

## Trasplante autólogo de células madre en pacientes con insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores

### Autologous stem cell transplant in patients with chronic peripheral arterial insufficiency of the lower limbs

Jorge Luis Carrera-Martínez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6155-4937>

Javier Borroto-Pacheco<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2479-3215>

Yanet Teresa González-Martínez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8121-0699>

Volfredo José Camacho-Asseff<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3575-2400>

Michael Díaz-Izquierdo<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2810-340X>

Jesús Tejidor-Fernández<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8945-8469>

<sup>1</sup>Especialista de Primer Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Auxiliar. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>2</sup>Especialista de Primer Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Profesor Asistente. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>3</sup>Especialista de Primer Grado en Angiología y Cirugía Vascular. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>4</sup>Doctor en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Terapia Intensiva de Adultos. Profesor Titular. Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

<sup>5</sup>Especialista de Primer Grado en Angiología y Cirugía Vascular. “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

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

## RESUMEN

**Introducción:** la isquemia de miembros inferiores es una enfermedad crónica y frecuente cuya causa habitual son las enfermedades metabólicas como la diabetes y aterosclerosis.



**Objetivo:** evaluar los resultados del trasplante autólogo de células madre adultas procedentes de la médula ósea, en pacientes con insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores.

**Métodos:** estudio pre-experimental, en el Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”, desde febrero de 2016 hasta febrero de 2017. El universo estuvo constituido por 57 pacientes que acudieron al servicio de angiología en el período señalado y la muestra por 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes recibieron tratamiento con Hebervital® por cuatro días y el autoinjerto se realizó mediante inyecciones intramusculares periarteriales de concentrados plasmáticos de células madre. Las variables en estudio fueron: edad, sexo, sector vascular afectado, distancia de claudicación e índice tobillo-brazo cada tres meses, hasta el año.

**Resultados:** la mayoría de los pacientes tenían entre 50 y 59 años (40 %) de los cuales el 30 % corresponde al sexo masculino. La hipertensión arterial y el hábito de fumar fueron los principales factores de riesgo encontrados. Se comprobó un aumento de la distancia de claudicación en la evolución clínica a los 12 meses y se obtuvo una respuesta hemodinámica más favorable después del trasplante autólogo de células madre.

**Conclusiones:** se observó mejoría clínica y hemodinámica a los 12 meses del tratamiento que impidió la aparición de la isquemia crítica en los pacientes, lo que demuestra la utilidad terapéutica de este.

**Palabras clave:** TRASPLANTE AUTÓLOGO; TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE; ISQUEMIA CRÓNICA QUE AMENAZA LAS EXTREMIDADES; EXTREMIDAD INFERIOR; HIPERTENSIÓN; TABAQUISMO; DIABETES MELLITUS.

## ABSTRACT

**Introduction:** lower limb ischemia is a chronic and common disease whose usual cause is metabolic diseases such as diabetes and atherosclerosis.

**Objective:** to evaluate the results of autologous transplantation of adult stem cells from bone marrow in patients with chronic peripheral arterial insufficiency of the lower limbs.

**Methods:** pre-experimental study, at the “Dr. Antonio Luaces Iraola”, from February 2016 to February 2017. The universe consisted of 57 patients who attended the angiology service in the indicated period and the sample consisted of 20 patients who met the inclusion criteria. The patients received treatment with Hebervital® for four days and the autograft was performed through periarterial intramuscular injections of plasma stem cell concentrates. The variables under study were: age, sex, affected vascular sector, claudication distance and ankle-brachial index every three months, up to one year.



**Results:** the majority of patients were between 50 and 59 years old (40%), of which 30% were male. High blood pressure and smoking were the main risk factors found. An increase in the distance from claudication was found in the clinical evolution at 12 months and a more favorable hemodynamic response was obtained after autologous stem cell transplantation.

**Conclusions:** clinical and hemodynamic improvement was observed 12 months after treatment, which prevented the appearance of critical ischemia in the patients, demonstrating its therapeutic usefulness.

**Keywords:** TRANSPLANTATION, AUTOLOGOUS; STEM CELL TRANSPLANTATION; CHRONIC LIMB-THREATENING ISCHEMIA; LOWER EXTREMITY; HYPERTENSION; TOBACCO USE DISORDER; DIABETES MELLITUS.

Recibido: 08/07/2022

Aprobado: 22/07/2022

## INTRODUCCIÓN

La isquemia de miembros inferiores es una enfermedad crónica y de frecuente consulta médica. Enfermedades metabólicas como la diabetes y la aterosclerosis, son contribuyentes principales a esta enfermedad que se caracteriza por la progresiva pérdida de la circulación sanguínea debido a oclusión o modificaciones de las arterias infrainguinales en el trayecto fémoropoplíteo o tibioperoneo, con consecuentes alteraciones como: úlceras, cambios de coloración, infecciones, gangrena localizada o extendida en el pie o la extremidad. Dichas lesiones se acompañan de un intenso dolor de reposo vascular.<sup>(1-3)</sup>

Una gran proporción de los enfermos pudiera llegar a la amputación de la extremidad o la muerte, si no se realiza el diagnóstico y tratamiento oportuno de la isquemia de la extremidad. Por tal motivo, se realizan estudios con el fin de hallar el mejor tratamiento revascularizador y es entonces cuando se tienen en cuenta las posibilidades de la medicina regenerativa, por el comprobado efecto terapéutico de las células madre adultas en el tratamiento de enfermedades coronarias y de las arterias periféricas.<sup>(4,5)</sup>

Existen evidencias de que el implante de células mononucleares procedentes de la médula ósea en los miembros isquémicos, puede mejorar la vascularización del tejido y tener un impactante resultado en la



irrigación del miembro afectado, lo que se puede constatar por la disminución de la distancia de claudicación o por la medición de las presiones en los miembros inferiores.<sup>(6,7)</sup>

Los primeros ensayos clínicos en Cuba con células madre hematopoyéticas, se comenzaron en La Habana en febrero de 2004, a partir del trasplante de células madre adultas autólogas, procedentes de la médula ósea, en un paciente con isquemia crítica de un miembro inferior y que tenía indicación de una amputación mayor. El enfermo tuvo una evolución favorable, se evitó la amputación de la extremidad afectada.<sup>(8)</sup>

En el momento del nacimiento existen células madre somáticas en la mayoría de los tejidos corporales; estas están integradas a los mecanismos que emplea el organismo para la renovación celular en condiciones fisiológicas o ante un daño de los tejidos. La médula ósea de individuos adultos contiene un grupo heterogéneo de células madre, con amplia capacidad de diferenciación. En la sangre periférica se han encontrado poblaciones de células madre, pero en concentraciones mucho más bajas. Este hecho ha determinado que la médula ósea y la sangre periférica, sean las fuentes más utilizadas para la obtención de células madre.<sup>(8,9)</sup>

La colección de células madre a partir de médula ósea se realiza en el salón de operaciones mediante punciones múltiples en las crestas ilíacas, con los pacientes bajo anestesia. La médula ósea obtenida contiene todos los elementos de su entorno natural y debe someterse a determinados procedimientos, entre ellos: la separación en un gradiente de densidad con ficoll u otros, que permiten disminuir el volumen del concentrado celular y aumentar la concentración y la pureza de las células madre, para luego implantarlas en el órgano diana.<sup>(10)</sup>

En la sangre periférica las células madre existen en bajas concentraciones, con escasas probabilidades de lograrse una recolección adecuada. Esta situación puede ser cambiada mediante terapias con factores estimuladores, entre ellos el factor estimulador de colonias granulocíticas (FEC-G<sup>®</sup>).<sup>(11)</sup>

El factor estimulante de colonias de granulocitos (FSC-G), Hebevital<sup>®</sup> es un potente factor de crecimiento neuronal con propiedades multimodales: antiapoptóticas, arteriogénicas y neurogénicas. En modelos animales, estimula la regeneración funcional y estructural del sistema nervioso central.<sup>(5,11)</sup>

Un procedimiento alternativo introducido recientemente en Cuba, es la implantación de células madre que median la liberación de factores de crecimiento, o bien progenitores de células endoteliales, capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico. El autotrasplante de células mononucleares, que es aplicado en el tejido isquémico de los miembros inferiores, se realizó al tener en cuenta su potencialidad para proporcionar células progenitoras endoteliales y secretar varios factores



angiogénicos; su implantación en los tejidos isquémicos contribuye a la angiogénesis y la regeneración hística, cuyo resultado final es proporcionar un tratamiento alternativo efectivo en pacientes sin criterio quirúrgico revascularizador de una extremidad isquémica amenazada.<sup>(8,9)</sup>

Si tomamos en cuenta la experiencia y buenos resultados de este tratamiento en Cuba y la frecuente presentación de la insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores, en pacientes con enfermedades metabólicas que asisten al servicio de Angiología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila, se hace necesario incrementar las evidencias sobre las características, beneficios y eventuales reacciones adversas de este novedoso tratamiento.

El objetivo de esta investigación es evaluar los resultados del trasplante autólogo de células madre adultas procedentes de la médula ósea, en pacientes con insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores en el servicio de angiología y cirugía vascular del Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” de Ciego de Ávila.

## MÉTODO

Se realizó un estudio pre-experimental de un solo grupo (antes y después), en pacientes con insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores, que asistieron al servicio de angiología del Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola” desde el primero de febrero de 2016, hasta el primero de febrero de 2017.

El universo de estudio estuvo constituido por 57 pacientes con diagnóstico de insuficiencia arterial periférica crónica de miembros inferiores y la muestra quedó conformada por 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: mayores de 18 años que firmaron el consentimiento para participar en el estudio y pacientes en los que falló la cirugía de revascularización.

Las variables en estudio fueron: grupo de edad, sexo, sector vascular afectado, distancia de claudicación e índice tobillo-brazo (ITB).

Fueron seleccionados los pacientes que pertenecían a los estadios IIB al IV de la clasificación de insuficiencia arterial periférica de Fontaine,<sup>(12)</sup> 3, 4, 5 y 6 de la Categoría Rutherford; I, II, III del Grado Rutherford.<sup>(13)</sup>

Los pacientes seleccionados para trasplantes, previo consentimiento informado, recibieron tratamiento con Hebervital<sup>®</sup> por cuatro días, con el objetivo de movilizar células madre de la médula ósea hacia la sangre periférica, para su posterior colección e implante.



La dosis promedio fue de 10 mg/kg por día (mínimo 9, máximo 13 mg/kg diarios) del factor de crecimiento base (FSC-G), en dosis divididas, administradas durante cuatro días consecutivos posteriores al ingreso, por vía subcutánea, sin sobrepasar en ningún caso la dosis total de 1 200 mg por día. La dosis inicial de FSC-G (en pacientes con peso inferior a 90 kg) se elevó a 1200 mg por día, en casos en que, al tercer día de tratamiento, el conteo absoluto de neutrófilos permanecía por debajo de 20 000 cel./mm<sup>3</sup>.

Las células madre se colectaron en la sangre periférica del paciente 24 horas antes de realizada la terapia celular, en el banco de sangre provincial, basados en las normas y procedimientos aprobados.

Para la aplicación de las células madre adultas presentes en la médula ósea se realizó el trasplante celular (autoinjerto) mediante inyecciones intramusculares periarteriales de concentrados plasmáticos de células madre. Se utilizaron los siguientes sectores:

Aortoiliaco: intramuscular, si se presentaba isquemia crítica en la vía safeno distal.

Femoropoplíteo: intramuscular, si se apreciaba isquemia crítica en la vía femoral de forma intraarterial.

Popliteodistal: intramuscular, si se identificaba isquemia crítica en la vía femoral de forma intraarterial.

La aplicación intramuscular fue de 0.5 a 1ml de suspensión de mononucleares, a un centímetro de profundidad, con una distancia de uno a tres centímetros entre cada aplicación. El implante celular se aplicó por medio de una punción directa en la vena safeno distal, a todo paciente que, desde el punto de vista clínico y hemodinámico, presentara oclusión del sector aortoiliaco, previa corroboración de la ausencia de isquemia crítica de la extremidad.

A todo paciente que presentó oclusión de los sectores femoropoplíteo o poplíteo distal, --siempre que desde el punto de vista clínico y hemodinámico no existiera isquemia crítica de la extremidad--, se le aplicó el implante celular por medio del cateterismo intervencionista, a través de arterias femorales con un catéter de angioplastia.

Se mantuvieron los tratamientos protocolizados en el servicio de angiología y cirugía vascular y se efectuaron las modificaciones que se estimaron necesarias para controlar la sintomatología del enfermo o la presencia de infecciones.

Se realizó un examen físico general, previo interrogatorio, para la determinación de factores de riesgo tales como obesidad, hábito de fumar, hipertensión arterial, hiperlipidemia, antecedentes familiares. Se efectuó el examen físico general y específico de las extremidades isquémicas; se anotaron los datos en la historia clínica de los pacientes.



Con posterioridad, se realizaron las mediciones de las presiones de los miembros inferiores a partir del cálculo del ITB, un método simple, preciso, barato, que se puede reproducir y permitió a los autores el estudio de la enfermedad arterial periférica en la consulta médica; se precisa de un esfigmomanómetro convencional, una sonda de Doppler continuo manual y una pequeña cantidad de gel conductor.

Para el cálculo del ITB debe determinarse la presión sistólica en las arterias braquiales de miembros superiores, así como las arterias tibiales posteriores y dorsales de miembros inferiores. El ITB de cada extremidad se obtiene de dividir la presión arterial sistólica máxima de esa extremidad inferior (la mayor de la arteria tibial posterior o dorsal del pie), entre la mayor de las dos arterias braquiales. El denominador es común para el cálculo de los ITB de cada una de las dos extremidades:<sup>(14-17)</sup>  $ITB = \frac{\text{presión arterial sistólica máxima en el tobillo o el pie}}{\text{presión arterial sistólica máxima en el brazo}}$ .<sup>(14)</sup>

La medición de las presiones debe realizarse después de que el paciente haya permanecido tumbado en reposo durante cinco o diez minutos. En individuos sanos, la presión arterial sistólica del tobillo es de 10 a 15 mmHg mayor que la presión sistólica braquial, debido a la mayor resistencia vascular periférica en las arterias del tobillo. Los resultados del ITB se interpretan del siguiente modo:<sup>(17)</sup>

- ITB > 1,3: vaso no compresible (calcificado).
- ITB 1-1,29: normal.
- ITB 0,91-0,99: resultado equívoco.
- ITB 0,41-0,89: enfermedad arterial periférica ligera-moderada.
- ITB 0-0,4: enfermedad arterial periférica grave.

En general, un vaso no compresible es el que se asocia a una importante calcificación arterial que origina una presión arterial falsamente elevada en las arterias del tobillo, con lo que el ITB es  $\geq 1,3$ . Esta situación se encuentra con mayor frecuencia en ancianos con diabetes mellitus, pacientes con hemodiálisis por insuficiencia renal terminal y en ocasiones, en pacientes que tienen tratamiento con corticoides. Ésta es la mayor limitación del ITB, por lo que estos pacientes deben ser remitidos para otras pruebas diagnósticas más precisas.<sup>(18)</sup>

No obstante, el ITB muestra una excelente correlación con los síntomas y la limitación funcional del paciente y puede predecir la severidad de la enfermedad arterial periférica. Comparado con la angiografía (que es el estándar para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica), un ITB menor de 0,9 tiene una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 100 % para la detección de lesiones con estenosis mayor del 50% en una o más arterias de una pierna.



Tuvo lugar, además, la medición de las presiones segmentarias de las extremidades. Esta prueba puede usarse como complemento del ITB para determinar la extensión y la severidad de la enfermedad arterial periférica. Se considera significativa una reducción mayor o igual a 20 mmHg entre segmentos de una misma extremidad, o en comparación con el mismo segmento de la extremidad opuesta. Se han empleado diversas posiciones de los manguitos de presión para determinar la localización de la enfermedad vascular:

- Entre la arteria braquial y la parte superior del muslo, refleja enfermedad aortoiliaca.
- Entre las partes superior e inferior del muslo, indica afección de la arteria femoral superficial.
- Entre la parte inferior del muslo y la superior de la pantorrilla, indica afección de la arteria femoral superficial o la arteria poplítea.
- Entre las partes superior e inferior de la pantorrilla, indica afección infrapoplítea.

En los pacientes con claudicación intermitente, el dolor puede localizarse en glúteos, caderas, muslos, las pantorrillas o los pies. La localización del dolor suele asociarse con bastante precisión con el nivel de la estenosis arterial:

- Glúteos y caderas: enfermedad aortoiliaca.
- Muslos: arteria femoral común o aortoiliaca.
- Dos tercios superiores de las pantorrillas: arteria femoral superficial.
- Tercio inferior de las pantorrillas: arteria poplítea.
- Claudicación del pie: arteria tibial o peroneal

Se indicaron estudios evolutivos antes, durante y después del tratamiento regenerativo.

El examen físico vascular se recopiló en la historia clínica del paciente antes de la primera aplicación de células madre en los meses primero, tercero, sexto, noveno y duodécimo. Se procedió a medir las úlceras cutáneas (de acuerdo con el criterio del médico de asistencia).

El índice de presiones tobillo-brazo fue medido antes de la primera aplicación de células madre en los meses antes mencionados. La arteriografía femoral por punción directa, fue indicada antes de la primera aplicación de células madre y a los 12 meses. Las pruebas de laboratorio fueron ordenadas de acuerdo con el criterio del médico de asistencia.

Toda la información se llevó a una base de datos confeccionada con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS versión 18.0). Los resultados se resumieron en frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar la distancia de claudicación y la respuesta hemodinámica según el ITB antes

y después del tratamiento, se utilizó la prueba no paramétrica Kruskal-Wallis para determinar la significación estadística con una confiabilidad del 95% y una significación de 0.05.

Durante el estudio se cumplieron los principios bioéticos de la *Declaración de Helsinki*.<sup>(19)</sup> Los participantes, o en su lugar los familiares, firmaron el consentimiento informado antes de iniciar la investigación. La información utilizada se resguardó debidamente para evitar su divulgación. Se mantuvo el anonimato y se protegieron otras señas personales de los investigados y los especialistas participantes.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra el predominio del sexo masculino (85%) y del grupo de 50 a 59 años de edad, que representó el 40,00%, seguido del grupo de 60 a 69 años de edad, con el 35,00%.

**Tabla 1** - Distribución de pacientes según grupos de edades y sexo

Edad (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
40-49	0	0,00	1	5,00	1	5,00
50-59	2	10,00	6	30,00	8	40,00
60-69	0	0,00	7	35,00	7	35,00
70-75	1	5,00	3	15,00	4	20,00
Total	3	15,00	17	85,00	20	100,00

Fuente: Historia clínica

En la tabla 2 se evalúa la distancia de claudicación. Se puede observar que antes del tratamiento los 20 pacientes claudicaban (tenían que detener la marcha por el dolor en los miembros inferiores afectados), en distancias inferiores a 200 metros (claudicación cerrada).

Después del tratamiento con trasplante autólogo de células madre, 19 pacientes (95,00%) presentaron una claudicación abierta (más de 200 metros) y diferencias significativas a los 12 meses después de aplicado el tratamiento, lo que revela la efectividad de este en cuanto al aumento de la distancia de claudicación.

**Tabla 2** - Evaluación de la distancia de claudicación antes y después del tratamiento con trasplante autólogo de células madre

Distancia de claudicación	Trasplante autólogo de células madre									
	Antes		3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
200 metros y más	0	0,00	10	50,00	15	75,00	18	90,00	19	95,00
150 a 200 metros	8	40,00	4	20,00	2	10,00	2	10,00	1	5,00
100 a 150 metros	7	35,00	3	15,00	3	15,00	0	0,00	0	0,00
50 a 100 metros	4	20,00	3	15,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
0 a 50 metros	1	5,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	20	100,00	20	100,00	20	100,00	20	100,00	20	100,00

Test de Kruskal- Wallis Test p= 0.000

La tabla 3 muestra la evolución hemodinámica del trasplante autólogo de células madre por período de tratamiento, según el índice tobillo-brazo. A los 12 meses, nueve pacientes (45,00 %) presentaron un índice de tobillo-brazo normal (1-1,29) y un paciente (5,00 %), un índice tobillo-brazo mayor de 1,3 (vaso no compresible calcificado). El resto (10 pacientes; 50,00%) tuvieron un índice de 0,41-0,89. Se encontró relación significativa ( $p= 0,014$ ) entre el índice tobillo-brazo y la mejoría hemodinámica del paciente después del trasplante autólogo de células madre.

**Tabla 3** - Evaluación de la respuesta hemodinámica al trasplante autólogo de células madre, según índice tobillo-brazo, antes y después del tratamiento

Índice tobillo brazo	Respuesta hemodinámica al trasplante autólogo de células madre									
	Antes		3 meses		6 meses		9 meses		12 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-0,4	1	5,00	1	5,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
0,41-0,89	18	90,00	15	75,00	14	70,00	11	55,00	10	50,00
0,91-0,99	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
1-1,29	0	0,00	3	15,00	5	25,00	8	40,00	9	45,00
> 1,3	1	5,00	1	5,00	1	5,00	1	5,00	1	5,00
Total	20	100,00	20	100,00	20	100,00	20	100,00	20	100,00

Test de Kruskal- Wallis Test p= 0.014

## DISCUSIÓN

La enfermedad arterial periférica de los miembros inferiores es un problema de salud importante, no solo por su impacto directo, sino por la naturaleza sistémica del proceso de enfermedad. Cabe señalar



que en muchos casos se hace necesaria la amputación de las extremidades inferiores, lo que aumenta el riesgo de muerte.<sup>(1-3)</sup>

En el presente estudio se evidenció que el grupo etario dominante fue el de 50 a 59 años con predominio del sexo masculino, similar a lo informado por otros autores.<sup>(5,20)</sup> En un estudio de pesquisa de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en personas mayores de 50 años en la población habanera, se reveló el predominio de ambas variables, similar a lo encontrado en esta investigación,<sup>(21)</sup> lo que pudiera estar relacionado con el envejecimiento poblacional de la población cubana y el consecuente desarrollo de aterosclerosis.

Al igual que en otros estudios, el hábito de fumar fue el factor de riesgo predominante en los pacientes estudiados.<sup>(2,5,22)</sup> Esto pudiera estar relacionado con que el tabaco contiene sustancias químicas como la nicotina, monóxido de carbono, nitrosaminas y sustancias oxidantes, entre otras que contribuyen a la inflamación y el deterioro endotelial, considerado el primer paso de la enfermedad vascular.<sup>(22,23)</sup>

Dentro de las comorbilidades más frecuentemente asociadas, se encuentran la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, que también predominaron en esta muestra, lo cual coincide con la literatura revisada.<sup>(2,5,17)</sup> Se ha demostrado que un aumento de la presión arterial de más de 10 mmHg se asocia con un aumento del riesgo de enfermedad arterial periférica. De igual manera en la diabetes mellitus la esclerosis medial comprobada o sospechada de las arterias de las extremidades inferiores, aumentan el riesgo de aterosclerosis periférica.<sup>(24)</sup>

El aumento de la distancia de claudicación encontrada a los 12 meses, demuestra la eficacia del método empleado en esta investigación; resultados similares revelan Ortiz-Peña y Rodríguez-Casas<sup>(20)</sup> y Hernández-Ramírez y cols.,<sup>(25)</sup> quienes constataron una tendencia ascendente de la distancia de claudicación durante los meses de evaluación.

La modificación de los resultados de los índices tensionales tobillo-brazo indican que el trasplante autólogo de células madre impidió la aparición de la isquemia crítica en los pacientes en estudio. Esto coincide con lo reportado por Feito-Castex y cols.<sup>(5)</sup> sobre la evolución clínica y hemodinámica de los pacientes con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, tratados con trasplante de células madre mononucleares hematopoyéticas de sangre periférica, resultados esperanzadores a criterio de esos autores.<sup>(5)</sup> Así también lo resaltan Ortiz-Peña y Rodríguez-Casas.<sup>(20)</sup>

Como limitaciones del estudio se reconocen la poca disponibilidad de exámenes radiológicos que dificultó en cierta medida el diagnóstico del sector vascular afectado y la escasa literatura publicada con resultados de investigaciones al respecto.

## CONCLUSIONES

Existió un predominio del sexo masculino, el grupo de edad de 50 a 59 años y el hábito de fumar. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial; el sector vascular femoropoplíteo fue el más afectado. El trasplante autólogo de células madre fue efectivo, al evidenciar un aumento en el tiempo de la distancia de claudicación y al impedir la aparición de la isquemia crítica.

El aporte de la investigación radica en agregar evidencias sobre un tratamiento novedoso, poco referenciado en la literatura, para pacientes con enfermedad arterial periférica con escasas opciones terapéuticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lecouturier J, Scott J, Rousseau N, Stansby G, Sims A, Allen J, et al. Peripheral arterial disease diagnosis and management in primary care: a qualitative study. BJGP Open [Internet]. 2019 [citado 7 Feb 2022];3(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://bjgpopen.org/content/bjgpoa/3/3/bjgpopen19X101659.full.pdf>
2. Núñez-Rojas G, Lozada-Martínez ID, Bolaño-Romero MP, Ramírez-Barakat E. Isquemia Arterial Aguda De Las Extremidades: ¿cómo Abordarla? Rev. Colomb. Cir [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022];35(1):100-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v35n1/2619-6107-rcci-35-01-00100.pdf>
3. Martínez-Díaz Y, Fernández-Quintana LC, Cabrera-Zamora JL, Almeida-Hernández L. Calidad de vida en pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en estadios iniciales. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. Jun 2018 [citado 7 Feb 2022];19(1):17-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v19n1/ang03118.pdf>
4. Martínez-Garrido R, Montano-Iglesias E, de Armas-López G, Pérez-Montiel D. Aplicación de la terapia regenerativa en la enfermedad arterial periférica y el pie diabético isquémico. Rev Cubana Angiología Cirugía Vascul [Internet]. 2019 [citado 16 Feb 2022];20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1682-00372019000200004&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1682-00372019000200004&script=sci_arttext&tlng=en)



5. Feito-Castex TR, Arce-González MA, Medina-LLamosa PD, Bustillo-Santandreu MJ, García-Seco FV, Perurena-LLamosa C. Caracterización de los pacientes con enfermedad arterial periférica, tratados con células mononucleares autólogas. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. Ago 2020 [citado 15 Feb 2022];21(2):[aprox 16 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v21n2/1682-0037-ang-21-02-e91.pdf>
6. Yanishi K, Shoji K, Fujioka A, Hori Y, Yukawa A, Matoba S. Impact of therapeutic angiogenesis using autologous bone marrow-derived mononuclear cell implantation in patients with no-option critical limb ischemia. Ann Vas Dis [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022];13(1):13-22. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/avd/13/1/13\\_ra.20-00002/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/avd/13/1/13_ra.20-00002/_pdf)
7. Cooke JP, Meng S. Vascular regeneration in peripheral artery disease. Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biol [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2022];40(7):1627-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7357605/pdf/nihms-1593955.pdf>
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 [Internet]. 2011 [citado 10 Mar 2021];27(1):139-63. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n1/hih12111.pdf>
9. Roque-Pérez L, Alfonso-Alfonso Y, Pláin-Pazos C. Aplicaciones de las células madre en la angiología cubana. Universidad Médica Pinareña [Internet]. 2018 [citado 15 Jul 2022];14(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/298/html>
10. Bustos-Araya S, Montenegro-Matamoros Y, Swirgsde-Baltodano C, Trigueros-Hernández D, Vargas-González R, Mora-Román JJ. Obtención de células madre mesenquimales y participación de estas en la modulación de la respuesta inmune. Tecnología en Marcha [Internet]. 2018 [citado 15 Jul 2022];31(3):29-40. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/tem/v31n3/0379-3982-tem-31-03-29.pdf>
11. Modi J, Menzie-Sudaram J, Xu H, Trujillo P, Medley K, Marshall ML, et al. Mode of action of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) as a novel therapy for stroke in a mouse model. J Biome Sci [Internet]. 2020 [citado 22 Feb 2022];27(1):[aprox. 19 p.]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943893/pdf/12929\\_2019\\_Article\\_597.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943893/pdf/12929_2019_Article_597.pdf)
12. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlung der peripheren durchblutungstörungen. Helvetia Chirurgica Acta.1954; 5: 199-233.
13. Rutherford RB. Vascular Surgery. 4ta ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995.



14. Ares AM, Cendán M, Garrote A, González C, Raña CD, Rojo V, et al. Procedimiento de determinación del índice tobillo-brazo con doppler arterial [Internet]. Galicia: Servicio Gallego de Salud; 2020 [citado 20 Feb 2022]. Disponible en: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/cas/Publicaciones/Docs/AtEspecializada/PDF-2858-es.pdf>
15. Lema-Verdía L, Balboa-Barreiroa V, Couceiro-Sánchez E, González-Martín C, Pérttega-Díaz S, Seoane-Pillado T, et. al. Enfermedad arterial periférica en pacientes trasplantados renales. Validez del cuestionario de Edimburgo para el diagnóstico de enfermedad. Rev Nefrol Dial Traspl [Internet]. 2021 [citado 20 Feb 2022];41(2):100-2. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/646/1124>
16. Negrín-Valdés T, Rodríguez-Jiménez AE, Fardales-Rodríguez R, Castellanos-Gallo LA, Meneses-Jiménez JC, López-Callejas MA. El índice tobillo-brazo como predictor de enfermedad coronaria multivaso en pacientes con síndrome coronario agudo y enfermedad arterial periférica. Rev Finlay [Internet]. Sep 2020 [citado 20 Feb 2022];10(3):209-21. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v10n3/2221-2434-rf-10-03-209.pdf>
17. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2022];99(6):362-69. Disponible en: <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2019/0315/p362.pdf>
18. Shabani-Varaki D, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. BioMed Eng Online [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2022];17:61. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948740/pdf/12938\\_2018\\_Article\\_494.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948740/pdf/12938_2018_Article_494.pdf)
- 19 Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ratificada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Helsinki: 18ª Asamblea Mundial; 1964 [citado 22 Feb 2022]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/comunicados/HELSINSKI\\_2013.pdf](http://www.anmat.gov.ar/comunicados/HELSINSKI_2013.pdf)
20. Ortiz-Peña Y, Rodríguez-Casas E. Distancia de claudicación e índice tobillo-brazo en pacientes con insuficiencia arterial tratados con células madre. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2021 [citado 20 Feb 2022];22(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v22n2/1682-0037-ang-22-02-e127.pdf>
21. Barnés-Domínguez J, Aguirre-Aguirre M, Triana-Mantilla M, Arpajón-Peña Y. Caracterización de los pacientes con enfermedades vasculares periféricas fallecidos en un período de cuatro años. Rev



Cubana Angiol Cirugía Vascul ar [Internet]. 2022 [citado 18 Jun 2022];23(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://revangiologia.sld.cu/index.php/ang/article/view/190/354>

22. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. Circ J [Internet]. 2019 [citado 12 Jun 2022];83(10):1980-85. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/10/83\\_CJ-19-0323/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/83/10/83_CJ-19-0323/_pdf)

23. Zaid M, Miura K, Okayama A, Nakagawa H, Sakata K, Saitoh S, et al. Associations of high-density lipoprotein particle and high-density lipoprotein cholesterol with alcohol intake, smoking, and body mass index. Circ J [Internet]. 2018 [citado 22 Feb 2022]; 82:2557-65. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/82/10/82\\_CJ-18-0341/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/82/10/82_CJ-18-0341/_pdf)

24. PAD Guideline Writing Grou. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. Vasa [Internet]. 2019 [citado 22 Feb 2022];48(Supplement 102):[aprox. 79 p.]. Disponible en: [https://discovery.dundee.ac.uk/ws/files/41755642/0301\\_1526\\_a000834.pdf](https://discovery.dundee.ac.uk/ws/files/41755642/0301_1526_a000834.pdf)

25. Hernández-Ramírez P, Artaza-Sánchez H, Aparicio-Suárez JL, Cruz-Tamayo F, Díaz-Díaz AJ, Fernández-Delgado N, et al. Impact of the regenerative medicine in Angiology. Cuban experience. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 [citado 2 Feb 2022];18(1):3-18. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v18n1/ang02117.pdf>

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

Jorge Luis Carrera-Martínez: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, validación y redacción – borrador original.

Javier Borroto-Pacheco: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, validación y redacción – borrador original.

Yanet Teresa González-Martínez: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, validación y redacción – borrador original.

Volfredo Camacho-Asseff: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, visualización y redacción – revisión y edición.



---

Michael Díaz-Izquierdo: curación de datos, investigación, metodología, recursos, visualización y redacción – revisión y edición.

Jesús Tejidor-Fernández: curación de datos, investigación, metodología, recursos, visualización y redacción – revisión y edición.

### **Financiación**

Hospital General Provincial Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.