB SA, La Habana) y Hebervital (HeberBiotec SA, La Habana)⁽²³⁾.

Se utiliza una pequeña fracción de la suspensión de las células para el recuento celular, la determinación de la positividad CD34, la prueba de viabilidad celular y para el estudio microbiológico⁽⁹⁾.

El recuento celular se hace inicialmente en un contador automático de células sanguíneas (SEAC, Genius, Italia), y después en un contador SINNOWA HB-7021 de la República Popular China. El análisis de las células CD34+ se lleva a cabo por un procedimiento inmunocitoquímico, utilizando un anticuerpo CD34 de la Firma Serotec, Ltd, Reino Unido, o bien mediante citometría de flujo en un FaCScan (Becton-Dickinson, EE.UU.). El recuento diferencial se comprueba mediante microscopía óptica en extensiones del concentrado celular teñidas con May-Grünwald-Giemsa. Se consideraron CMN: los linfocitos, los monocitos, las células linfocitoides, monocitoides, mieloides inmaduras, los proeritroblastos y los eritroblastos⁽⁹⁾.

La determinación de la viabilidad celular se realiza mediante la coloración con azul Tripán; y la tinción de Gram y los cultivos bacteriológicos se llevan a cabo por los métodos habituales del laboratorio de Microbiología⁽²⁶⁾.

El IHI estandarizó este método de obtención y procesamiento de SP, método de fácil realización y más económico, el cual permitió extender su empleo a otras regiones del país. Con el mismo, se pueden obtener niveles adecuados de CMN, entre las que están las células madre CD 34+, marcador inmunológico que identifica las CM hematopoyéticas⁽²³⁾. Con el empleo de este método simplificado se han logrado en Cuba muy buenos resultados, en muchos casos similares a los alcanzados en otros países con procedimientos más complejos⁽¹⁶⁾.

La obtención de las CMN-SP resulta un método menos agresivo para el enfermo, pues no requiere llevarlo a un salón quirúrgico, ni someter al paciente a tratamiento con anestesia, como ocurre durante la extracción de células madre de la médula ósea, debido a que las CMN-SP se obtienen de la sangre de una vena periférica del paciente. Además, que en Cuba se haya elaborado y estandarizado un método de obtención y procesamiento de SP demuestra cuánto ha avanzado la ciencia cubana en cuanto a medicina regenerativa y los esfuerzos que se hacen para extender este servicio de salud.

Administración de las células madre

En angiología, la administración de las células madre depende del tipo de afección que se va a tratar.

En los casos de isquemia de miembros inferiores se realiza en el salón de operaciones con anestesia general endovenosa, al tener en cuenta el nivel de oclusión de cada paciente. Antes de la inyección de las CMN, los sitios de implantación (músculos gemelos, tibial anterior y se reporta también en el muslo, cuando existe algún compromiso circulatorio de la femoral superficial) son separados 2 cm a 3 cm entre sí, correctamente identificados y marcados para garantizar la uniformidad del método. La inyección se realiza con jeringuillas de 20 mL desechables y agujas que se reportan, según la bibliografía revisada, No. 18, 25 y 26. En cada sitio de implantación el volumen mínimo de inyección es de 0,5 mL y el máximo de 1 mL, aplicado de forma intramuscular profunda. El número de las implantaciones varía en dependencia de la cantidad de mililitros de sangre donados y el número de regiones anatómicas inyectadas^(9,13,25).

En los casos de linfedema crónico de miembros inferiores se emplea de forma semejante a los casos de isquemia de miembros inferiores, solo que se realizan punciones múltiples en la pierna más afectada, donde el volumen total inyectado depende de la intensidad y extensión del linfedema⁽⁹⁾.

En los pacientes diabéticos con lesiones en miembros inferiores la inyección se efectúa en los bordes y fondo de la lesión, profundamente y en dosis única⁽⁹⁾.

En los síndromes posflebíticos se ejecuta localmente en la pierna afectada y en la región ulcerada⁽⁹⁾.

A pesar de que cada afección angiológica es diferente, y por tanto, la forma de administrarse, últimamente se ha simplificado la administración celular usando la vía intrarterial mediante punción de la arteria femoral, pues estudios previos no mostraron diferencias significativas entre los resultados obtenidos cuando se usó la vía intramuscular o la intrarterial⁽¹²⁾.

Aplicaciones clínicas de las células madre en angiología

Como ya se dijo, una de las acciones de las células madre mediante la cual contribuyen a la regeneración de tejidos, es el incremento de la vascularización del tejido dañado, ya que el suministro de células madre puede influir en la liberación de varios factores angiogénicos y citocinas, o bien aportar progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico. Precisamente, el trasplante de células madre en angiología, se realiza en base a esta acción.

Tratamiento de la isquemia crítica de miembros inferiores

De los tantos pacientes beneficiados con la terapia celular regenerativa en la especialidad de angiología, un alto porcentaje fueron pacientes tratados con isquemia crítica de miembros inferiores con indicación de amputación mayor, de los cuales en aproximadamente el 73 % se logró evitar esta intervención⁽²⁷⁾.

En general, se plantea que el objetivo terapéutico de la isquemia crítica de los miembros inferiores consiste en aliviar la sintomatología, particularmente el dolor, evitar la progresión de la enfermedad y disminuir el índice de amputaciones⁽¹³⁾, y en la mayoría de los casos la terapia celular regenerativa así lo hace mediante la recuperación de la circulación en la extremidad afectada a través de la circulación colateral⁽⁹⁾. Por tanto, el trasplante autólogo de CMN-SP se considera una nueva estrategia de angiogénesis terapéutica muy útil y eficaz en este tipo de enfermedades⁽²⁸⁾.

La experiencia acumulada por más de 10 años en el tratamiento de isquemia crítica de miembros inferiores mediante la terapia celular regenerativa en Cuba ha arrojado que, en la mayoría de los pacientes, a las cuatro semanas luego del tratamiento se percibe una mejoría considerable del dolor en reposo, aumento del tiempo de marcha libre de dolor y mejoría de las lesiones isquémicas, lo que contribuye a aumentar el nivel de satisfacción y la calidad de vida de los atendidos⁽¹³⁾. Además, la aplicación de la terapia es más efectiva cuando los pacientes están en estadios menos avanzados de la enfermedad, así como en los estadios críticos cuando solo existe dolor de reposo, la desaparición del dolor es relativamente rápida y la mejoría del estado clínico y la calidad de vida del enfermo se hace manifiesta. A la vez, 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 que se han obtenido en más del 85 % de los casos ejemplifican los beneficios de la aplicación precoz de la terapia celular regenerativa y de la efectividad del empleo de células madre hematopoyéticas adultas⁽⁹⁾.

En el futuro, la terapia celular regenerativa puede convertirse en el tratamiento de elección para los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores, debido a que presenta el mínimo de riesgos y, en la gran mayoría de los casos, garantiza el mantenimiento de la capacidad funcional, con resultados muy por encima de los tratamientos convencionales.

Tratamiento del linfedema

Se considera al linfedema como el acúmulo de agua, sales y electrolitos, proteínas de alto peso molecular y otros elementos, en el espacio 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. Tales circunstancias condicionan determinado grado de incapacidad física, que empeora progresivamente con la aparición recurrente de infecciones, tornándose en una situación tormentosa con gran repercusión psicosocial en detrimento de la calidad de vida de quienes lo padecen⁽²⁹⁾.

Actualmente existen diversos enfoques terapéuticos para el linfedema, ninguno absoluto y mucho menos curativos. La tendencia actual es hacia la combinación de modalidades terapéuticas de modo multidisciplinario y a largo plazo, en cuyo proceso todas las partes son importantes para lograr el control del aumento de volumen, como objetivo primordial, y de los eventos patológicos y psicosociales que lo acompañan⁽³⁰⁾. Sin embargo, la terapia celular regenerativa ha comenzado a cambiar este panorama de ineficacia terapéutica.

Los resultados favorables de la inyección de CMN en los enfermos con linfedema crónico de miembros inferiores resultan muy alentadores. Se logra una disminución progresiva del diámetro de la extremidad inyectada, incluso en el miembro inferior en que no se realiza el implante celular. La mejoría es evidente entre los 3 y 6 meses luego del implante con disminución del fibroedema de la pierna inyectada, mejoría de los cambios tróficos, disminución de la frecuencia de las linfangitis, y desaparición del dolor en aquellos pacientes que lo presentan. Estos resultados apoyan el criterio de que algunas de las células derivadas de la médula ósea pueden intervenir en la linfangiogénesis. Hasta donde se conoce, los casos cubanos son los primeros con linfedema crónico de los miembros inferiores tratados con terapia celular comunicados en la literatura⁽⁹⁾.

Tratamiento de pacientes diabéticos con lesiones en miembros inferiores

La diabetes mellitus es una enfermedad de alta prevalencia, que a lo largo de los años ha ido aumentando. En Cuba esta tasa fue, en el año 2017, de 62,2 por cada 1 000 habitantes, con un predominio en el sexo femenino⁽¹⁴⁾. Esta enfermedad ocasiona que más del 69 % de los enfermos ingresen por pie diabético, lo que unido a la alta prevalencia ha hecho que se hayan investigado nuevas opciones terapéuticas, entre ellas la terapia celular⁽³⁰⁾.

Los resultados positivos obtenidos en el autotrasplante de CMN, tanto de médula ósea como de SP, en pacientes diabéticos con úlceras cutáneas en miembros inferiores son notables. En estos pacientes la respuesta terapéutica se evidencia efectiva, pues histológicamente se observa tejido de granulación y epitelización útil para cicatrización por segunda intención, abundantes vasos de neoformación y células que promueven más rápidamente la fibrosis y la cicatrización⁽⁹⁾.

Según diversos estudios^(23,24,30) en estos pacientes, a la segunda semana luego del implante de las CMN ya se aprecia una reducción notable del área lesionada, muy superior a la reducción obtenida con terapias convencionales, con lo que se eleva notablemente la calidad de vida del paciente, pues este, debido a su condición metabólica, tiene un proceso de cicatrización enlentecido.

Tratamiento de los síndromes posflebíticos

El síndrome posflebítico o postrombótico, no es más que la principal secuela de la trombosis venosa de los miembros inferiores, la cual está dada por un éstasis venoso importante a causa de la destrucción valvular. Esto trae como consecuencia una hipertensión venosa mantenida, crónica e incontrolada en los miembros inferiores cuyos signos cardinales expresados por diferentes autores son: edema, várices y trastornos tróficos⁽³⁰⁾.

Una de las alternativas terapéuticas para esta complicación de la trombosis venosa que se ha ido implementando es la terapia celular regenerativa. Aunque es necesario incrementar el número de pacientes y evaluar su evolución por tiempos prolongados, los resultados obtenidos hasta el momento son alentadores⁽⁹⁾.

Resulta oportuno resaltar que el tratamiento con el uso de la medicina regenerativa por sí solo no garantiza el éxito terapéutico. Es muy necesaria, además, la identificación adecuada de los factores de riesgo existentes en el paciente al que se le va a aplicar la terapia con células madre, independientemente de la enfermedad angiológica que se aborde, así como el diseño personalizado de estrategias que promuevan la sostenibilidad de los tratamientos realizados, con el consecuente control de las enfermedades asociadas y la suspensión de hábitos tóxicos, lo que apoyará la necesaria integración transdisciplinaria que las nuevas tecnologías exigen.

Todos los tratamientos descritos demuestran el avance de la medicina regenerativa cubana en el campo de la angiología, buscando alternativas terapéuticas eficaces a enfermedades que por vías convencionales no tienen cura o su evolución es tórpida y lenta.

CONCLUSIONES

Las células madres tienen características y propiedades especiales que determinan su amplio espectro aplicativo dentro de la angiología. La médula ósea y la sangre periférica son las fuentes fundamentales de células madre que se utilizan en Cuba para su aplicación en la angiología. Las afecciones angiológicas tratadas principalmente son la isquemia crítica de miembros inferiores, el linfedema, lesiones tróficas en miembros inferiores de diabéticos y el síndrome posflebítico, mostrando resultados superiores a las terapias convencionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández Ramírez P. Medicina Regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. Rev Cub Med [Internet]. 2011 [citado 11 Dic 2017]; 50(4): 338-340. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50_4_11/med01411.htm
2. Morales Navarro D. Medicina regenerativa en estomatología. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 51(4): 412-429. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072014000400006&lng=es

3. Hernández Betancourt JC, Serrano Barrera O. La medicina personalizada, la revolución genómica y el Sistema Nacional de Salud. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 40(4): 379-391. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000400012&lng=es
4. Siminovitch L, McCulloch EA y Hill JE. The distribution of colony forming cells among spleen colonies. J Cell Physiol [Internet]. 1963 Dic [citado 11 Dic 2017]; 62(3): 327-336. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jcp.1030620313>
5. Ghorbani A, Jalali SA, Varedi M. Isolation of adipose tissue mesenchymal stem cells without tissue destruction: A non-enzymatic method. Tissue and Cell [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 46(1): 54-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040816613000852>
6. Laporta G, Steinberg S, Dewey R. Células madre de sangre de cordón umbilical. ¿Quién tiene la palabra? Derecho y Ciencias Sociales [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 11: 40-57. Disponible en: <https://revistas.unlp.edu.ar/dcs/article/view/1158/1118>
7. Rivero Jiménez RA. Por un programa nacional de colecta y criopreservación de células de sangre de cordón en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 11 Dic 2017]; 33(1): 1-19. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892017000100007&lng=es.
8. Tatsumi K, Ohashi K, Matsubara Y, Kohori A, Ohno T, Kakidachi H et al. Tissue factor triggers procoagulation in transplanted mesenchymal stem cells leading to thromboembolism. Bioch Bioph Res Com [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 431(2): 203-209. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X13000284>
9. 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 [Internet]. 2011 [citado 11 Dic 2017]; 27(1): 139-163. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es
10. Kelly C, Flatt CC, McClenaghan NH. Stem cell based approaches for the treatment of diabetes. Stem Cells Int [Internet]. 2011 [citado 11 Dic 2017]; 2011: 1-8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2011/424986/>
11. Barba Evia JR. Cardiomioplastia: El papel de las células madre en la regeneración miocárdica. Rev Mex Patol Clin [Internet]. 2009 [citado 11 Dic 2017]; 56(1): 50-65. Disponible en: <https://www.google.com/cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjduqW64rjdAhUCm1kKHW2qDOcQFjAAegQIAxAC&url=http%3A%2F%2Fwww.medigraphic.com%2Fpdfs%2Fpatol%2Fpt-2009%2Fpt091h.pdf&usq=AOvVaw2l7U6iPXTXs57CH2xW7nFS>
12. Hernández Ramírez P. Décimo aniversario del fructífero empleo de la medicina regenerativa en Cuba. Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2015 [citado 11 Dic 2017]; 31(3): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/362>
13. Feito Castex T, Perurena Llamosa C, Aparicio Suárez JL, Bustillo Santandreu MJ, García Seco F. Implante de células madre hematopoyéticas en pacientes con isquemia crónica de los miembros inferiores. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2015 [citado 11 Dic 2017]; 16(1): 64-75. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000100009&lng=es
14. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2018. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>.

15. Hernández-Ramírez P. Reflexiones sobre la introducción y desarrollo de la terapia celular en Cuba. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 29(3): 304-306. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000300011&lng=es
16. Peláez O. ¿La esperanza viaja en una célula? [Internet]. Granma, septiembre 13 de 2018 [citado 11 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.granma.cu/ciencia/2018-02-03/la-esperanza-viaja-en-una-celula-03-02-2018-00-02-48>
17. Ravsberg F. Medicina regenerativa avanza en Cuba [Internet]. La Habana: Cartas Desde Cuba. Radio Habana Cuba 2015 [actualizada 21 Dic 2017; citado 21 Dic 2017] [aprox. 1 pantalla]. Disponible en: <http://cartasdesdecuba.com/medicina-regenerativa-avanza-en-cuba/>
18. Fuentes-Ayala E, Lourido-Pérez HC, León-Amado L, Quintero-Pérez W, Fleitas-Vigoa D, Pérez-Hernández LY. Uso terapéutico de células madre adultas en enfermedad periodontal. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 29(4): 419-425. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400012&lng=es
19. Santiago Dager E, La O Salas N, Urgellés Pérez Y, Riesgo Cosme Y, Alí Pérez NA. Ventajas y usos de las células madre en estomatología. *MEDISAN* [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 18(9): 1282-1292. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900014&lng=es
20. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. Células madre y cáncer. *Invest Clin* [Internet]. 2014 [citado 11 Dic 2017]; 55(4): 371-391. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWFpbnyZXZpc3RhYW5vMjAxMWFsMjAyMHxneDoyZjJlOGY3OWY0MmI3Mzk>
21. Hosseinkhani M, Shirazi R, Rajaei F, Mahmoudi M, Mohammadi N, Abbasi M. Engineering of the Embryonic and Adult Stem Cell Niches. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 15(2): 83-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652509/>
22. Chen CW, Okada M, Proto JD, Gao X, Sekiya N, Beckman SA, et al. Human Pericytes for Ischemic Heart Repair. *Stem Cells* [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 31(2): 305-316. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3572307/>
23. González Iglesias AI, Forrellat Barrios M, González Suárez T, Salgado Arozena O, Fernández Delgado ND, Hernández Ramírez P et al. Obtención y procesamiento de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica para terapia celular en enfermedades angiológicas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2011 [citado 11 Dic 2017]; 27(3): 356-364. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000300012&lng=es
24. Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, de la Cuétara-Bernal K, Marsán-Suárez V, Sánchez Segura M, Macías-Abraham C. Células madre mesenquimales: aspectos relevantes y aplicación clínica en la medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 [citado 11 Dic 2017]; 29(1): 16-23. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000100003&lng=es
25. Hernández P, Artaza 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 Quirurj* [Internet]. 2007 [citado 05 Ene 2018]; 10(4): 204-211. Disponible en: http://www.oc.lm.ehu.es/seiq/Articulosmes/REIQ07_04.pdf
26. Cortina LD, Hernández P, López MR, Artaza H, 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* [Internet]. 2008 [citado 05 Ene 2018];

- 24(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004.
27. Hernández Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2014 [citado 05 Ene 2018]; 30(3): 298-303. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000300014&lng=es
28. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández DN et al. Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 [citado 05 Ene 2018]; 18(1): 3-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100002&lng=es
29. Rodríguez Villalonga LE, Seuc Jo AH, García-Viniegras Victoria CR, Pérez Leonard D, Chirino Diaz L, Borrás Miguez M. Enfermedades y eventos asociados al linfedema en el municipio Cerro. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2013 [citado 05 Ene 2018]; 14(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_2_13/ang02213.htm
30. Gámez Pérez A, Rodríguez Orta CA, Arteaga Báez JM, Díaz Rodríguez DR, Concepción LA, 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 [Internet]. 2015 [citado 05 Ene 2018]; 16(2): 164-174. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372015000200005&lng=es