

## Aplicación de la terapia regenerativa en la enfermedad arterial periférica y el pie diabético isquémico

Use of regenerative therapy in the peripheral arterial disease and the ischemic diabetic foot

Reinaldo Martínez Garrido<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3920-8741>

Eduardo Montano Iglesias<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5679-0775>

Gretel de Armas López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5586-8769>

Dachel Pérez Montiel<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0034-4335>

<sup>1</sup>Hospital Clínico quirúrgico Docente “Julio Trigo López”.

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

### RESUMEN

**Introducción:** El pie diabético isquémico y la enfermedad arterial periférica, son dos enfermedades que ocasionan dolor por isquemia crítica y ponen en peligro la viabilidad de las extremidades inferiores.

**Objetivo:** Demostrar la efectividad de la terapia regenerativa con plasma rico en plaquetas en pacientes con las enfermedades citadas.

**Métodos:** Estudio longitudinal, prospectivo y aleatorizado realizado en el Servicio de Angiología del Hospital: “Julio Trigo López”, entre enero 2016-diciembre 2017. Se incluyeron 26 pacientes en dos grupos de estudios, 10 pacientes no diabéticos con claudicación intermitente y 16 pacientes con lesiones isquémicas en el pie del diabético. Se aplicó plasma rico en plaquetas por vía intramuscular en la pierna afectada, en el primer grupo y de forma intra- y perilesional en el pie del diabético isquémico.

**Resultados:** Se obtuvo alivio del dolor y mejoría en más del 70 % de los pacientes en la distancia de claudicación por encima o cerca de los 200 metros. En los pacientes con pie

diabético isquémico, alivio del dolor y cierre de las lesiones isquémicas en el 81,3 %, solo 3 pacientes requirieron amputaciones mayores de los miembros inferiores.

**Conclusiones:** La terapia regenerativa resulta efectiva en el salvataje de las extremidades inferiores en los pacientes estudiados, asociada a los procedimientos convencionales empleados en la cirugía revascularizadora; disminuye la amputación mayor de miembros inferiores y es una posibilidad terapéutica más en manos de especialistas entrenados, por su impacto social y en la calidad de vida de pacientes y familiares.

**Palabras clave:** terapia regenerativa; enfermedad arterial periférica; pie diabético isquémico; concentrado de plaquetas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Ischemic diabetic foot and peripheral arterial disease are two conditions that cause pain and put in danger the functionality of lower limbs.

**Objective:** To demonstrate the effectiveness of regenerative therapy with platelet-rich plasma in patients with the above mentioned diseases.

**Methods:** Longitudinal, prospective and randomized study that was conducted in the Angiology Service of “Julio Trigo López” Hospital, from January 2016 to December 2017. There were 26 patients included in 2 groups: 10 non-diabetic patients with intermittent claudication and 16 patients with ischemic lesions in the diabetic foot. Platelet-rich plasma was used intramuscularly in an affected legs of the first group, and intraperilesional and perilesional in the diabetic foot.

**Results:** There was pain relief and improvement in more than 70 % of patients in the claudication distance higher or near to 200 meters. In the patients presenting ischemic diabetic foot, pain relief and closing of ischemic lesions in the 81,3 % , just 3 patients required major amputations of lower limbs.

**Conclusions:** Regenerative therapy results effective in the rescue of lower limbs in patients presenting peripheral arterial disease and ischemic diabetic foot. It also reduces major amputations of lower limbs and it is another therapeutic option in the hands of trained specialists due to its social impact and in the life quality of patients and their families.

**Keywords:** regenerative therapy; peripheral arterial disease; ischemic diabetic foot; platelets concentrate.

Recibido: 12/09/2018

Aprobado: 29/12/2018

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia arterial crónica (IAC) de los miembros inferiores es el cuadro clínico resultante de la disminución lenta y progresiva del flujo sanguíneo arterial y, por tanto, del aporte de oxígeno a los grupos musculares de estos durante el ejercicio. El pie diabético isquémico (PDI) y la enfermedad arterial periférica (EAP), son dos enfermedades en las que se manifiesta y pone en peligro de viabilidad de las extremidades, por lo que se ha considerado la utilización de la medicina regenerativa, que se apoya fundamentalmente por diferentes mecanismos en la regeneración celular.<sup>(1)</sup> El elemento básico de la medicina regenerativa, se sustenta en las mismas conductas que el organismo emplea para reemplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos.<sup>(2)</sup>

El desarrollo alcanzado por la ingeniería genética y la biotecnología permitió obtener diferentes moléculas recombinantes eficaces en la regeneración de algunos tejidos. Además, se incrementaron los estudios que apoyan las ventajas del uso de plaquetas con fines regenerativos, dada la cantidad de factores bioactivos y regenerativos que ellas contienen. Las células madres adultas se utilizan con muchas posibilidades de éxito en diferentes enfermedades angiológicas.<sup>(3)</sup>

En Cuba, a partir de 2004, se comenzaron los primeros ensayos clínicos con células madre adultas autóloga derivadas de la médula ósea. A partir de ese año se incrementó progresivamente su uso, particularmente con las células movilizadas hacia la sangre periférica mediante la estimulación con el Filgrastim, un factor estimulante de colonia de granulocitos (*G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor*),<sup>(4)</sup> y también en esa fecha se introdujo el uso de las plaquetas con fines regenerativos.<sup>(5,6,7,8)</sup>

El objetivo de este trabajo es: demostrar la efectividad de la terapia regenerativa con plasma rico en plaquetas (PRP) en pacientes con pie diabético isquémico y enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo y aleatorizado simple en el servicio de angiología del hospital: “Julio Trigo López”, desde el mes de enero 2016 hasta diciembre 2017.

El universo lo constituyeron los pacientes con diagnósticos de pie diabético isquémico y enfermedad arterial periférica con criterios de amputación mayor, sin posibilidades de cirugía revascularizadora, los criterios diagnósticos se fundamentaron en el dolor a la marcha, presencia de lesión en el pie con oclusión arterial del sector infrainguinal. Se incluyeron 26 pacientes en dos grupos de estudios que cumplían con el criterio de inclusión relacionado a la distancia de claudicación menor a los 100 metros para los no diabéticos con enfermedad arterial periférica y los diabéticos con lesión isquémica en el pie.

Las plaquetas se obtuvieron mediante plaquetoféresis o por el procedimiento de centrifugación simple y se utilizaron en forma de plasma rico en plaquetas o concentrado de plaquetas.

Todos los pacientes suministraron por escrito su consentimiento de participación. Los resultados se expresaron en valores absolutos y porcentajes.

### **Claudicación intermitente invalidante (estadio IIB de la Clasificación de Fontaine)**

Pacientes no diabéticos con dolor a la marcha a una distancia menor de los 100 metros y ausencia de pulsos arteriales del sector femoropoplíteo, con índice de presiones tobillo-brazo (T/B) entre 0,6 y 0,5. Se aplicó concentrado de plaquetas por vía intramuscular en los músculos de la pierna del miembro más afectado por una sola vez, asociado al tratamiento estandarizado por protocolo de actuación. Se evaluó a las 4, 16, 24 semanas y se consideraron curados los que remitieron los síntomas, o mejoraron la distancia de claudicación cercano a los 200 metros, a través del valor del índice de presiones T/B por encima o igual a 0,7.

### **Pacientes con pie diabético isquémico**

Aquellos pacientes diabéticos con lesiones de aspecto isquémico en los pies, ausencia de pulsos arteriales del sector femoropoplíteo o distal y un índice de presiones T/B entre 0,7 y

0,5, asociado al control insulínico para su enfermedad de base y a los protocolos de tratamiento establecidos.

El concentrado de plaquetas se inyectó tres veces por semana, de forma profunda en bordes y fondo de la lesión (intra y perilesional), hasta lograr limitación, granulación eficaz o cierre de la lesión sin peligro de amputación mayor.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra que hubo predominio del sexo masculino en los dos grupos estudiados. Las cuatro pacientes del sexo femenino con claudicación intermitente grado IIb tenían alto riesgo de amputación mayor de los miembros inferiores.

Tabla 1 - Distribución de la muestra por grupos y sexo

| Grupo                               | Femenino | Masculino | Total | %     |
|-------------------------------------|----------|-----------|-------|-------|
|                                     | No.      | No.       | No.   |       |
| Pie diabético isquémico             | 6        | 10        | 16    | 61,54 |
| Claudicación intermitente grado IIb | 4        | 6         | 10    | 38,46 |
| Total                               | 10       | 16        | 26    | 100   |

La tabla 2 muestra la presencia de factores de riesgo cardiovascular, distribuidos por su frecuencia de aparición en el total de los 26 pacientes incluidos. Se constató que en varios de ellos coexisten varios factores que ensombrecen el pronóstico y la evolución hacia la remisión de los síntomas o la cura de la lesión en el tiempo.

Tabla 2 - Distribución de los principales factores de riesgo cardiovascular por grupos

| Factores de riesgo cardiovascular/grupos | Claudicación intermitente invalidante n=10 |    | Pie diabético isquémico n= 16 |    | Total No. (%) |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|----|-------------------------------|----|---------------|
|                                          | sí                                         | no | sí                            | no |               |
| Hábito de fumar                          | 8                                          | 2  | 7                             | 9  | 15 (57,7)     |
| Hipertensión arterial                    | 6                                          | 4  | 6                             | 4  | 12 (46,2)     |
| Dislipidemias                            | 3                                          | 7  | 4                             | 6  | 7 (27)        |
| Diabetes mellitus                        | 2                                          | 8  | 16                            | 0  | 18 (69,2)     |
| Hiperuricemia                            | 3                                          | 7  | 3                             | 7  | 6 (23)        |

En relación con los síntomas que presentaron los 26 pacientes incluidos en el estudio, predominaron 18 pacientes diabéticos para 69,2 % del total, de estos, 2 pacientes incluidos en el grupo de los claudicantes invalidantes no presentaban lesiones en los pies, 16 pacientes presentaban lesión isquémica en los pies para 61,5 % del total de incluidos, de estos solo 2 pacientes 12,5 % presentaban claudicación intermitente antes de la aparición de las lesiones en los pies, siendo las lesiones isquémicas localizadas en los dedos en 11 pacientes las que predominaron para 68,7 %; presentaron lesiones extensas y muy complejas 5 pacientes que representaron el 31,3 %, se destaca que 4 pacientes con lesiones complejas y extensas presentaban dolor en los miembros inferiores también (tabla 3).

Tabla 3 - Principales síntomas referidos por grupos de estudio

| Síntomas                             | Enfermedad arterial periférica<br>n=10 | Pie diabético isquémico<br>n= 16 | Total pacientes<br>n= 26 |
|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Dolor a la marcha menor a 200 metros | 8                                      | 2                                | 10                       |
| Dolor de reposo                      | 2                                      | 2                                | 4                        |
| Lesión isquémica localizada          | 0                                      | 11                               | 11                       |
| Lesión isquémica extensa             | 0                                      | 5                                | 5                        |

Estableciendo relación entre los grupos de estudio y el tiempo de evolución, podemos señalar que en el grupo de los claudicantes invalidantes ya a partir de la cuarta semana posterior a la administración intramuscular del plasma rico en plaquetas, 4 pacientes describían mejoría clínica al dolor, cantidad de pacientes que se incrementó en las consultas sucesivas de evaluación. Se comprobó a los 6 meses una mejoría hemodinámica demostrada en 7 pacientes (70 %) que tenían índice de presiones T/B por encima de 0,7 sin dolor a la marcha, con una distancia de claudicación mayor a los 500 metros, evaluación satisfactoria que alcanzó a los 12 meses a 8 pacientes para (80 %). En un paciente no se obtuvo mejoría clínica y se le administró un segundo tratamiento intramuscular de plasma rico en plaquetas sin respuesta satisfactoria y evolución hacia el empeoramiento de la enfermedad arterial periférica en el miembro inferior derecho; en 2 pacientes de este grupo (20 %) se le realizó amputación mayor por debajo del nivel planificado al inicio de esta terapia, donde 8 pacientes recuperaron su calidad de vida, para 80 % de evolución satisfactoria.

En el grupo de 16 pacientes diabéticos con lesiones isquémicas complejas en los pies, tuvieron un comportamiento satisfactorio a los 3 meses, 6 pacientes para 37,5 %, con alivio del dolor, granulación y cierre completo de las lesiones residuales por amputación menor de dedos, en 5 pacientes para un 31,2 %. A los 6 meses con una amputación hasta el nivel transmetatarsiano del pie afectado y tratamiento intra y perilesional con plasma rico en plaquetas, se logró el cierre completo de la lesión residual, y mejoría clínica; a los 12 meses de tratamiento ambulatorio se logró que 2 pacientes cerraran sus lesiones, o sea, que de un total de 16 pacientes en este grupo 13 lograron salvar su extremidad con un nivel de amputación menor para 81,3 % de evolución satisfactoria: En 3 pacientes después de varios intentos de combinaciones de tratamientos no se logró el cierre y progresaron hacia el empeoramiento. Finalmente, se les realizó amputación infracondilea en 1 paciente y al nivel supracondilea en los otros 2 pacientes.

## **DISCUSIÓN**

La distribución de pacientes tratados en esta etapa inicial del estudio se corresponde con la incidencia de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos y no diabético atendidos en el Servicio de Angiología del Hospital: Julio trigo López, teniendo en cuenta que solo se seleccionaron aquellos casos que no respondían a los tratamientos habituales protocolizados y no se diferencia de otros estudios revisados.<sup>(9)</sup>

En relación con los factores de riesgo cardiovascular, estos no difieren de los encontrados por otros autores, solo destacar que nuestra muestra tuvo un mayor predominio de pacientes con diabetes mellitus, que está en relación con la alta morbilidad de esta enfermedad en la población adulta, asociada a múltiples factores agravantes de la enfermedad vascular periférica, que incrementan el riesgo de amputación y de limitación motora por amputaciones mayores.<sup>(10,11,12)</sup>

Los síntomas manifiestos por los pacientes de ambos grupos se corresponden con los descritos en todas las publicaciones revisadas que abordan la enfermedad vascular oclusiva en estos grupos de enfermedades. En nuestro trabajo se destaca que hubo en el grupo de pacientes diabéticos un número de ellos que manifestaron claudicación intermitente a distancias menores a los 200 metros, lo que demuestra que no siempre se puede afirmar que los pacientes

diabéticos por la neuropatía asociada pierden la capacidad del dolor al esfuerzo. En el Instituto de Hematología e Inmunología y en el hospital "Enrique Cabrera", ambos en La Habana, se trataron 20 enfermos con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores (estadio IIb), mediante el implante intramuscular de lisado plaquetario en el miembro afectado. Se observó mejorías de la distancia sin claudicación y del índice TB, sin la presencia de efectos adversos secundarios a la implantación de las plaquetas.<sup>(12,13,14)</sup>

En cuanto a la evolución clínica y hemodinámica se destacan los pacientes del grupo de los claudicantes cerrados quienes ya a las 4 semanas presentaban mejoría clínica y hemodinámica, lo cual garantizó la adherencia de los pacientes en el estudio con tratamientos protocolizados, control de los factores de riesgos y modificación de los estilos de vidas individuales. El suministro de plasma rico en plaquetas influye en la liberación de factores angiogénicos, citocinas, y aporta progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico.<sup>(4)</sup> Estos resultados se obtuvieron en pacientes con isquemia de los miembros inferiores.

Los resultados positivos obtenidos en esta muestra inicial ejemplifican los beneficios de la aplicación precoz de la terapia con plasma rico en plaquetas, un aspecto a destacar es que la implantación del PRP se hizo en una sola ocasión en la mayoría de los pacientes.<sup>(11,14)</sup>

En cuanto al grupo de pacientes con diabéticos con lesiones isquémicas las mejorías demoraron en expresarse hasta 3 meses, aunque debemos señalar que no solo presentaban dolor, sino lesiones isquémicas con peligro de amputación mayor. En los diabéticos donde se aplicaron concentrados de plaquetas, la respuesta fue más efectiva y las células promovieron más rápidamente la fibrosis y la cicatrización. Los resultados positivos observados en las lesiones isquémicas de nuestros pacientes diabéticos concuerdan con lo publicado, aun cuando en ambos grupos los resultados finales son muy alentadores por los resultados con el alivio del dolor y el cierre de las lesiones, mejor calidad de vida y control de su enfermedad de base.<sup>(15,16)</sup>

La implantación de PRP obtenidas de la sangre periférica ofrece ventajas, al ser innecesario el salón de operaciones y la anestesia. Los resultados observados con la implantación de PRP están en correspondencia con los obtenidos por otros autores.

La terapia regenerativa está indicada para la inducción de la angiogénesis y en el tratamiento de las enfermedades de las arterias periféricas lo que se demuestra en nuestro estudio puesto



que en a las 4 semanas los pacientes no diabéticos expresaban clínica y hemodinámicamente mejorías y los pacientes con pie diabético isquémico mejoría del dolor y cicatrización de las lesiones a los 3 meses de tratamiento.<sup>(2,20)</sup>

La terapia celular está considerada como un método integral para enfrentar el estado isquémico, pues los resultados obtenidos permiten señalar que su aplicación resulta más efectiva en los pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores en estadios menos avanzados de la enfermedad.<sup>(10)</sup>

Tanto la administración intramuscular del concentrado de plaquetas como su inyección por vía intralesional demostraron ser efectivas, lo que está en correspondencia con los resultados publicados en la literatura.<sup>(10,11)</sup> 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 para estimular el desarrollo de la circulación colateral eficaz que permita aliviar los síntomas y cerrar las lesiones isquémicas.<sup>(17,18,19)</sup>

Las limitaciones de nuestro estudio en cuanto a cantidad de pacientes y la suficiente disponibilidad de plasma rico en plaquetas, impiden extender las posibilidades terapéuticas a otros estadios de la enfermedad vascular arterial en no diabéticos y otras formas clínicas del pie diabético, por lo que trabajamos en garantizar mayor disponibilidad en nuestro banco de sangre con autodonaciones de sangre de los pacientes para aplicar a los isogrupos e incrementar la calidad de vida de nuestra población con enfermedad arterial periférica.

Finalmente podemos concluir que la terapia regenerativa resulta efectiva en el salvataje de las extremidades inferiores en los pacientes estudiados, asociada a los procedimientos convencionales empleados en la cirugía revascularizadora en la enfermedad arterial periféricas y el pie diabético isquémico; disminuye la amputación mayor de miembros inferiores y es una posibilidad terapéutica más en manos de especialistas entrenados, por su impacto social y en la calidad de vida de pacientes y familiares.

Se recomienda realizar otras investigaciones con muestras más amplias para obtener mayores evidencias científicas, a partir de las posibilidades que la medicina regenerativa puede ofrecer a la angiología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009;25(1). Acceso: 16/02/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es)
2. Bao-Guo X, Chuan-Zhen L, Hans L. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. J Cell Mol Med. 2007;11(6):1272-90.
3. Kapelrud H. Lower-limb amputations and diabetes. Tidsskr Nor Laegeforen. 2006;126(17):2261
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) [resumen ejecutivo]. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1239-1312.
5. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2006;(1). Acceso: 16/02/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es)
6. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012;28(3):200-16. Acceso: 11/06/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892012000300002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892012000300002&lng=es)
7. Fam NP, Verma S, Kutryk K, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. Circulation. 2003;108:2613-8.
8. Hernández-Ramírez P, Alfonso-Simón A, Aparicio-Suárez JL, Artaza-Sanz H, Baganet-Cobas A, Blanco-Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011;27(1). Acceso: 29/07/2016. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S08642892011000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S08642892011000100012&lng=es)
9. Hernández P, Cortina L, Artaza H, Pol N, Lam RM, Dorticós E, et al. Marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: A comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. Atherosclerosis. 2007;194: e52-e56.

10. Chochola M, Pytlík R, Kobyłka P, Skalická L, Kideryová L, Beran S, et al. Autologous intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with critical leg ischemia. *Int Angiol.* 2008;27:281-90.
11. Bartsch T, Falke T, Brelum M, Zeus T, Kögler G, Wernet P, et al. Transplantation of autologous adult bone marrow stem cells in patients with severe peripheral arterial occlusion disease. *Med Klin.* 2006;101(Suppl 1):195-7.
12. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract.* 2012;66(4):384-93.
13. Hernández P, Hartaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Esp Invest Quirur.* 2007;10(4):204-11.
14. Artaza H, García S, Hernández P, Fernández N, González AI, González T, et al. Implante de plaquetas en pacientes con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, estadio IIb [resúmenes de la Jornada Científica conjunta del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y el Hospital General Docente "Enrique Cabrera"]. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011;27(4). Acceso: 29/07/2016. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27\\_4\\_11/11411.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol27_4_11/11411.htm)
15. Li Q, Wijesekera O, Salas SJ, Wang JY, Zhu M, Aprhys C, et al. Mesenchymal stem cells from human fat engineered to secrete BMP4 are nononcogenic, suppress brain cancer, and prolong survival. *Clin Cancer Res.* 2014;20(9):2375-87.
16. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Villaseñor CP. Platelet-rich plasma: a versatile tool for regenerative medicine? *Cir Cir.* 2013; 81(1):74-82.
17. Rivas-Santiago B, Sada E, Hernández-Pando R, Tsutsumi V. Péptidos antimicrobianos en la inmunidad innata de enfermedades infecciosas. *Salud Pública Mex.* 2006;48(1):62-71.
18. Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets.* 2016;14:1-10.
19. Kably IM, Ziga ED, Andreansky M. Intra-arterial platelet Infusion for intractable hemorrhage and refractory thrombocytopenia in children with gastrointestinal graft-versus-host disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(12):2226-8.

20. Arcuri A, Rosell S, Calvagno M, Carras P, Sáenz M, Marconi K, et al. Aplicación de plasma rico en plaquetas autólogo en la curación de heridas en el pie diabético [cartel]. Experiencia en Hospital Público. 2013. Acceso: 29/07/2016. Disponible en: <http://www.aahi.org.ar/PostersCongreso2013/G-2.pdf>

### **Conflicto de intereses**

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

### **Declaración de responsabilidad autoral**

*Reinaldo Martínez Garrido:* Originó la idea a partir de la problemática que tenemos con los pacientes afectados de enfermedades arteriales invalidante, no tributarios de cirugía revascularizadora y que habían agotado todas las terapias convencionales no quirúrgicas, confeccionó el diseño metodológico que luego sometió a discusión con el resto de los investigadores, confeccionó la metodología enriquecida con los aportes de los investigadores de cada grupo, responsable de evaluar conjuntamente con el resto de los especialistas de cada grupo de estudio los posibles candidatos con toda la información en el Cuaderno Recogida Datos(CRD), participa aplicando los tratamiento en ambos grupos por igual, analiza inicialmente como se van comportando los resultados por periodos de evaluación en cada grupo, hasta someter a análisis y discusión los resultados obtenidos y confeccionar el manuscrito final una vez analizado y aceptado por el equipo de investigadores.

*Eduardo Montano Iglesias:* Participó en el diseño metodológico, y en la búsqueda de bibliografía actualizada sobre la aplicación del PRP en pacientes con pie diabético isquémico, responsable de la pesquisa activa en las consultas de integración comunitaria del Municipio Arroyo Naranjo, de los pacientes candidatos a evaluación para el tratamiento según los grupos de estudios aceptados en este inicio, siendo el responsable de indicar y evaluar los exámenes complementarios diagnósticos vasculares, así como el seguimiento por etapas de forma ambulatoria en la evolución de los pacientes, participando en la revisión de los resultados relacionados con los pacientes del grupo de pie diabético isquémico, confeccionó la base de

datos del grupo de estudio del pie diabético isquémico, y sus evoluciones, el resumen del borrador del manuscrito hasta dejar conformado en la discusión de equipo el informe final, para los resultados obtenidos y aceptados por todos.

*Gretel de Armas López:* Participó en el diseño metodológico y en la búsqueda de bibliografía actualizada sobre el plasma rico en plaquetas (PRP), Especialista que participa en la aplicación intramuscular del PRP en los pacientes claudicantes grado IIb, en el análisis y resultados relacionados con este grupo de estudio y en la revisión final del manuscrito, así como en la evolución por etapas en la consulta externa de la especialidad a los pacientes de este grupo, confeccionó la base de datos del grupo de estudio de los pacientes con claudicación intermitente grado IIb, y sus evoluciones, el resumen del borrador del manuscrito hasta dejar conformado en la discusión de equipo el informe final, para los resultados obtenidos y aceptados por todos.

*Dachel Pérez Montiel:* Lic. Enfermería del servicio de Angiología que colabora en las curaciones y aplicación del tratamiento intralesional del PRP y estandarización de tratamiento curativo para el grupo de estudio de pacientes con pie diabético isquémico y en la confección de CRD.