

CÉLULAS MADRE Y PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN TISULAR EN LA MEDICINA DEL FUTURO

Robert Ishimwe¹, Ibrahim Ouattara², Carmen María Rosales Urquiza³, Marlene Hernández Abreu³, Lucía González Núñez³.

¹ Estudiante de 3er año de medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba, ² Estudiante de 3er año de medicina, Facultad de Ciencias Médicas, P. de Río, Cuba, ³ Histología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba,

rifhimwe24@gmail.com

Resumen

Introducción: La terapia con células madre, conocida como «medicina regenerativa», promueve la respuesta reparativa del tejido enfermo, disfuncional o lesionado usando células madre o sus derivados. Para el presente trabajo se revisaron 22 referencias bibliográficas

Objetivo: Describir la aplicación de las células madre y las plaquetas con sus mecanismos de acción en la regeneración tisular y su aplicación en la medicina cubana.

Desarrollo: Las células madre son multiplicadas en el laboratorio para su aplicación; existen varias hipótesis para explicar los efectos de las células madre que incluyen la transdiferenciación celular, la fusión de células y un efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación de diferentes moléculas solubles o citoquinas con acciones específicas. A finales del siglo xx se introduce el tratamiento con plaquetas con fines regenerativos y son consideradas importantes bolsas biológicas que contienen un verdadero coctel de moléculas bioactivas, con capacidad regenerativa, y de factores que modulan la angiogénesis y la inflamación.

Conclusiones: La terapia celular regenerativa con células madre y plaquetas constituye un amplio potencial terapéutico y ofrece alternativas excelentes para nuevos tratamientos médicos. Los importantes avances de la ciencia cubana en medicina regenerativa posibilitan tratar diversas enfermedades cuyos tratamientos convencionales serían, en muchos casos, invasivos.

Palabras Claves: células madres, medicina regenerativa, trasplantes, plaquetas

Introducción

Las células madre son la materia prima del cuerpo; son las células a partir de las cuales se generan todas las otras células con funciones especializadas en las condiciones adecuadas dentro del cuerpo o en el laboratorio. Estas existen en todos los seres humanos y tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en células especializadas que pueden residir en diferentes tejidos y órganos en diferentes fases de diferenciación.

Pueden ser de varios tipos: embrionarias, adultas, de cordón umbilical y adultas reprogramadas. Las embrionarias son las que se obtienen de los embriones sobrantes de la fertilización in vitro y existen grandes impedimentos éticos para su uso. Las células madre adultas, que se pueden encontrar en diferentes tejidos como la médula ósea, la sangre periférica, la grasa, la piel y otros, se pueden obtener en forma relativamente fácil y en buena cantidad con mínimo riesgo en su obtención, lo que permite la formación de bancos de donantes. Las células del cordón umbilical son fáciles de obtener y tienen un riesgo mínimo, pero sus cantidades son escasas y muchas veces se necesita más de un donador para tratar un paciente adulto. Se pueden clasificar teniendo en cuenta su potencia como totipotentes, pluripotentes inducidas, germinales, multipotentes y unipotentes. ⁽¹⁾ Estas células madre son muy importantes en el cuerpo humano especialmente por su carácter regenerativo.

Las plaquetas se forman a partir de los megacariocitos que se originan de las células madre, y son de gran interés para los investigadores por su alto valor curativo.

El organismo humano enfrenta cada día, muchas agresiones que producen daños, tanto benignos como malignos en tejidos u órganos. Ejemplo de este fenómeno lo constituye la destrucción de los eritrocitos cuando se tiene fiebre prolongada, lo que expone al paciente a una anemia. El organismo se "autocura" por regeneración del tejido sanguíneo a partir de células presentes en la médula ósea.

De este conocimiento, se puede profundizar en investigaciones para su utilización en la medicina regenerativa dando así la oportunidad a pacientes que se encuentran en la categoría dispensarial 3 (enfermedad crónica) o en el grupo 4 (discapacitados), según el programa cubano del médico y enfermera de la familia, a tener un tratamiento. El primer objetivo de la medicina cubana, es salvar vidas sin importar el origen, la pertenencia religiosa y cultural y el estatus económico del paciente, la aplicación de células madre en la regeneración, resultaría en una revolución no solo médica, sino humanitaria, lo que contrasta con el problema de tráfico ilegal de órganos que va creciendo con los años en otros países. ^(2,3)

Un sueño de la medicina actual es encontrar una solución que permita regenerar tejidos como el nervioso para luchar contra enfermedades como el Alzheimer, o realizar un trasplante de órgano a un paciente diabético con un nuevo páncreas regenerado, a partir de sus propias células madre, sin riesgo de rechazo por histocompatibilidad.

Objetivo

Describir la aplicación de las células madre y las plaquetas con sus mecanismos de acción en la regeneración tisular y su aplicación en la medicina cubana .

Desarrollo

Actualmente, el número de científicos e investigadores que dedican sus estudios a las células madre y las plaquetas va creciendo. Esto se debe a la necesidad de desarrollar y profundizar los conocimientos sobre cómo se producen las enfermedades, evaluar la seguridad y la eficacia de medicamentos nuevos y generar células sanas para reemplazar células enfermas. Se trata de como guiar

las células madre para que se conviertan en células específicas que puedan usarse para regenerar y reparar tejidos enfermos o dañados. ⁽⁴⁾

Las personas que podrían beneficiarse de las terapias con células madre son, entre otras, aquellas que tienen lesiones en la médula espinal, diabetes tipo 1, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad cardíaca, accidente cerebro vascular, quemaduras, cáncer y artrosis. ⁽⁵⁾

Las primeras células madre que se utilizaron fueron las sanguíneas cuyas fuentes actuales más importantes son la médula ósea, la sangre periférica y el cordón umbilical, estas últimas ya no se usan por su repercusión teratógena en los pacientes.

La sangre de cordón umbilical es la principal fuente de células madre para niños y la de la médula ósea para adultos, aunque está aumentando la primera opción también para adultos.

Aplicación de las células madres

La terapia con células madre, también conocida como «medicina regenerativa», promueve la respuesta reparativa del tejido enfermo, disfuncional o lesionado usando células madre o sus derivados. Las células madres sanguíneas se utilizan en el tratamiento curativo de enfermedades hematológicas como la leucemia y el linfoma o en otro tipo de enfermedades como algunas anemias graves. Las células madre son multiplicadas en el laboratorio. Se manipulan para dividir las en tipos específicos de células, como las células del músculo cardíaco, las células sanguíneas o las neuronas.

Las células especializadas pueden implantarse en una persona. Por ejemplo, si la persona tiene una enfermedad cardíaca, las células podrían inyectarse en el músculo cardíaco directamente. Las células cardíacas trasplantadas sanas podrían entonces contribuir a reparar el músculo cardíaco defectuoso.

La implantación de células madres en un individuo puede ser autólogo si el donante es el propio individuo por lo que nunca hay rechazo, se denomina singénico cuando el donante es un gemelo idéntico, donde tampoco existe rechazo, porque tienen los mismos genes y alogénico cuando el donante es un

miembro de la misma especie, pero genéticamente diferente. Puede ser o no familiar del receptor, pero, debido a dicha diferencia, es necesario conseguir la mayor compatibilidad entre ambos para evitar el rechazo. ^(5, 6, 7)

Mecanismo de acción de las células madre adultas

Aunque con su uso ya se han obtenido resultados positivos en varias enfermedades, todavía no se conocen bien los mecanismos mediante los cuales las células trasplantadas podrían mejorar o promover la regeneración de los tejidos. ⁽⁸⁾ Para tratar de explicar estos mecanismos, se han sugerido varias hipótesis basadas en evidencias existentes, que incluyen la transdiferenciación celular, la fusión de células y un efecto autocrino/paracrino secundario a la liberación de diferentes moléculas solubles o citoquinas con acciones específicas. Probablemente, se ejecute más de uno de estos mecanismos.

La doctora en Ciencias Estomatológicas Amparo Pérez Borrego en su tesis sobre la terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis crónica, define la transdiferenciación como un cambio irreversible desde un tipo de célula previamente diferenciada hacia otro tipo de célula normalmente diferenciada. ⁽²⁾

Para que tenga lugar la multiplicación de las células cultivadas, debe estar presente en el medio una sustancia específica que recibe el nombre de factor de crecimiento, aunque también se encuentran las linfoquinas, interleuquinas y monoquinas, los interferones, factores de necrosis tumoral y estimulantes de colonias. En realidad, sus acciones son muy complejas y abarcan funciones como la quimiotaxis, el reclutamiento y la proliferación de células precursoras, su diferenciación y maduración y la regulación de su capacidad de síntesis de proteínas. Todas ellas son esenciales en procesos fisiológicos como el desarrollo embrionario, fetal y posnatal y en otros procesos como la reparación y regeneración de los tejidos.

Estudios relativamente recientes han permitido identificar un importante número de moléculas solubles producidas por las células madre, que una vez liberadas en los sitios dañados, ejercen su acción autoestimuladora y actúan, además, sobre las células sanas residentes en un microambiente apropiado. ⁽⁵⁾

Los factores de crecimiento más relacionados con la osteogénesis son: las proteínas morfogénicas óseas (BMP por sus siglas en inglés), Factor de crecimiento epidérmico (EGF por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF por sus siglas en inglés), y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF).⁶

Se ha sugerido que las señales emitidas por medio de factores liberados por las células residentes, o bien debidas a los contactos que se producen entre las células residentes y las trasplantadas, son capaces de estimular a estas últimas para su transdiferenciación en el tipo de célula residente circundante, lo que permitiría su integración al nicho apropiado para su acción regenerativa.

También se ha planteado la posibilidad de que alguno de los estímulos recibidos en el microambiente en que se han colocado, induzca la fusión de las células implantadas con las del tejido en que se han asentado, creando nuevas células con características funcionales que les permiten participar en la regeneración hística.

Por otro lado, se ha expresado que los resultados que se han comunicado en algunas investigaciones, no pueden explicarse solamente por la transdiferenciación o fusión celular, si se toma en cuenta el bajo número de nuevas células generadas que se pudo comprobar en el tejido en que se hizo el implante celular. Para explicar este hecho, se ha emitido la hipótesis de que factores solubles liberados por las células implantadas pueden desempeñar una acción esencial en la regeneración de los tejidos mediante un mecanismo paracrino que actúa estimulando en el sitio afectado a las células normales residentes. Estos productos solubles pueden también actuar, mediante un proceso autocrino, sobre las propias células trasplantadas que los secretan, modulando su biología y favoreciendo su autorrenovación, proliferación y continuidad de sus funciones. Existen varias experiencias que dan un fuerte apoyo a la intervención de mecanismos paracrino en la regeneración de tejidos.⁶

Estudios experimentales han mostrado que la inyección de medio de cultivo acondicionado mediante el cultivo de células madre adultas en un sitio lesionado, puede producir efectos beneficiosos comparables a cuando el tratamiento se

hace solo con células madre. También los resultados que se han visto con el uso de plasma rico en plaquetas o lisado plaquetario apoyan el criterio de la importante función paracrina de los elementos solubles. ⁽⁷⁾

Todos estos datos aportan evidencias de que las células madres adultas pueden contribuir a la regeneración de tejidos mediante diferentes acciones, algunas de ellas son:

1. Diferenciación en células del tejido dañado, lo que podrían hacer mediante transdiferenciación o fusión celular.
2. Liberación de moléculas solubles con efectos autocrino/paracrino.
3. Mantenimiento de su propia autorrenovación, proliferación y funciones.

También hay algunos datos que sugieren que estos mecanismos de interrelación y comunicación celular podrían ser más complejos de lo que se piensa actualmente. En algunos casos en que se ha realizado una aplicación local de células madre, se ha producido un incremento sérico de determinadas citoquinas que pudiera ser secundario a un aumento de la secreción por las células madre implantadas, que rebasa el ambiente puramente local. Quizás estos factores solubles circulantes puedan ejercer su acción sobre células dianas también afectadas, pero distantes del sitio de implantación de las células madre y que representaría un efecto telecrino. Esta hipótesis complementaria, ayudaría a esclarecer algunos resultados aún no explicados completamente, como es la mejoría del metabolismo de la glucosa producido en algunos pacientes diabéticos en que se implantaron en las extremidades inferiores células madre derivadas de la médula ósea para el tratamiento de trastornos isquémicos. A estos casos se suma un paciente con linfedema crónico de ambas extremidades inferiores, atendido por un grupo de trabajo, a quien se le inyectaron solamente en el miembro inferior más comprometido células madres adultas hematopoyéticas autólogas, obtenidas de la sangre periférica, después de una movilización con factor de crecimiento de colonias de granulocitos. Este paciente mostró una marcada disminución del linfedema en ambas extremidades. Esta nueva hipótesis añadiría un efecto telecrino a las acciones autocrinas y paracrinas que ya habían sido propuestas. ⁽⁷⁾

Tomando en su conjunto todos los datos presentados, se pudiera plantear la existencia de dos fases íntimamente vinculadas en el proceso de la terapia celular regenerativa. La primera relacionada con la acción directa de las células implantadas y otra indirecta representada por las acciones autocrina, paracrina y telecrina de las moléculas solubles liberadas. ⁽⁸⁾

Toda la información precedente nos da una idea general de los avances en el campo de la medicina en un tiempo relativamente corto, pero debe tenerse en cuenta que la medicina regenerativa, y en particular la terapia con células madre, es un tema de gran actualidad, en pleno desarrollo y prácticamente no pasa mucho tiempo sin que se comuniquen nuevos resultados que amplían los conocimientos existentes hasta ese momento. Esto puede llevar a la variación de algunos conceptos y afirmaciones que se habían hecho en determinadas etapas de su desarrollo.

Por ejemplo, en las células madres de tejido adiposo (ASC, en inglés adipose stem cells), su mecanismo de acción está en permanente estudio, pero cada vez toma más relevancia su acción trófica en las zonas de reparación. Las ASC a través de la secreción de moléculas de señalización, son capaces de generar un microambiente que activa las rutas de reparación de un tejido y, además, interviene en la regulación de la inflamación que se produce en las zonas lesionadas a través de su acción inmunorreguladora. Estas células, bien de forma directa o a través de mediadores moleculares (óxido nítrico, prostaglandina, entre otros), son capaces de disminuir la proliferación y citotoxicidad de las células NKs (células asesinas que son un tipo de linfocito pertenecientes al sistema inmunitario), la diferenciación y maduración de las células dendríticas, la proliferación y activación de los linfocitos T efectores, y aumentar la proliferación de las células T reguladoras. Además, las ASC secretan diversos factores de crecimiento como HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos), que activan la proliferación de las propias células del tejido, la neovascularización o bien los mecanismos de supervivencia en el tejido receptor. ⁽⁹⁾

Algunos países han mostrado avances significativos y prometedores en este campo de la medicina aplicando la regeneración de cartílago y de piel debido a isquemias y otras noxas. En Estados Unidos, investigadores diseñaron una

nanomalla con células madre que ayuda a regenerar los tendones del manguito rotador. La lesión en el manguito de los rotadores del hombro es una patología que afecta alrededor de dos millones de personas y obliga a practicar alrededor de 300 000 cirugías de reparación cada año en ese país. ⁽¹⁰⁾

Otros avances en la utilización de las células madre se han observado en las del ligamento periodontal humanas. Esas células madres cultivadas han sido implantadas en el interior de defectos periodontales quirúrgicamente creados en ratas atómicas. Los resultados indicaron que había células madre del ligamento periodontal adheridas a las superficies del hueso alveolar y del cemento, y había evidencia de formación de una estructura parecida al ligamento periodontal, lo cual abre nuevas posibilidades terapéuticas para la regeneración de tejido destruido por enfermedad periodontal. En California un equipo de investigadores encabezados por Songtao Shi ha creado suficiente raíz y estructura de ligamentos para apoyar la restauración de la corona en su modelo animal utilizando células madre cosechadas de los molares 8 (muelas del juicio), extraídas de individuos de 18-20 años, la restauración resultante del diente se asemejó grandemente al diente original en su funcionalidad y fortaleza.²

En la Escuela de Medicina de la Universidad de Nagoya, Japón, un equipo encabezado por el profesor Yoichi, reporta la aplicación de células madre mesenquimales provenientes de la médula y del plasma rico en plaquetas en los defectos óseos periodontales, obteniendo reducción de la profundidad del sondaje, ganancia ósea y de la inserción clínica, así como desaparición del sangrado y la movilidad. ⁽¹⁰⁾

La terapia celular regenerativa es un proceder que está dando sus primeros pasos, toda la información que se viene aportando nos ofrece una visión general de los avances que se han obtenido con dicha terapia, y aunque son pocos los estudios en cuanto a su uso en humanos en la regeneración periodontal, la aplicación de las células madre adultas procedentes de la médula ósea, tejido adiposo y sangre periférica, constituyen una terapia muy esperanzadora. ⁽⁴⁾

El uso de células madre adultas en la regeneración celular en Cuba empezó el 24 febrero de 2004, esta fecha marca el día en que se trató a un paciente con criterio de amputación mayor en extremidad inferior. Con este paciente se

realizó una implantación intramuscular de células mononucleares que se extrajeron de la médula ósea del mismo individuo y se colocaron en los músculos gemelos de la extremidad afectada. En tres días, ya había una mejoría marcada y no hubo necesidad de realizar la amputación mayor. Este resultado dió paso a la primera implantación miocárdica de células madre hematopoyéticas adultas autógenas en paciente con isquemia miocárdica crónica postinfarto.⁽¹¹⁾

Al inicio de estas nuevas prácticas se utilizaron células mononucleares de la médula ósea, pero después se intentó utilizar células mononucleares de la sangre periférica (CMN-SP). Los resultados fueron superiores, con un nivel de éxito del 85%. Esta técnica se amplió en países como Japón y con el tiempo se encontró que la diferencia es en cantidad de células mesenquimales y de células mononucleares. En la sangre periférica hay mayor proporción de células mesenquimales. Lo que representa una ventaja con menor riesgo de accidente.⁽¹²⁾ Esta técnica es útil en diferentes afecciones como la isquemia (ver Figura 1), el linfedema, en el campo de la ortopedia y traumatología (en quistes óseo, fracturas óseas complejas, pseudoartrosis, necrosis aséptica de la cadera y en las lesiones articulares degenerativas), periodontitis. Cuba en el año 2014 alcanzó una alta cifra en el uso de la terapia regenerativa con más de 11 200 pacientes tratados. Actualmente esta técnica está siendo utilizada en centros de todo el país.^(13 14 15) El doctor Porfirio Hernández, pionero en la introducción del método en el país y coordinador del Grupo Nacional de Medicina Regenerativa y Células Madre, considera que se mantiene un índice de recuperación satisfactoria (85%) y también se han evitado amputaciones mayores en el rango del 58-85 % de los casos con esa indicación.⁽¹⁴⁾

La necesidad de órganos para trasplantes se incrementa cada año, o se mantiene constante, en vez de bajar. No se puede esperar como solución que haya donadores vivos o muertos para solucionar este problema creciente al cual todos estamos expuestos, incluso los posibles donadores. ¿Qué pasará con un donador de riñón que unos años después de su donación está en la posición de necesitar un trasplante? ¿Cuán dilatada debe ser la espera por un órgano para trasplante? Se ha calculado una demanda global de 90 000 trasplante anuales, de los cuales 66 000 son de riñones, 21 000 de hígado y 6 000 de corazón. Muchos pacientes mueren esperando por un donador sin llegar a ser trasplantados, por ejemplo, en

Francia se ha reportado 547 fallecidos sin poder recibir una donación de órgano.
(16 17)

Poder curarse a partir de su propio organismo sin estar en ninguna lista de espera, accesible a todos, sin ninguna discriminación, este debe ser el nuevo y principal objetivo de nuestra era. La medicina regenerativa representa esta revolución tan esperada.

Ante esta situación, parecen oportunas dos frases orientadoras: una proveniente de fuentes populares: "tiempo al tiempo" y la otra de un gran maestro de la literatura: "el tiempo nada deja en la sombra" (Cervantes).

La medicina regenerativa se sustenta en conductas usadas por el propio organismo para reemplazar células dañadas por células sanas mediante diversos procesos en determinados tejidos.

Los pilares principales de esta medicina son:

La **Terapia celular**, el uso de células y sus productos con fines terapéuticos. Se pueden utilizar, las células de médula ósea, células mononucleares con movilización a sangre periférica, células mesenquimales, plaquetas, combinación de células mononucleares y plaquetas, factores de crecimiento y células madres de otros tejidos. Este último es el único de movilización endógena. ⁽¹⁸⁾

La **terapia génica**, consiste en la inserción de elementos funcionales ausentes en el genoma de un individuo. Se realiza en las células y tejidos con el objetivo de tratar una enfermedad o realizar un marcaje. En esta técnica se adiciona una copia del gen funcional en el genoma, o se elimina la copia defectuosa y se cambia por la funcional. Actualmente se usan los virus y métodos físicos (no biológicos) como electroporación, biobalística, entre otros.

Aplicación clínica de las plaquetas en la regeneración tisular

De las anteriormente mencionados, la más usada hoy en día a nivel mundial, así como en Cuba, es la terapia celular con la aplicación de plaquetas en las lesiones. Esta elección se debe al alto contenido de sustancias entre los que se encuentran diversos factores de crecimiento y citocinas, entre otros, los cuales son muy eficientes en cuanto a la reparación o cicatrización de los tejidos

dañados. ⁽¹⁸⁾ Los factores de crecimiento son proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas que son imprescindibles en el proceso de regeneración ya que estimulan procesos cruciales como:

- la quimiotaxis
- diferenciación y proliferación celular
- angiogénesis
- liberación de proteínas por otras células

De los factores contenidos en las plaquetas se puede destacar:

- PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas.
- TGF: Factor de Crecimiento Transformador.
- EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico.
- FGF: Factor de Crecimiento Fibroblástico.
- IGF: Factor de Crecimiento semejante a la insulina.
- VGF: Factor de Crecimiento Vascular Endotelial.
- FP-4: Factor Plaquetario 4

De esto el TGF β actúa en la:

- Quimiotaxis.
- Proliferación y diferenciación de las células mesenquimales.
- Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
- Pro-angiogénesis.
- Inhibe la formación de osteoclastos
- En presencia de otros factores inhibe la proliferación de células epiteliales

El FGF por su acción Fibroblástica, permite la:

- Proliferación y diferenciación de los osteoblastos.
- Inhiben los osteoclastos.
- Proliferación de fibroblastos e inducción de la secreción de fibronectina por estos.
- Pro-angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.

La IGF semejante a la insulina, posibilita la:

- Proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento.
- Síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno por los osteoblastos.

La VEGF a su vez que tiene acción a nivel vascular, estimula la:

- Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales
- Hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.

El EGF actúa a nivel epidérmico por su carácter:

- Mitógeno, proapoptótico, quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos. Está presente en saliva, lágrimas y orina

El PDGF también derivado de plaquetas es un:

- Activador de macrófagos.
- Mitógeno de células mesenquimales.
- Facilita la formación de colágeno I.

Las ventajas del uso de plaquetas y del plasma rico en plaquetas se basan en que son:

- Totalmente natural
- En cuanto a la seguridad, los riesgos de histocompatibilidad, de infección son bajos por el carácter autólogo del tratamiento

- Su facilidad de uso y de manipulación debido a su consistencia, lo que permite un buen manejo del producto.

La incorporación de un injerto de hueso se define como “el proceso de recubrimiento e interdigitación del tejido huésped con el nuevo hueso depositado”. Inicialmente, el injerto produce un cúmulo de células inflamatorias, seguida por la quimiotaxis de células del mesénquima del huésped al injerto, que posteriormente se diferencian en condroblastos y osteoblastos, un proceso bajo la influencia de varios factores osteoinductivos, sin embargo, sin células funcionales, la aplicación de PRGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), no tiene un efecto terapéutico. La cascada de inducción de formación de hueso ha sido dividida en tres fases:

- La fase inicial que involucra quimiotaxis de células del mesénquima y proliferación. Ésta es estimulada por factores de crecimiento.
- La segunda fase involucra la diferenciación de estas células primitivas en condroblastos y condrocitos con la proliferación subsecuente de matriz cartilaginosa. Esta segunda fase concluye cuando los vasos sanguíneos invaden el cartílago, transportando células primitivas del mesénquima.
- La tercera fase es la diferenciación de osteoblastos y osteocitos seguida de producción de hueso y médula ósea.

La aplicación de plasma rico en factores de crecimiento por infiltración intralesional ha demostrado ser un procedimiento simple, seguro, y muy eficiente. Con la activación plaquetaria se inicia la liberación de los factores de crecimiento, es decir, de las proteínas autólogas que acelerarán el proceso de regeneración celular. Este logro de la medicina regenerativa se aplicó en Cuba en el campo de la medicina del deporte, en el tratamiento de lesiones osteomiotendinosas, fracturas óseas, quistes óseos, pseudoartrosis, osteonecrosis, artropatía degenerativa, desgarros musculares y tendinosos entre otros. Se ha reportado que alrededor de 251 deportistas evaluados con lesión secundaria a la práctica de deporte han sido tratados con lisado plaquetario, de plaquetas autólogas (del propio receptor) obtenidas por tromboferesis a los cuales se añadió cloruro de calcio, con resultados satisfactorios (ver Figura 2). ⁽¹⁹⁾

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. 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. ⁽²⁰⁾

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. 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.

En Cuba, el uso de plaquetas con fines regenerativos se aplicó en algunas afecciones vasculares. En el Instituto de Hematología e Inmunología y en el hospital "Enrique Cabrera" 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 (plasma rico en plaquetas), 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. ⁽²¹⁾ (ver Figura 3)

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. ⁽²¹⁾

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. La factibilidad, seguridad y efectividad de la vía intraarterial resultó ser menos molesta para los enfermos.

A pesar de la limitante de que 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 implementado en 14 de las 15 provincias cubanas. Se han beneficiado de 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 cuenta entre sus resultados más importantes evitar la amputación e igualmente trascendente es el impacto social que esto representa ⁽²²⁾

Aunque existan otros tratamientos asociados a la medicina regenerativa, como el uso de laser de alta potencia, la ozonoterapia, la magnetoterapia, entre otros, se puede destacar el alto beneficio obtenido con el uso de las plaquetas y la esperanza que constituye para el futuro. A partir de las posibilidades que la medicina regenerativa puede ofrecerle a la angiología, se recomienda realizar otras investigaciones para obtener mayores evidencias científicas. ⁽²²⁾

Conclusiones

Los productos derivados de las células madre constituyen la materia prima del organismo humano, a partir de ellas se generan todos los demás tipos celulares con funciones especializadas. La medicina regenerativa, promueve la respuesta reparativa del tejido enfermo, disfuncional o lesionado.

La terapia celular regenerativa con células madre y plaquetas constituye un amplio potencial terapéutico. Esto ofrece alternativas excelentes para nuevos tratamientos médicos

Los importantes avances de la ciencia cubana en medicina regenerativa posibilitan tratar diversas enfermedades cuyos tratamientos convencionales son, en muchos casos, invasivos.

Referencias bibliográficas

1. Arrea.BC, Porras O, Paz León-Bratti. M. Las células madre y su uso en seres humanos, Acta Méd. Costarric 2010, 52,4.
2. Pérez Borrego A, Domínguez Rodríguez L, Ilisástigui Ortueta ZT. De la terapia celular a la regeneración periodontal. 2018. [Internet] [Consultado 17 abril 2019]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/>
3. John BG, Yamanaka S, Conceptos básicos de las células madre. Dispo Disponible en: <http://www.efesalud.com/conceptos-básicos-de-las-células-madre>
4. Dorticós E, Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 27(1), [consultado 2019 mayo 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100002&lng=es
5. Nelson TJ (opinión de un experto). Mayo Clinic: Células madre: que son y que hacen. Rochester, Minn.2013 Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864=es
6. Kumar Abbas Aster. Robins basic pathology. General pathology of infectious disease: chapter I: The Cell as a Unit of Health and Disease. Page 26-28. Tenth edition. Elsevier.2017
7. Ríos Hidalgo N. Anatomía patológica. Trastornos inmunológicos: Trasplante y rechazo. Página 111-117. editorial ciencias médicas; la Habana 2015,
8. Sintés A. Medicina General Integral Volumen 1. Capítulo 15 pág. 121 (consultado 01 abril 2018)
9. Castro, B. Aplicaciones clínicas de las células madre del tejido adiposo. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S0376-78922013000500009>.
10. Pandit SR, Sullivan JM, Egger V, Borecki AA, Oleskevich S. Functional effects of adult human olfactory stem cells on early-onset sensorineural hearing loss Stem Cells. 2011;29(4):670-7.

11. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet rich plasma: Ready or not? J Oral Maxillofac Surg. Factores de crecimiento: Una revisión de su uso en clínica. [Citado 13 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/216315.php> [consultado 13 Abr 2019]
12. Noria Liset P A, Oria S A C, promoción y educación para la salud. En Roberto A, Bastwer J, García R, Hernández G. Medicina general integral 1, ed1, editorial ciencias médicas; la Habana, vol1, 2014.
13. Rodríguez Orta C, Cruz Sánchez P, Gámez Pérez A, Cruz-Pérez Y, Blanco Guzmán. En Tejidos básicos, capítulo 4, Herrera A, Talamo G, Valladares B, Rodríguez I, Fernández R, Zumeta T. Morfofisiología tomo 1. editorial ciencias médicas; la Habana 2015,
14. Pérez B.A. Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis crónica". Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2015;31(3):221-225
15. Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter. 2016; En <http://scielo.sld.cu>282 CARTA AL DIRECTOR Lisado plaquetario autólogo en el tratamiento de la epicondilitis
16. Pérez-Lara S. Efectividad del lisado plaquetario en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Rev. Cub Reumatol [revista en Internet]. 2014
17. Principes directeurs de l'OMS sur la transplantation de cellules, de tissus et d'organes humains 2016. En : www.agence-biomedecine.fr
18. Communiqué de presse, 20 mars 2017, Activité de greffe d'organes en France en 2016 : les objectifs du Plan Greffe 2012 - 2016 ont été dépassés. En : www.agence-biomedecine.fr
19. Hernández A, Anillo R. Medicina regenerativa y medicina del deporte, una fructífera integración: introducción y avances en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2016, 32(3): 285-288. [consultado 2019 Mayo 21] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892016000300001&lng=es
20. Fernández Delgado N. Terapia Celular Regenerativa. Desarrollo y Aplicaciones. Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana. 2019 comunicación personal.

21. Ballester-Santovenia JM, Ramírez P, Macías-Abraham C, Cao-Fonticoba W. Desarrollo de la Hematología en Cuba. Perspectivas y posibilidades de colaboración regional e internacional. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2011 27(1) Mar [consultado 2019 mayo 21]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100002&lng=es.
22. Hernández P, Sanz H, Aparición J, Tamayo F, Díaz A, Delgado N. et al. Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana. Rev. Cubana Angiol Cir Vasc. 2017,18 (1)

Anexos

Figura 1: Terapia celular en miembros inferiores con isquemia crítica



Paciente con isquemia crítica de miembro inferior. A) Lesión antes de la terapia celular. B) Seis meses después del tratamiento.

Fuente: Revista Cubana de Angiología. 2017;18(1), disponible en scielo.sld.cu

Figura 2: Obtención de plasma rico en plaquetas por centrifugación



Fuente: Dr P Chaduteau. Traumatologie du Sport. Disponible en www.docdusport.com. 2019

Figura 3: Uso de plasma rico en plaquetas en traumatología y deporte



Fuente: Dr P Chaduteau. Traumatologie du Sport. Disponible en www.docdusport.com. 2019