



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

ESTIMULACIÓN DE ANGIOGÉNESIS EN LA ISQUEMIA DE
MIEMBROS INFERIORES

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ELVA ROSA RAMÍREZ ALVARADO



MÉXICO, D.F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. JESÚS FERNANDO MONTIEL AGUIRRE

VOCAL: MASS EVA DELIA CALDERÓN GARCIDUEÑAS

SECRETARIO: Dr. ENRIQUE ORTEGA SOTO

1er. SUPLENTE: Dra. SONIA MAYRA PÉREZ TAPIA

2° SUPLENTE: EBC JULIO CESAR MARTÍNEZ ÁLVAREZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

CIUDAD UNIVERISTARIA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA: EVA DELIA CALDERÓN GARCIDUEÑAS

SUSTENTANTE: ELVA ROSA RAMÍREZ ALVARADO

Abreviaturas

AAS	ácido acetilsalicílico
cm	centímetros
cLDL	colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
EAP	enfermedad arterial periférica
EAV	enfermedad arterial vascular
FCP	factor de crecimiento plaquetario
HTA	hipertensión
ICMI	isquemia crítica de miembros inferiores
ITB	índice tobillo/brazo
IL	interleucina
LDL	lipoproteínas de baja densidad
mm	milímetros
m	metros
mmHg	milímetros de mercurio
NO	óxido nítrico
O ₂	oxígeno
PCR	proteína C reactiva
PGE	prostaglandinas

Índice

I.	Introducción	7
II.	Antecedentes	9
	Isquemia de miembros inferiores	12
	Incidencias	12
	Anatomía de la arteria	15
	Arterias de miembros inferiores	19
	Fisiopatología	21
	Formación de la placa aterosclerótica	24
	Clasificación de la isquemia en miembros inferiores	32
	Valoración clínica de la isquemia crónica	34
	Marcadores y diagnóstico	37
	Pulso	40
	Tratamientos	47
	Control de factores de riesgo	50
	Farmacoterapia	53
	Métodos vasculares	57
	Métodos quirúrgicos	59

Amputación	71
Definición	72
Causas principales de la amputación	73
Amputación en extremidades inferiores	75
Incidencia y nivel de amputación	75
Angiogénesis	77
Factores vasculares de crecimiento endotelial	79
Médula ósea	81
Nicho Celular	84
Células madre	87
Plasticidad	92
III. Terapia celular	94
Terapia celular en la isquemia de miembros inferiores	96
Estudios y ensayos clínicos	97
Tratamiento de Terapia celular en la Isquemia	122
IV. Discusión	124
V. Conclusión	127
VI. Referencias	129

I. INTRODUCCION

La isquemia en miembros inferiores es una enfermedad que afecta principalmente a la población mayor adulta, iniciando a una edad aproximada de 50 años, afectando con mayor frecuencia a hombres y provocando al mismo tiempo, una mala calidad de vida para el paciente.

La isquemia presente en miembros inferiores puede llegar a provocar la pérdida total o parcial de la extremidad, dependiendo de la etapa y evolución en que se encuentre la enfermedad y del grado en que el miembro este afectado.

La isquemia en miembros inferiores se debe a diversas causas y factores que hacen que esta se haga presente en el organismo, sin embargo en el 90% de los casos la principal causa es la aterosclerosis.

En la actualidad los principales tratamientos que se utilizan para tratar la isquemia en miembros inferiores, consisten en controlar los factores de riesgo, mantener una buena alimentación o incluso la amputación del miembro. El control de los factores de riesgo es importante a considerar para tratar y evitar el progreso de la enfermedad. Otros tratamientos utilizan solamente medicamentos anticoagulantes para mejorar la circulación y combatir la placa aterosclerótica en grados menores y etapas iniciales de la enfermedad.

Tratamientos invasivos y no invasivos son considerados en las etapas avanzadas y no tan graves de la enfermedad isquémica en miembros inferiores, en el caso de etapas ya muy avanzadas en donde el miembro inferior corre riesgo de pérdida, se utiliza la amputación como tratamiento alternativo.

Estudios recientes realizados con células progenitoras de médula ósea, han demostrado la regeneración de tejidos, es por eso que en la actualidad existe una alternativa de reciente aplicación, que consiste en la terapia celular, a base de células progenitoras de médula ósea, como tratamiento para la isquemia en miembros inferiores, que permite regenerar el tejido (terapia regenerativa) y evitar una posible amputación, mejorando la vascularización de los miembros inferiores mediante la angiogénesis y de esta manera evitar la pérdida de la extremidad.

Por tanto, esta nueva alternativa de tratamiento resulta ser muy útil para el paciente ya que no se verá afectada su calidad de vida, además de ser segura, eficaz y no presentar riesgos al someterse al tratamiento.

II. ANTECEDENTES

Isquemia en miembros inferiores

La isquemia es una enfermedad que se produce debido a la obstrucción de las venas o arterias en alguna parte del organismo, las zonas más frecuentes y afectadas del organismo donde se produce son: corazón, cerebro y extremidades inferiores (isquemia coronaria, isquemia cerebrovascular, isquemia en extremidades inferiores).

La isquemia en miembros inferiores es una enfermedad que se caracteriza principalmente por la obstrucción de arterias, esta puede ser crónica o aguda.

Esta obstrucción o disminución sanguínea en las arterias se produce debido a diferentes factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad.^{1, 17,18, 25, 28}

Algunas de las enfermedades y factores que contribuyen a que la enfermedad se presente son:

- La enfermedad arterial periférica (EAP): Enfermedad arterial oclusiva que condiciona una insuficiencia del flujo sanguíneo a las extremidades, resultado de la estenosis u obstrucción en las arterias.¹

- Enfermedad vascular aterosclerótica: Inflamación que provoca como respuesta el depósito principal de lípidos y otras sustancias en la pared arterial.¹
- Diabetes: Es un factor de riesgo mayor para que se presente y desarrolle la aterosclerosis.^{1, 17, 18}
- Hipertensión (HTA): Es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de la EAP y la enfermedad aterosclerótica, sin embargo es de menor prevalencia e importancia que los demás factores.¹
- Tabaquismo: Aumenta el riesgo de desarrollar y presentar la EAP, por la presencia de nicotina y monóxido de carbono (CO) que contribuyen a la reducción de transporte de oxígeno (O₂).^{1, 17, 18, 28}

Algunos otros factores con menor frecuencia son: la enfermedad de Buerger, diferentes tipos de vasculitis (enfermedad de Takayasu y de Horton), atrapamiento poplíteo, predisposición genética, proteína C reactiva (PCR) elevada, hipercoagulabilidad, la degeneración quística de la media, displasia fibromuscular o las arteritis específica, etc.²⁸

Los factores de riesgo para que la enfermedad se produzca, pueden ser divididos en factores de riesgo modificables o estables (documentados) y factores de riesgo no modificables o emergentes.

FACTOR NO MODIFICABLE O EMERGENTE

- Sexo
- Edad
- Factores genéticos

FACTOR MODIFICABLE O ESTABLE (DOCUMENTADO)

- Hipertensión
- Hiperlipemia
- Tabaquismo
- Diabetes
- Obesidad
- Sedentarismo
- Factores psíquicos

Incidencias

La isquemia en miembros inferiores es de menor incidencia que la enfermedad isquémica coronaria, pero de mayor prevalencia que la isquemia cerebrovascular.^{3,5}

- Población general: 2-10% de la población sufre de enfermedad isquémica en miembros inferiores.³³
- 400 casos/millón de habitantes → 1/3 sufre de amputación.³
- Sexo: La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres 2:1 y a partir de los 50 años 4:1 en adultos y jóvenes.
- Edad: A partir de los 55 años de edad aproximadamente. El 35% de la población está entre la edad de 60-65 años, y un 70% está entre los 70-75 años.²² De 4:1 en adultos (mayor de 55 años) que en jóvenes, 25-65 años (0.7%) en mujeres y en varones de 1.3%, un total de 2% de la población que sufre de isquemia.^{3,5,7}
- Peso: un gran porcentaje de la población que presenta isquemia en miembros inferiores sufre de sobrepeso u obesidad, es por eso que es importante el control de peso, en un índice de masa corporal menor de 25 kg/m².¹⁷
- Aterosclerosis: 90-95 % de los casos de isquemia.^{28, 33}

- Tabaquismo: Existe asociación entre personas fumadoras y la isquemia, sobre todo presentan las formas más graves de isquemia crítica (aumenta el riesgo 7 veces más en ex fumadores que en no fumadores y 16 veces más elevados en fumadores activos). La tasa de amputaciones también es mayor en personas fumadoras. ^{3,7,22}
- Diabetes: por cada aumento del 1% de la hemoglobina glucosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de EAP y es 10 veces mayor el riesgo de amputación en diabéticos que en los no diabéticos. ^{5,7,22}
- Hipertensión: La hipertensión arterial se asocia a una alta incidencia de hasta el 50% de los casos de isquemia en miembros inferiores, se considera que el riesgo es el doble en los pacientes hipertensos que en los que no sufren de HTA y de este 50%, el 70% de los pacientes que sufren isquemia padecen de HTA.
- Dislipidemia: Son trastornos frecuentes de los lípidos sanguíneos que favorecen a la aparición de isquemia, dado que la dislipidemia involucra aumento de colesterol y triglicéridos, dependiendo de la alimentación puede asociarse a un aumento de riesgo en hasta 6 veces mayor que en los que no sufren de dislipidemia. ^{7,9}
- Hiperhomocisteinemia: La alteración en el metabolismo de la homocisteína es de riesgo para la aterosclerosis, ya que promueve

la oxidación del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, por otra, inhibe la síntesis de óxido nítrico (NO).²²

- Marcadores inflamatorios: Los valores de PCR en pacientes con EAP establecida se han mostrado como un marcador de riesgo de futuros eventos cardiovasculares. Los valores de fibrinógeno y las alteraciones en las propiedades hemorreológicas de la sangre, también se han asociado con una mayor prevalencia de arteriopatía periférica. Algunos estudios han mostrado que las concentraciones elevadas de fibrinógeno condicionan una alteración de la microcirculación que se asocia con un diagnóstico clínico a la de claudicación intermitente.^{4,5,22}

Anatomía de la arteria

Las arterias son vasos sanguíneos (Figura 1) que se originan del corazón, a través de los cuales circula la sangre con O_2 a los demás tejidos para nutrirlos, a excepción de las arterias pulmonares. El término arteria proviene del griego, *ἀρτηρία*, "tubo, conducción, que enlaza".

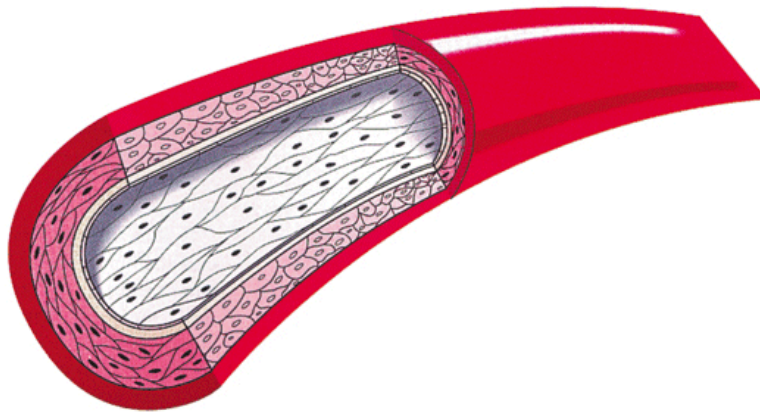


Figura 1. Los vasos (arterias) sanas, tienen sus paredes lisas, sin irregularidades y conservan una elasticidad normal. No tiene ateromas, lo que permite que tengan un flujo adecuado.

Las arterias son conductos membranosos y elásticos que se originan del corazón (Figura 2) y van presentando ramificaciones para así poder distribuirse por todo el organismo y nutrir los tejidos del cuerpo. ²⁴

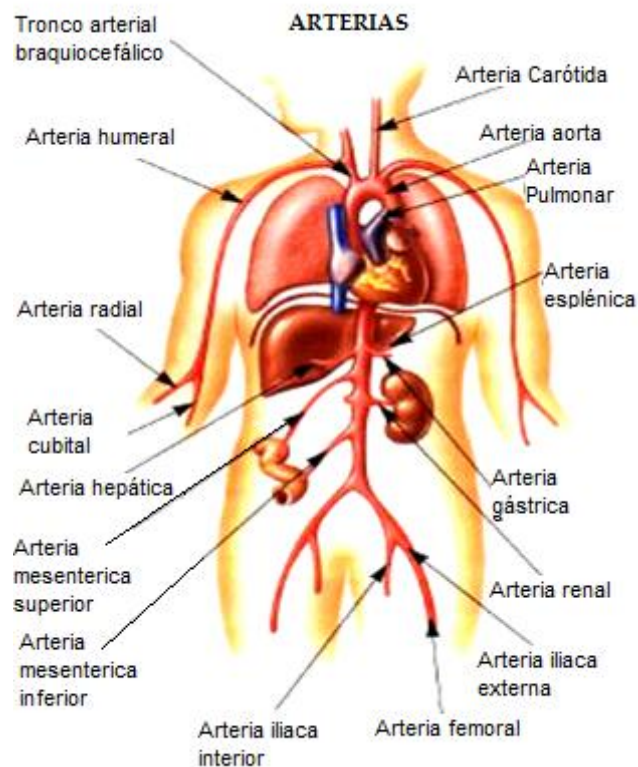


Figura 2. Distribución de arterias en el organismo

La pared arterial consta de tres capas concéntricas (Figura 3) también conocidas como tunicas.²⁴

1. Capa Interna o íntima: Presente en todos los vasos, constituida por el endotelio (epitelio escamoso simple) una membrana basal y una capa de fibras elásticas.
2. Capa Intermedia: Se compone de fibras musculares lisas y elásticas y fibras de colágeno, tiene aspecto compacto y espesor regular.

3. Capa Externa o adventicia: Consta principalmente de tejido conjuntivo laxo que se compone de fibroblastos y colágeno.

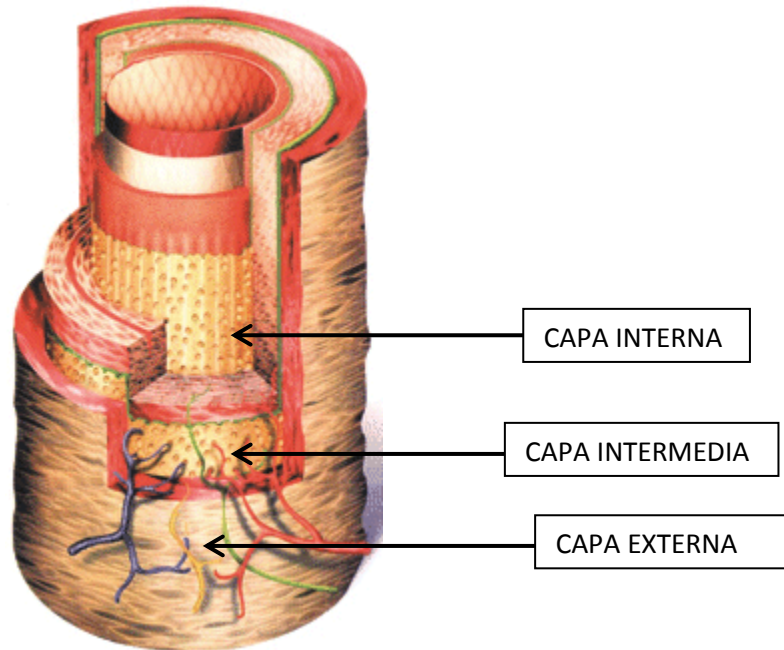


Figura 3. Capas que conforman las arterias

Las arterias conforme se van ramificando van disminuyendo de calibre, dando lugar a la formación de arteriolas y estos a su vez en capilares, su composición permite la elasticidad y contractilidad de las mismas, lo cual permite a su vez diferenciar dos tipos de arterias:

- Arterias elásticas: Son de mayor calibre y su función es la conducción de sangre a las arterias de menor calibre.
- Arterias musculares. (Arteriolas y capilares). Son de calibre intermedio y son menos elásticas, regulan el flujo sanguíneo.

Algunas arterias mayores a 1 mm cuentan en su pared además de la capa elástica, con una capa muscular que corre a través de vasa vasorum (pequeños vasos que están presentes en las paredes de las arterias para nutrirse); su inervación a los vasos sanguíneos (nervi vasorum: fenómeno vasomotor).²⁴

Arterias de miembros inferiores

La sangre arterial que es transportada a los miembros inferiores (Figura 4) se divide en las siguientes arterias.^{69, 70}

- Arteria femoral: es continuación de la arteria iliaca externa. Está situada en la parte anteromedial desde el muslo y se extiende desde el ligamento inguinal hasta el hiato del musculo aductor, continuando con la arteria poplítea.

Da origen a seis ramas colaterales:

1. Arteria epigástrica superficial
2. Circunfleja iliaca superficial
3. Pudenda externa superficial
4. Pudenda externa profunda
5. Femoral profunda
6. Descendente de la rodilla

- Arteria poplítea: es continuación de la arteria femoral. Se divide a su vez en arteria tibial anterior y arteria tibial posterior. Origina diversas ramas como:

- Dos arterias superiores de rodilla
 - Una arteria media de la rodilla
 - Dos arterias inferiores
 - Dos arterias musculares
- Arteria tibial anterior: es la rama de bifurcación anterior de la arteria poplítea, desciende hasta el borde inferior del retináculo de los músculos extensores llegando a la arteria dorsal del pie.

Da origen a cinco ramas principales:

1. Arteria recurrente tibial posterior
 2. Recurrente tibial anterior
 3. Recurrente peronea anterior
 4. Maleolar anterior medial
 5. Maleolar anterior lateral
- Arteria tibial posterior: se divide en las arterias plantares
 - Arteria peronea o fibular: esta arteria es la continuación de la arteria tibial posterior.
 - Arteria dorsal del pie: es continuación de la arteria tibial anterior.

Se divide en las siguientes ramas:

- Arterias tarsiana lateral
 - Seno del tarso tarsiana medial
 - Arqueda
 - Metatarsiana dorsal
- Arteria plantar. Continuación de la arteria tibial posterior. La arteria plantar a su vez se divide en:
 - Arteria plantar media
 - Arteria plantar lateral

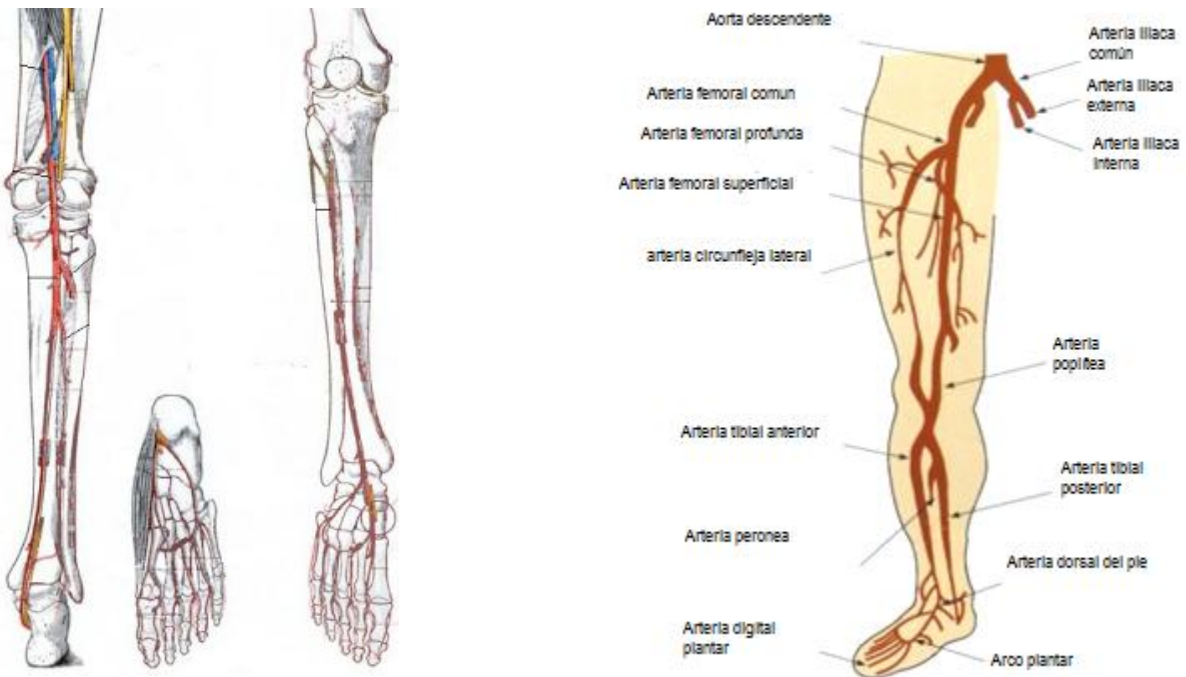


Figura 4. Arterias de los miembros inferiores

Fisiopatología

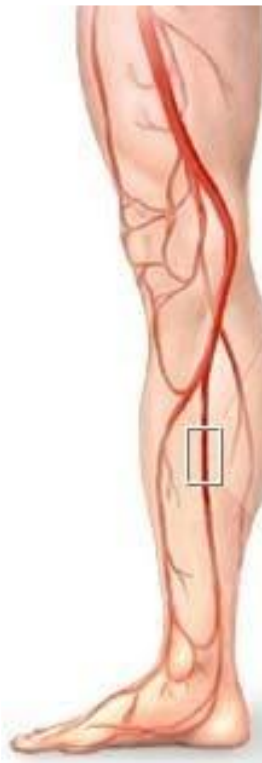
La isquemia en miembros inferiores puede presentarse y deberse a diversos factores y/o enfermedades, una de ellas es principalmente la aterosclerosis.^{3, 5, 22, 28, 33}

Factores como el tabaquismo, diabetes, HTA, hipercolesterolemia dañan el endotelio vascular causando una disfunción endotelial y por ende disminuyen la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), aumentando la endotelina I, la cual altera la hemostasia vascular y a su vez provoca que haya una mayor adhesión de la sangre.¹

La aterosclerosis es una enfermedad que se caracteriza principalmente por la acumulación de una placa aterosclerótica que puede estar compuesta por colesterol, esteroides de colesterol, calcio, grasas y otras sustancias que se encuentran en la sangre. (Figura 5)

Se sabe en la actualidad que, es de mayor importancia la composición de la placa aterosclerótica que el grado de estenosis. La ruptura de la placa aterosclerótica provoca problemas más serios que el grado de estenosis que pueda presentar.

Se desconoce el mecanismo preciso por el cual la placa aterosclerótica sufre una ruptura, sin embargo varias características histomorfológicas han identificado que las placas ateroscleróticas tienen cierta vulnerabilidad.²



En la aterosclerosis, las arterias sufren un estrechamiento y se reduce el flujo de sangre



Acumulación de sustancias grasas en la pared arterial

Figura 5. Placa aterosclerótica formada en arterias

Formación de la placa aterosclerótica

La formación de la placa aterosclerótica (Figura 6 y 7) inicia en el endotelio, debido a factores como la alimentación, tabaquismo, diabetes, hiperlipemia, entre otros factores de riesgo ya mencionados anteriormente, que inducen a la disfunción endotelial.⁴

La disfunción endotelial y la pérdida de su integridad desencadenan una serie de reacciones bioquímicas.

La vasoconstricción, adhesión plaquetaria y la formación de fibrina son los primeros procesos que conllevan a la formación de un coagulo.⁴

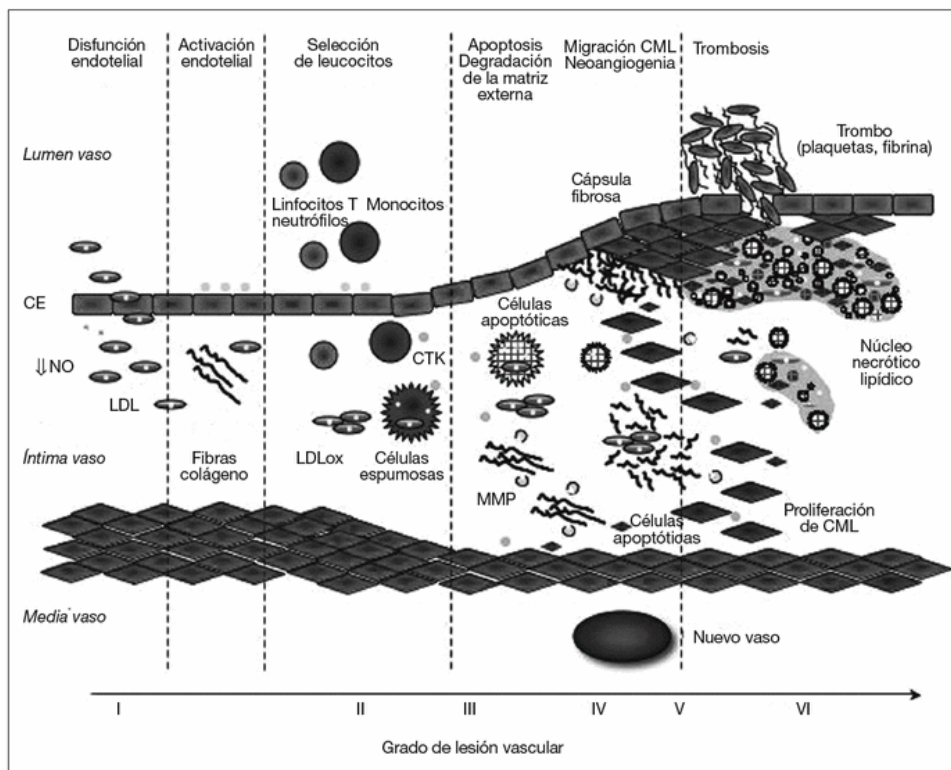


Figura 6. Formación de la placa aterosclerótica.

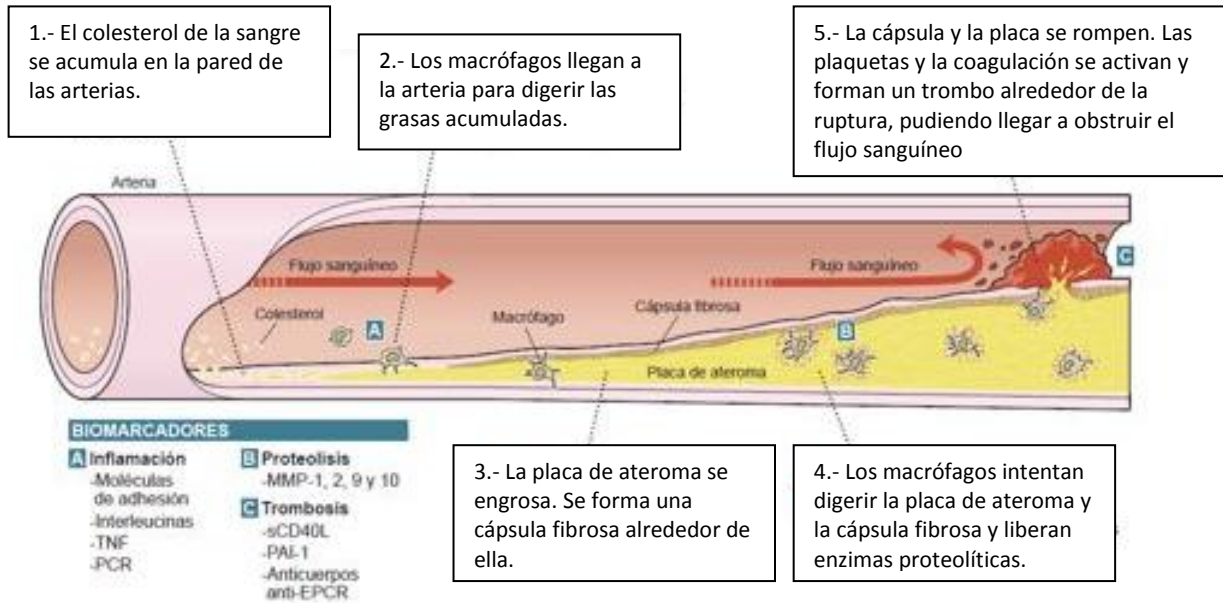


Figura 7. Proceso de Formación de la placa aterosclerótica en la arteria.

Se sabe que la respuesta inflamatoria es consecuencia de la oxidación de fosfolípidos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la placa aterosclerótica se han identificado diversos componentes incluyendo proteínas producto de la activación del complemento, factores del complemento, inmunoglobulinas, etc.

El progreso de la placa implica y depende la interacción que lleve a cabo con el endotelio y el daño del mismo, la liberación de las citoquinas, los factores de crecimiento, moléculas de adhesión, metaloproteínas, selectinas encargadas de las funciones de migración, reclutamiento, proliferación, síntesis proteica y lipídica, tono vasodilatador y coagulación de las células.

Hay dos hipótesis que plantean el origen de la aterosclerosis: la trombogénica y la lipídica que se han integrado a una teoría inflamatoria: La teoría del daño endotelial vascular. ^{1,2}

Al persistir la inflamación en el tejido se liberan enzimas, citoquinas y factores de crecimiento que a su vez atraerán a mayor número de macrófagos, linfocitos y plaquetas provocando un aumento y crecimiento de la placa de la matriz extracelular, además de la formación de trombos por la agregación de plaquetas y posible aparición de focos necróticos en la placa con potencial embolígeno. ¹

La teoría del daño endotelial vascular es la teoría más importante y aceptable hasta el momento acerca del origen de la aterosclerosis:

- Durante el estado inflamatorio que es provocado por factores de riesgo como la diabetes, HTA, tabaquismo, hiperlipemia, etc. (figura 8) son liberadas citoquinas, interleucinas IL (IL 1, IL 6, IL 8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- **α**) las cuales activan los linfocitos y a su vez el endotelio y el hígado. Son estimuladas proteínas de adhesión y metaloproteínas en el endotelio y linfocitos, mientras que en el hígado se estimula la PCR, el amiloide A y el fibrinógeno. ²

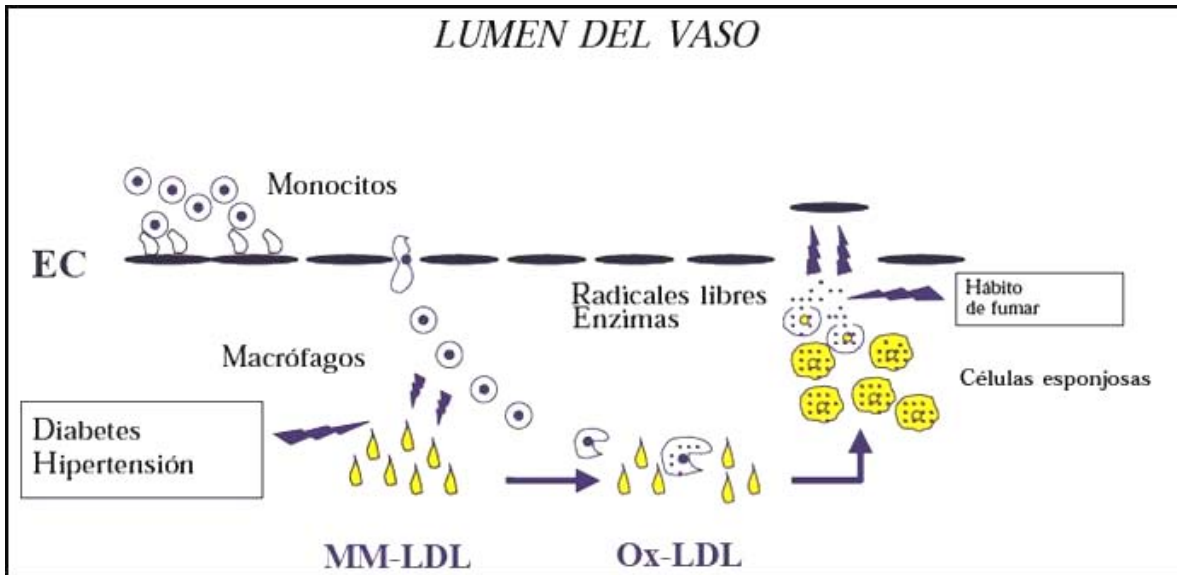


Figura 8. Estado inflamatorio causado por factores de riesgo en el vaso sanguíneo

El endotelio que tiene funciones antitrombóticas, fibrinolíticas, vasodilatadoras, endocrinas y paracrinas, se ve alterado y por tanto afectado debido a la respuesta inflamatoria generando radicales libres, citoquinas y mediadores que causan una disfunción endotelial.

La disfunción endotelial se manifiesta con la reducción de óxido nítrico (NO) y el incremento de la endotelina, posteriormente regula la modulación y permeabilidad de la membrana, debido a las lipoproteínas plasmáticas, la adhesión leucocitaria, liberación de factores trombóticos y antitrombóticos y sustancias vasoactivas.

Un endotelio sano en estado no inflamatorio no permite la adhesión de leucocitos, pero después del consumo de colesterol y otros factores que afectan el endotelio las células endoteliales expresan

moléculas en su superficie que se unen a los leucocitos. Principalmente moléculas de adhesión de células vasculares tipo I (VCAM, molécula de adhesión endotelial), que promueven la adhesión y migración de monocitos y linfocitos circulantes.

Las cLDL penetran a la subintima y se oxidan estimulando así la síntesis y liberación de leucotrienos y otras moléculas quimiotácticas para linfocitos y monocitos, la expresión de las moléculas de adhesión y la producción de los factores de crecimiento plaquetario (FCP) dando así lugar a la inflamación.

Los linfocitos migran al subendotelio liberando sustancias quimiotácticas y factores de diferenciación, los monocitos se convierten en macrófagos que fagocitan a las LDL oxidadas que se acumulan en el interior, dando lugar a la formación de células esponjosas, al mismo tiempo los monocitos secretan grandes cantidades de citoquinas, TNF- α , IL-1, factor de crecimiento tumoral beta, sustancias quimiotácticas y factores de crecimiento (Factores estimulantes de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos) además de sustancias promotoras de la migración y proliferación del musculo liso (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2, IL-2) formando la estría grasa que se compone de un núcleo de células esponjosas, monocitos, linfocitos, en torno al cual comienzan a multiplicarse células del musculo liso, las

cuales comienzan a secretar elastina, colágeno y glucosaminoglucanos que dan formación a la capa fibrosa. Los macrófagos liberan grandes cantidades de sustancias que permiten la migración de monocitos y su replicación (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a insulina tipo I) así como la proliferación del musculo liso.²

En la superficie vascular de la placa se acumulan y activan plaquetas ya que al aumentar la permeabilidad endotelial quedan expuestos el colágeno y otros elementos subendoteliales. Las plaquetas que se encuentran activas liberan citoquinas y factores de crecimiento que junto con la trombina promueven una mayor migración y proliferación del musculo liso y los monocitos, estos componentes dan lugar a la formación de grandes cantidades de ácido araquidónico lo que provoca la síntesis local de tromboxano A₂ y leucotrienos, el tromboxano produce una vasoconstricción localizada lo que provoca el flujo turbulento y favorece la agregación plaquetaria.

Todo este proceso lleva a la formación y progresión de una placa aterosclerótica. (Figuras 9 y 10)

Las placas que se forman no suelen ser homogéneas ya que dependen de su consistencia y composición para que sean susceptibles a

la ruptura, el cual es el último paso del proceso inflamatorio y el inicio de los eventos isquémicos.

Las placas que son susceptibles a la ruptura se componen principalmente de un núcleo de lípidos extracelulares, macrófagos y algunas células del músculo liso.

Al momento de la ruptura de la placa se ha encontrado la presencia de factor tisular (glicoproteína) que se expresa en las células endoteliales, monocitos y células musculares lisas en respuesta a varios estímulos de LDL oxidada.

El factor tisular provoca el desencadenamiento de la cascada de coagulación y trombosis. ²

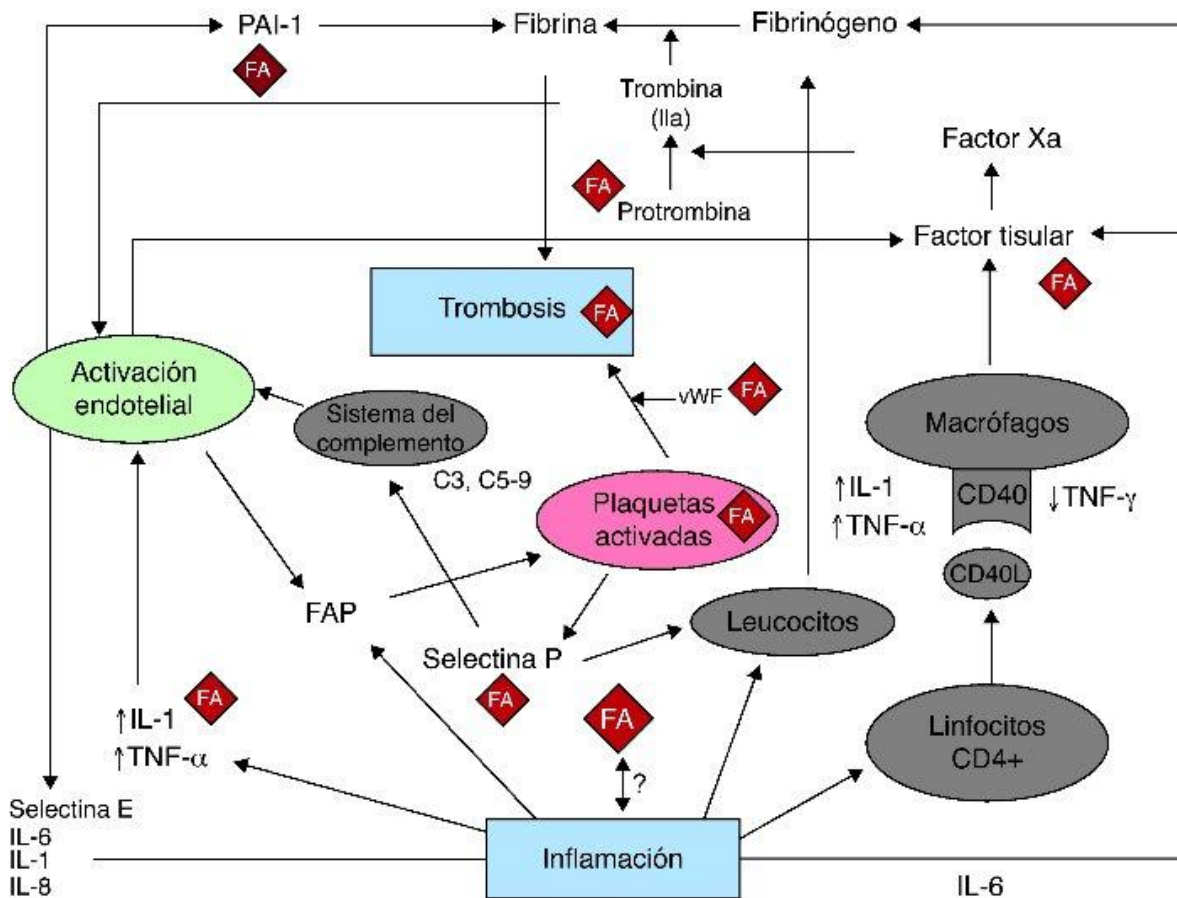


Figura 9. Interacciones que se llevan a cabo en el proceso de la formación de la placa

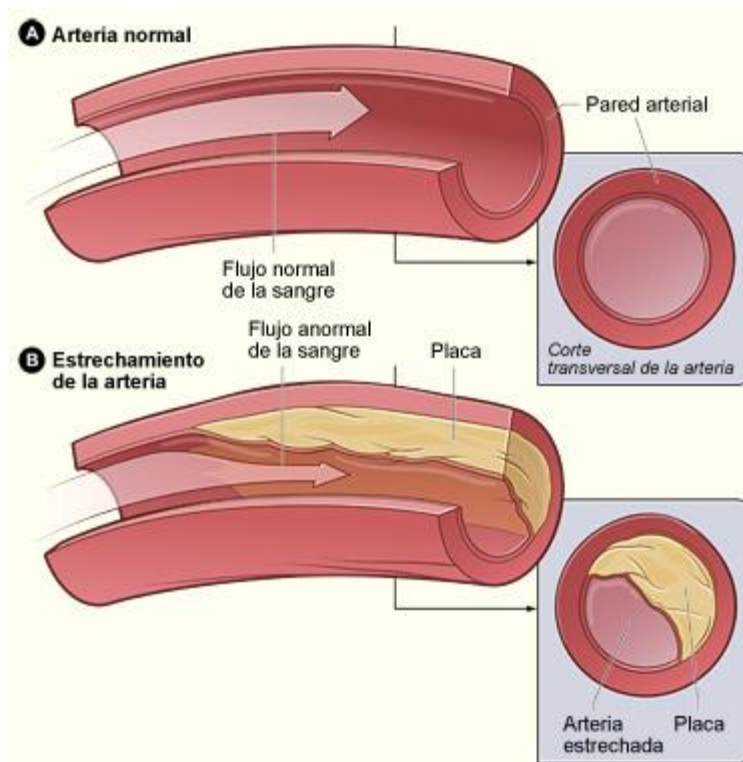


Figura 10. Arteria con formación de la placa aterosclerótica, diferencia entre una arteria sana y una enferma.

Clasificación de la isquemia de miembros inferiores

La isquemia de miembros inferiores, se produce debido a una insuficiencia arterial periférica y se puede clasificar en funcional y crítica, o en crónica y aguda, que puede ser derivada a consecuencia de enfermedades como la diabetes y la EAP que da como resultado una posible aterosclerosis que produce una enfermedad arterial oclusiva.

La isquemia produce en el paciente signos y síntomas identificables tales como: la disminución progresiva del flujo sanguíneo en la extremidad, que provoca y se resiente en la función del miembro. Cuando los síntomas son en reposo, o se presentan alteraciones funcionales y/o tróficas, la isquemia se transforma en crítica.

La isquemia crónica generalmente es ocasionada por el resultado de la enfermedad aterosclerótica generalizada, que se basa principalmente cuando el flujo sanguíneo es insuficiente en el ejercicio y normal durante el reposo, manifestándose clínicamente como claudicación intermitente, que puede dividirse o estudiarse en tres tipos según las lesiones arteriales crónicas obilaterales: aortoiliaco, femoropoplíteo y distal.^{1, 2}

La isquemia crítica que representa los estadios finales (III y IV) según la clasificación de Leriche-Fontaine (Tabla 1), manifestada cuando existe una disminución y/o reducción del flujo sanguíneo en reposo y en

consecuencia produce dolor y lesiones en las extremidades inferiores como úlceras y en ocasiones puede llegar a presentar gangrena.

El grado de afectación dependerá de la evolución cronológica (aguda o crónica) y las áreas afectadas.

Tabla 1.

CLASIFICACION DE LERICHE-FONTAINE PARA LA ISQUEMIA CRITICA EN MIEMBROS INFERIORES ICMI	
Estadio	SINTOMATOLOGIA
Estadio I	Asintomático
Estadio II	Claudicación Intermitente
Ila (Leve)	Caminata de más de 150 m (No limitante para el modo de vida del paciente)
Ilb (Moderada-grave)	Caminata de menos de 150 m (Limitante para el paciente)
Estadio III	Dolor en Reposo o Parestesias
IIIa	Presión Sistólica en tobillo mayor a 150 mmHg
IIIb	Presión Sistólica en tobillo menor a 150 mmHg
Estadio IV	Lesiones Tróficas
IVa	Ulceración
IVb	Gangrena

Valoración clínica de la isquemia crónica

*Evolución Cronológica

- Inicia con estenosis arterial progresando hasta producir una oclusión arterial completa
- Isquemia aguda de origen trombótico.
- El desarrollo de estenosis y un estado de hipercoagulabilidad provoca un estado de isquemia aguda.

La Isquemia crónica se clasifica en 4 estadios o etapas de evolución según se estableció en el año de 1920 por Leriche-Fonatine.^{25, 28}

- I. **Asintomático.** Pacientes con enfermedad arterial, existencia de estenosis, algunos de los síntomas que pueden presentarse frecuentemente son: frialdad, hormigueo, calambres.
- II. **Claudicación Intermittente.** Aparición de dolor en musculo después de alguna actividad física o hacer ejercicio debido a la hipoxia tisular. Dolor localizado, principalmente se presenta dolor en el músculo gastrocnemio o en glúteos, en reposo el dolor desaparece.
 - a. Claudicación no invalidante (caminata mayor a 150 m)
 - b. Claudicación invalidante (caminata menor a 150 m)

- III. **Dolor en reposo.** Dolor intenso en la extremidad, principalmente en dedos y pie, suele aumentar con la elevación del miembro y disminuye en declive, la extremidad se puede notar algo pálida y fría, con posible eritrosis (parestesia e hipoestesia).
- IV. **Lesiones tróficas.** Localizada principalmente en dedos y planta de los pies. Existe posible muerte tisular (ulcera pequeña hasta necrosis), presión sistólica en el tobillo menor a 50 mmHg y riesgo elevado de perder el miembro.

La valoración se lleva a cabo mediante la presencia de pulsos en las arterias femoral, poplítea, pedia y tibial posterior, evaluación de la temperatura y color de piel.

El tratamiento que se considera cuando la isquemia ya está muy avanzada es principalmente la amputación, cirugía o tratamiento endovascular, según sea el caso.

Las personas más predispuestas a sufrir de esta enfermedad son, diabéticos y personas fumadoras.

La Isquemia Crítica se presenta principalmente en personas que tienen estadio III y IV, según la clasificación de Fontaine y grado 2 en la clasificación de Rutherford.^{4, 5, 6} (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación de Fontaine vs Clasificación Rutherford

Fontaine		Rutherford		
Estadio	Clínica	Grado	Categoría	Clínica
I	Asintomático	0	0	Asintomático
II a	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
II b	Claudicación moderada a grave		2	Claudicación moderada
			3	Claudicación grave
III	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida del tejido menor
III y/o IV	Isquemia Critica		6	Pérdida de la extremidad

Marcadores y Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico adecuado de isquemia en miembros inferiores se deben de considerar diversos puntos. (Tablas 3 y 4)

Tabla 3. Zonas de Lesión Arterial en miembros inferiores

Zona de lesión arterial	Cuadro clínico
Aortoiliaca	Claudicación glúteo-muslo-gastrocnemio Impotencia en varón (si hay afectación bilateral) Síndrome de Leriche
Femoropoplítea	Claudicación gemelar con/sin claudicación plantar.
Infrapoplítea	Claudicación plantar.

Tabla 4. Localización de daño arterial

LOCALIZACION	Aortoiliaca	Femoropoplitea	Infrapoplítea
Frecuencia (%) de Isquemia	10 %	40-60%	25%
Edad	Menores de 50	Mayores de 60	Ancianos y adultos con enfermedad
Factores de riesgo	cigarrillo	Edad y cigarrillo Diabetes	Edad y diabetes
Oclusión	Segmentada	Segmentada y multisegmentada	Multisegmentada
Vasos adyacentes	No	No	Si
Vasos colaterales	No	No	Si
Extremidades inferiores	Unilateral	Unilateral y bilateral	Bilateral
Vasos involucrados	Arteria iliaca, aorta distal	Tercio distal, femoral y poplítea	Arteria peronea y tibial posterior, femoral profunda.

Es también necesario considerar tres puntos:

1. Historia clínica
2. Exploración física
3. Estudios vasculares (invasivos y no invasivos)

1. Historia clínica. Regularmente basta con interrogar al paciente acerca de la sintomatología, origen y forma de aparición de las lesiones o síntomas, localización, progresión, etc.³⁰

2. Exploración física. En la exploración física principalmente se puede observar la atrofia que existe en el músculo gastrocnemio y el tejido celular subcutáneo, a grandes rasgos (perdida de vello, resequedad, pérdida de coloración y brillo, onicomycosis, úlceras, necrosis, edemas, palidez, cianosis, etc.).³⁰

Es importante tomar la temperatura de las extremidades. Se pueden realizar diversas pruebas físicas que pueden ser hechas antes o durante la sesión, como: La marcha máxima y la marcha limitada, exploraciones físicas del miembro colocándolo en diferentes posiciones, en declive y elevado, a diferentes ángulos encima del nivel de la cama.³³

Para una determinación y valoración de la funcionalidad más precisa de los miembros inferiores se realiza una exploración física minuciosa, la cual comprende la toma de pulsos para determinar la vitalidad del miembro(s).

Pulso

Se define como pulso, del vocablo latino *pulsus*, que quiere decir o describe el latir de las arterias a raíz del paso continuo de la sangre que bombea el músculo cardíaco.

El pulso de una persona será la percusión que provoca la expansión de sus arterias como consecuencia de la circulación de la sangre que bombea el corazón.

La valoración de pulsos se debe realizar a todos los niveles de la extremidad inferior (Femoral, poplíteo, tibial, posterior y pedio).⁶
(Figura 11)

Es importante la toma de pulsos ya que permite orientar el lugar donde se encuentra la obstrucción arterial.

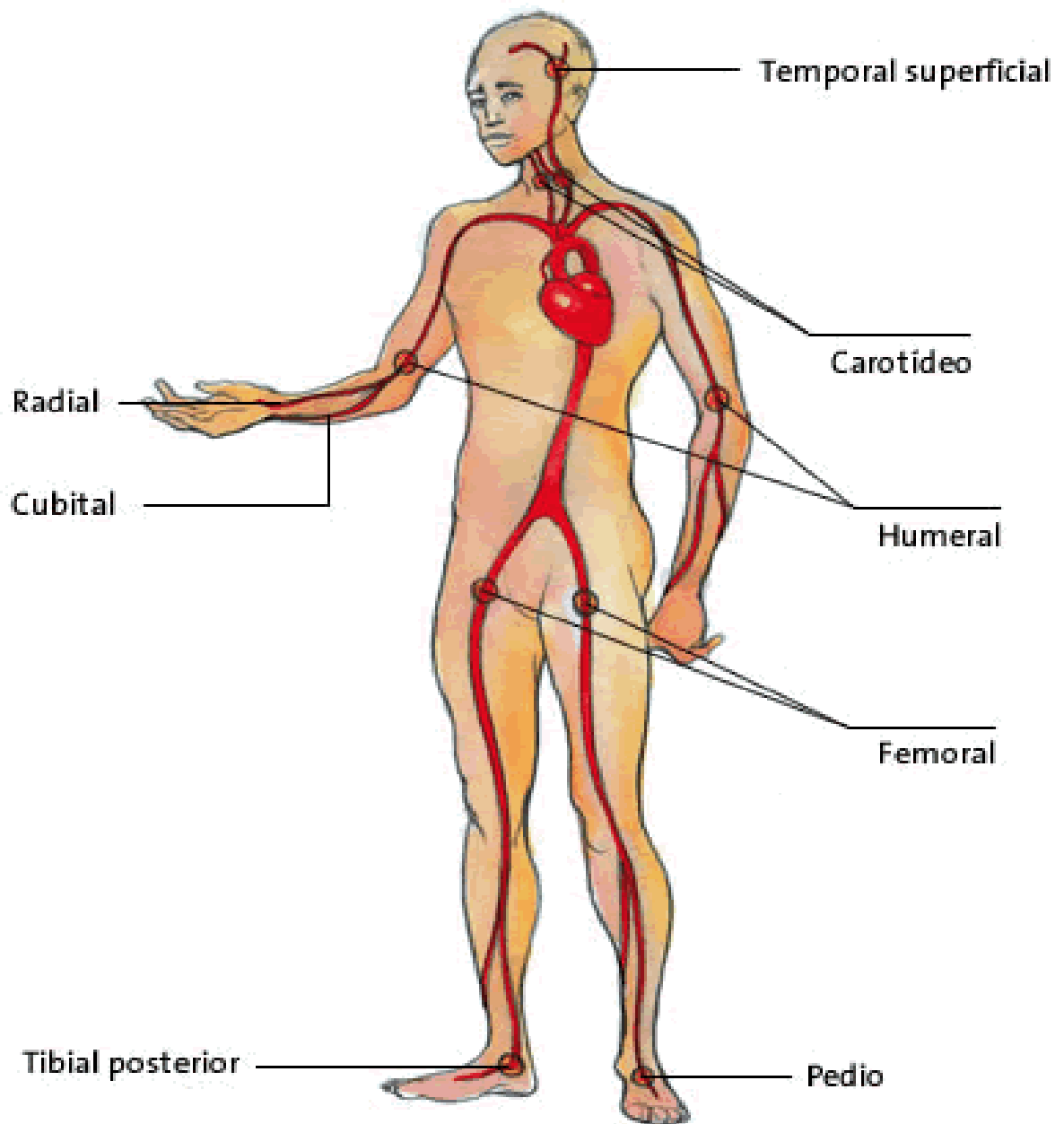


Figura 11. Principales zonas de la toma de pulsos

En la toma de pulso se debe determinar la frecuencia (número de latidos por minuto), la fuerza y el ritmo. ²²

Las zonas en las extremidades inferiores en las que se toma el pulso son cuatro:

- 1. Pulso femoral.** Bajo el pliegue inguinal, hacia medial.
- 2. Pulso poplíteo.** En la cara posterior de las rodillas, ya sea estando el paciente en decúbito dorsal o prono, también llamado ventral.
- 3. Pulso pedio.** En el dorso de los pies, lateral al tendón extensor del ортеjo mayor.
- 4. Pulso tibial posterior.** Detrás de los maléolos internos de cada tobillo.

En caso de presentar el daño oclusivo aortoiliaco será evidente la disminución o ausencia de todos los pulsos inferiores y en caso de presentar el daño femoropoplíteo, solo el pulso femoral estará presente y las poplíteas y distales estarán ausentes o disminuidas. ²²

Con base a la historia clínica y exploración física del paciente se puede establecer un diagnóstico preliminar puesto que por lo general la isquemia y enfermedades vasculares presentan cambios físicos evidentes por inspección y palpación. ²

La toma de pulso más importante para las extremidades, mediante la cual se hace la valoración clínica es conocido como: Índice tobillo/brazo (ITB). Un estudio vascular no invasivo.⁵

3. Estudios vasculares

Los estudios vasculares que se realizan para la detección de isquemia en miembros inferiores pueden ser, estudios vasculares invasivos y no invasivos.

-No invasivos. Permite cuantificar el grado de la afectación funcional del miembro y la localización topográfica de las lesiones oclusivas²². Comprende en confirmar la existencia de las lesiones, su localización, repercusión hemodinámica, además de que son estudios simples, rápidos, reproducibles, registrables y estandarizados.³⁰

- Doppler. En este estudio se informa sobre la aportación (presencia o ausencia) de flujo y sus características hemodinámicas (laminar, turbulento, velocidad, etc.) en los vasos de las extremidades.

- Eco-Doppler. Aporta información acerca de la morfología (placa ateromatosa, trombos, etc.) y alteraciones hemodinámicas.
- Presiones segmentarias. Determina la presión que existe en la sangre en cada sector de la extremidad haciendo una correlación con la presión del antebrazo que es considerada como normal.³⁰

De esta manera se realiza un diagnóstico para su determinación, una prueba que permite diagnosticar la posible insuficiencia arterial, conocida como ITB. (Tabla 5)

- Índice tobillo/brazo (ITB). La prueba consiste en utilizar un doppler para localizar el pulso arterial de las arterias pedia y tibial anterior y posterior. Seguido de esto, con un manguito colocado en el tercio superior de la pierna o en el tercio inferior (supramaleolar) se ejerce una presión nunca mayor a los 200 mmHg. Una vez que el ruido arterial se pierda, se comienza a disminuir la presión hasta volver a recuperarlo (Figura 12). Se apunta la presión sistólica obtenida, posteriormente, se divide entre la presión sistólica más alta tomada de la arteria humeral de ambos brazos.^{16, 29}

Tabla 5. INTERPRETACION CLINICA DEL INDICE TOBILLO-BRAZO (ITB)

0,91-1,30	Normal
0,90-0,70	Claudicación no incapacitante
0,40-0,69	Claudicación incapacitante
< 0,40	Isquemia crítica
> 1,30	Arterias poco compresibles

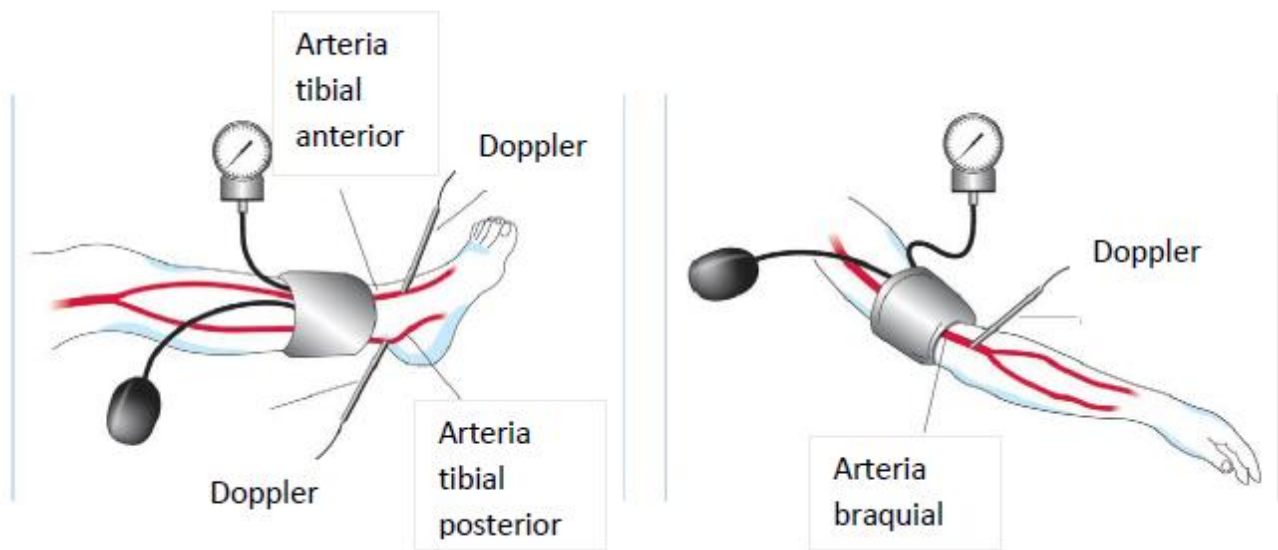


Figura 12. Zonas donde se toma el pulso para ITB

-Invasivos. Los estudios invasivos, principalmente la arteriografía, es la prueba más usada, ya que permite conocer la extensión y topografía de la lesión, así como su desarrollo en los vasos colaterales y la oclusión. Se puede además diferenciar los grados de isquemia del paciente.³⁰

Tratamientos

Los tratamientos que existen para la isquemia en miembros inferiores en la actualidad, regularmente no curan del todo la enfermedad, son principalmente tratamientos para evitar la evolución de la enfermedad y/o estancarla, con el fin de evitar la pérdida del miembro o extremidad inferior.³

Se basan mayormente en prevenir los factores de riesgo que conllevan a la enfermedad y a que ésta siga progresando.

Por otra parte, de acuerdo al daño causado en la extremidad por la enfermedad, el tratamiento puede incluir la farmacoterapia y/o cirugías.

Es importante tomar en cuenta las medidas generales para poder elegir el tratamiento adecuado de acuerdo a la enfermedad o enfermedades que están causando la isquemia en los miembros inferiores.^{22, 25, 28,}

Es importante:^{1,7,17,22, 25, 28}

- a) Controlar los factores de riesgo,¹ de esta manera se evita que la enfermedad siga progresando.
- b) Tener actividad física, puesto que se ha probado que retrasa la evolución de la enfermedad que principalmente involucra la regularidad del ejercicio en lugar de la intensidad.

c) Cuidado preventivo de los pies: principalmente en personas diabeticas.

Se pueden utilizar como terapia: antiagregantes plaquetarios (Acido acetilsalicilico (AAS), triflusal, ticlopidina o clopidogrel), vasodilatadores (pentoxifilina, naftidrofurilo, buflomedilo, cilostazol) y estatina, sin embargo no existe evidencia suficiente para ser utilizado como unico tratamiento.^{16, 25, 28}

Tanto en la isquemia critica como en la aguda es necesario controlar el dolor utilizando analgesicos incluyendo los opiaceos, el tratamiento de úlceras y gangrena se realiza de manera tópica y anticoagulantes con heparinas de bajo peso molecular vía subcutánea.

Se llega a utilizar el tratamiento quirúrgico con alternativas de que el tratamiento sea intravascular o invasivo y por cateterismo.

Las personas que sufren de isquemia critica regularmente son tratadas con el empleo de derivaciones venosas o protesticas, el uso de homoinjertos percutaneos (angioplastia)³.

Un estudio llamado ICEBERG (Clinical characteristics in hospital and outcomes of patients with critical leg ischemia) es un estudio multicentrico que se baso en la observación prospectiva, se realizo en septiembre de 2007 a julio de 2008, en el cual se incluyeron 671 pacientes mayores de 40 años, con ICMI, atendidos en 46 servicios de

cirugía vascular, dicho estudio consto en observar la evolución del tratamiento con cirugía vascular durante un año y de esta manera lograr conocer la evolución que tenían después de un año de ser ingresados e intervenidos en los servicios de cirugía vascular, los resultados arrojaron que hubo 22 fallecimientos, 49 personas sufrieron de amputacion mayor y los demas fueron tratatados mediante un tratamiento conservador. ⁷

Con base al estudio se puede concluir que los tratamientos no contribuyen a un resultado favorable que mejore la calidad de vida del paciente.

Control de los factores de riesgo

El tratamiento principal consiste en el control y prevención y/o modificación de los factores de riesgo y medidas de tipo general que provocan que la enfermedad se desarrolle. Se basa principalmente en buscar que el daño en el paciente sea mínimo, esencialmente en personas con lesiones ateromatosas (lesión de la capa interna de las arterias que se caracteriza por el depósito de grasa en forma de manchas amarillentas) de la aorta y miembros inferiores y dirigidas a detener la enfermedad y su progresión. ^{16, 17, 25}

Los objetivos principales del tratamiento son aliviar y/o disminuir los síntomas, mejorar la capacidad al hacer ejercicio, y aumentar la capacidad funcional diaria. Se centra en el ejercicio estructurado y una buena alimentación, acompañado generalmente de la farmacoterapia, que se puede resumir en dos objetivos: mejorar la situación funcional de la extremidad y prevenir los eventos secundarios a la distribución polifocal de la enfermedad. ^{16, 22}

Como primera indicación terapéutica es preferible y necesario dejar por completo ciertos hábitos que el paciente tiene, para que su salud pueda mejorar y no se vea afectada por la progresión de la misma. ^{16, 22, 30}

Esto incluye:

- Interrupción total del tabaquismo. Es necesario ya que éste influye aumentando la actividad plaquetaria y aumentando la viscosidad sanguínea.
- Control de la dislipidemia.
- Llevar una buena alimentación.
- Control adecuado y riguroso de la diabetes y mayor énfasis en el cuidado de los pies.
- Combatir la obesidad y el sedentarismo.
- Combatir el estrés.
- Control de hiperuricemia.
- Control de hipertensión arterial.^{10, 16, 22, 25}

El control de la HTA es esencial, aunque existe la posibilidad de una desestabilización de las lesiones arteriales críticas si se usa un tratamiento antihipertensivo demasiado energético, en particular con los betabloqueadores, es preferible el uso de inhibidores de la agregación plaquetaria ya que ayuda a la prevención de los accidentes tromboembólicos y a prevenir su extensión.¹⁶

Las enfermedades causadas en miembros inferiores pueden mejorar mediante la instauración de programas de ejercicio físico supervisado, mejorando de esta manera:

- Aumento en la red colateral
- Cambios en las fibras musculares y aumento de mitocondrias
- Activación de la fibronolisis
- Disminución de la viscosidad sanguínea
- Control y mejora en la dislipidemia y diabetes
- Control de obesidad y estrés
- Mejoría en estado general ^{22, 30}

Farmacoterapia

La farmacoterapia es un tratamiento que va acompañado conjuntamente con el control y prevención de factores de riesgo, regularmente se utilizan AAS como anticoagulante y clopidogrel en dosis de 100 mg/día y 75 mg/día respectivamente. Sin embargo existen diversos tipos de fármacos empleados para los tratamientos como lo son:

- Ácido acetilsalicílico. Estudios de una revisión de la Antithrombotic Trials Collaboration realizada a partir de 42 ensayos clínicos, utilizando AAS como anticoagulante, proporciono una reducción del 23% en la variable final. La mejor dosis 75-100 mg/día. ^{22,28}
- Fármacos tienopiridinicos. (Fármacos que producen antiagregación plaquetaria) El clopidogrel, fármaco antiagregante de mayor potencia que el AAS. El clopidogrel mostro una reducción de eventos secundarios mayores, en personas con isquemia, realizado por un estudio CAPRIE. Por lo tanto la combinación de clopidogrel y el AAS podría resultar superior, que al utilizar únicamente la monoterapia. ^{22, 25}
- Estatinas. En un ensayo Heart Protection Study resulto que la simvastatina tiene una reducción relativa del 24%. La simvastatina y atorvastatina resultaron los fármacos más potentes con dosis suficiente para conseguir valores de cLDL < 100mg/dL o

en pacientes de alto riesgo (tabaquismo activo, diabetes, síndrome coronario agudo) <70 mg/dL. ²²

- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. El ensayo clínico HOPE con ramipril presentaron una reducción de un 25% en el número de eventos mayores. ²²
- Fármacos que aumentan la distancia de la claudicación como: cilostazol (derivado de las quinolonas) 50 mg/12h (inhibidor de la fosfodiesterasa y actividad vasodilatadora, metabólica y antiagregante plaquetario) pero este no es recomendable en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. ¹⁷
- Otros fármacos son: naftidrofurilo y carnitina. ¹⁷

Algunos datos clínicos arrojaron que el uso de ciertos medicamentos no resultó útil para el tratamiento en la isquemia, como lo son:

- Pentoxifilina
- Antiagregantes
- Vasodilatadores
- L-arginina
- Inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acetiltransferasa
- Antagonistas de 5-hidroxitriptamina
- Prostaglandinas (PGE)
- Blufomedilo
- Defibrotida ¹⁷

Tratamiento específico para claudicación intermitente

- Pentoxifilina. El mecanismo de acción se basa fundamentalmente en aumentar la deformidad de los hematíes, aunque también reduce la viscosidad sanguínea, inhibe la agregación plaquetaria y reduce los valores de fibrinógeno.
- Cilostazol. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta las concentraciones de adenosin monofosfato cíclico (AMPC) en el interior de plaquetas y células sanguíneas, inhibiendo la agregación plaquetaria, se ha descrito también un aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y disminución en los triglicéridos. Aumenta la distancia de claudicación hasta en un 100 %.
- Estatinas. Diversos estudios han demostrado que presenta una mejoría en la distancia de claudicación. ¹⁷

Tratamiento específico de la isquemia crítica

- Prostanoides. Los prostanoides PGE1 Y PGE2 son empleados por vía parenteral. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la agregación plaquetaria y de la activación leucocitaria con un efecto vasodilatador importante.
- Otros. Anticoagulantes, O₂ hiperbárico, estimulación espinal.¹⁷

Métodos Vasculares

Tratamiento intravascular

Este tratamiento ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, convirtiéndose en una opción terapéutica, dentro de los métodos intravasculares destaca la dilatación intraluminal por catéter con bastón (Figura 13). Consta de las siguientes etapas:

- Cateterismo de la estenosis por medio de una guía.
- Paso coaxial translesional de una sonda con bastón.
- Insuflación del balón con una presión que permita el moldeado plástico de la placa de ateroma y restitución de una luz de sección satisfactoria.²⁸

Este método o técnica provoca lesiones traumáticas como fractura longitudinal de la placa y en ocasiones colgajos de disección que deben cicatrizar.²⁸

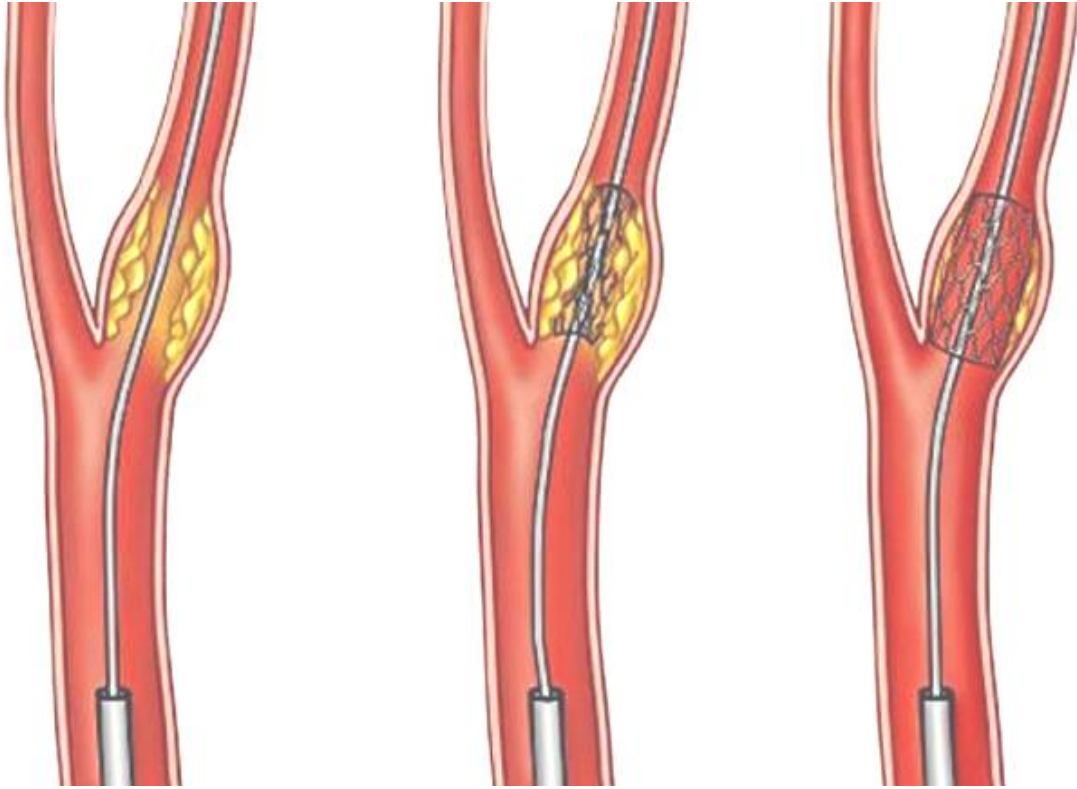


Figura 13. Dilatación intraluminal por medio de malla

Métodos quirúrgicos

Cada técnica de cirugía para el paciente debe ser valorada correcta y adecuadamente para saber el tipo de intervención que se le realizara. Las cirugías femoropoplíteas e infrapoplíteas, muestran una mayor permeabilidad cuando se utiliza la vena safena en lugar de la implantación de una prótesis.

Un grupo de profesionales en este tipo de enfermedades con obstrucciones arteriales y cirugías elaboraron un documento donde se recomienda un tratamiento conocido como TASC (Inter-Society Consensus for the Management of peripheral Arterial Disease) publicado en el año 2000 y posteriormente con una revisión en el 2007. En dicho documento se establecen cuatro categorías (A,B,C,D) según la morfología y extensión de la enfermedad (Figuras 14 y 15).²²

- Categoría A. Cirugía endovascular
- Categoría B. De acuerdo a la valoración de las comorbilidades
- Categoría C. De acuerdo a la valoración de las comorbilidades
- Categoría D. Cirugías más avanzadas, cirugías abiertas.

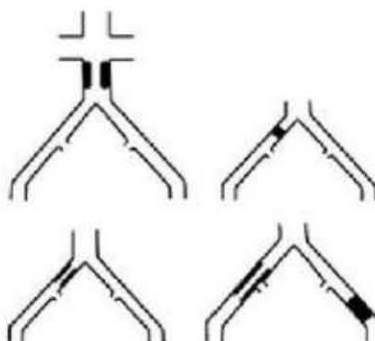
Lesiones A

Estenosis unilateral o bilateral de la AIC
Estenosis unilateral o bilateral ≥ 3 cm de la AIE



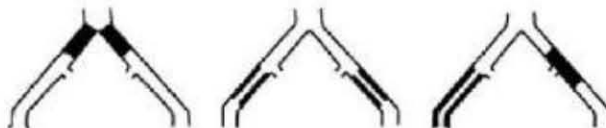
Lesiones B

Estenosis ≥ 3 cm de la aorta infrarrenal
Oclusión iliaca unilateral
Estenosis única o múltiple 3-10 cm que incluye la AIE y no la AFC
Oclusión unilateral de la AIE que no afecta a la AFC ni hipogástrica



Lesiones C

Oclusión de AIC bilateral
Estenosis bilateral de la AIE 3-10 cm que afecta a AIE pero no a AFC
Estenosis unilateral de la AIE que engloba la AFC
Oclusión unilateral de la AIE que engloba la AFC o hipogástrica
Oclusión unilateral severamente calcificada de la AIE



Lesiones D

Oclusión de la aorta infrarrenal
Enfermedad difusa de la aorta infrarrenal y ambas iliacas
Estenosis difusa unilateral que afecta a AFC, AIE y AIC
Oclusión unilateral de AIC y AIE
Oclusión bilateral de AIE
Estenosis iliaca en paciente con AAA que requiere tratamiento quirúrgico no endovascular

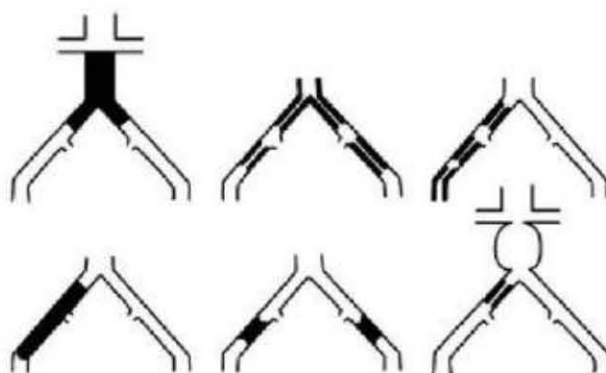


Figura 14. Clasificación de Lesiones Iliacas (TASC II)
AAA: Aneurisma de aorta abdominal; AFC: Arteria femoral común;
AIC: Arteria iliaca común; AIE: Arteria iliaca externa

Lesiones tipo A

Estenosis única ≤ 10 cm de longitud
Oclusión única ≤ 5 cm de longitud



Lesiones tipo B

Múltiples lesiones, cada una ≤ 5 cm
Estenosis u oclusión única ≤ 15 cm que no incluye la poplítea infragenicular
Lesiones únicas o múltiples en ausencia de continuidad con vasos tibiales para mejorar el flujo de entrada a un *bypass* distal
Oclusión severamente calcificada ≤ 5 cm de longitud



Lesiones tipo C

Múltiples lesiones ≥ 15 cm de longitud total
Lesión recurrente que necesita tratamiento después de 2 intervenciones endovasculares



Lesiones tipo D

Oclusiones de la AFS o AFC > 20 cm que incluyen la poplítea
Oclusión crónica de la poplítea que incluye la trifurcación de los vasos distales



Figura 15. Clasificación de lesiones femoropoplíteas (TASC II)

AFC: arteria femoral común; AFS: arteria femoral superficial

Las indicaciones para este tipo de técnicas deben evaluarse con mayor especificidad. Los tratamientos con antiagregantes deben de iniciarse antes de realizarse una cirugía y continuar con ellos después de la intervención y en tratamiento con farmacoterapia adyuvante.²²

Las opciones quirúrgicas abiertas que existen son la endarterectomía y los by-pass autólogos o protéticos, anatómicos o extraanatómicos, así como las intervenciones híbridas.²⁵

En el caso de una claudicación intermitente de lesiones cortas, de la íliaca primitiva y en ocasiones de la iliaca externa se tratan mediante dilatación intraluminal.

Para lesiones difusas u oclusivas se trata mediante revascularización directa o by-pass interfemoral cruzado. Las lesiones arteriales que ponen en peligro la pérdida del miembro se localizan regularmente en la zona infra femoral, que regularmente se puede salvar con un by-pass venoso distal revascularizante.

La revascularización directa proporciona buenos resultados con la excepción de las situaciones de urgencia, las personas en mal estado recurran necesariamente al by-pass extraanatómico.^{22. 28}

- Revascularización directa: Se basa en la intervención directa sobre la zona lesionada y así eliminar la placa aterosclerótica.²⁸

La revascularización principalmente está indicada para pacientes con estadios avanzados de isquemia (III y IV), ya que corren un riesgo mayor de perder la extremidad. Los resultados de la revascularización dependen de la extensión de la enfermedad en el árbol arterial subyacente (vasos de entrada, vasos de salida, tamaño y longitud del segmento afectado), el grado de afectación sistémica y el tipo de intervención a realizar. Las técnicas de revascularización no curan a los pacientes, tienen un solo objetivo, el cual es restablecer el flujo arterial de las extremidades afectadas. Por eso debe de mantenerse en constante revisión.²²

- By-Pass directo: Es un método de preferencia en las lesiones aortoiliacas ateroscleróticas oclusivas, tiene buenos resultados a largo plazo, además de la reducción de morbilidad y mortalidad inferior a un 3%. Los materiales usados para este tratamiento son buenos además de que permite su tratamiento en todas las lesiones arteriales viscerales asociadas, sin embargo no son muy buenos más allá de la arteria femoral, ya que necesita de autoinjertos venosos de la safena y suelen degradarse con el tiempo.^{22, 25}

Indicaciones.

- Lesiones aortoilíacas, oclusiones ateromatosas.
- Lesiones infra femorales cuando existe isquemia crítica.

- By-pass extraanatómico: Son un grupo de técnicas que tienen como procedimiento, utilizar un montaje de un trayecto a distancia del trayecto natural del tronco revascularizado (Figura 16), el by-pass femorofemoral o iliofemoral cruzado es un by-pass corto. No genera complicaciones, el by-pass interfemoral cruzado tiene resultados similares a los by-pass directos, el by-pass axilofemoral es utilizado solamente cuando es necesario salvar una extremidad inferior con contraindicaciones absolutas de los demás métodos.^{25,28}

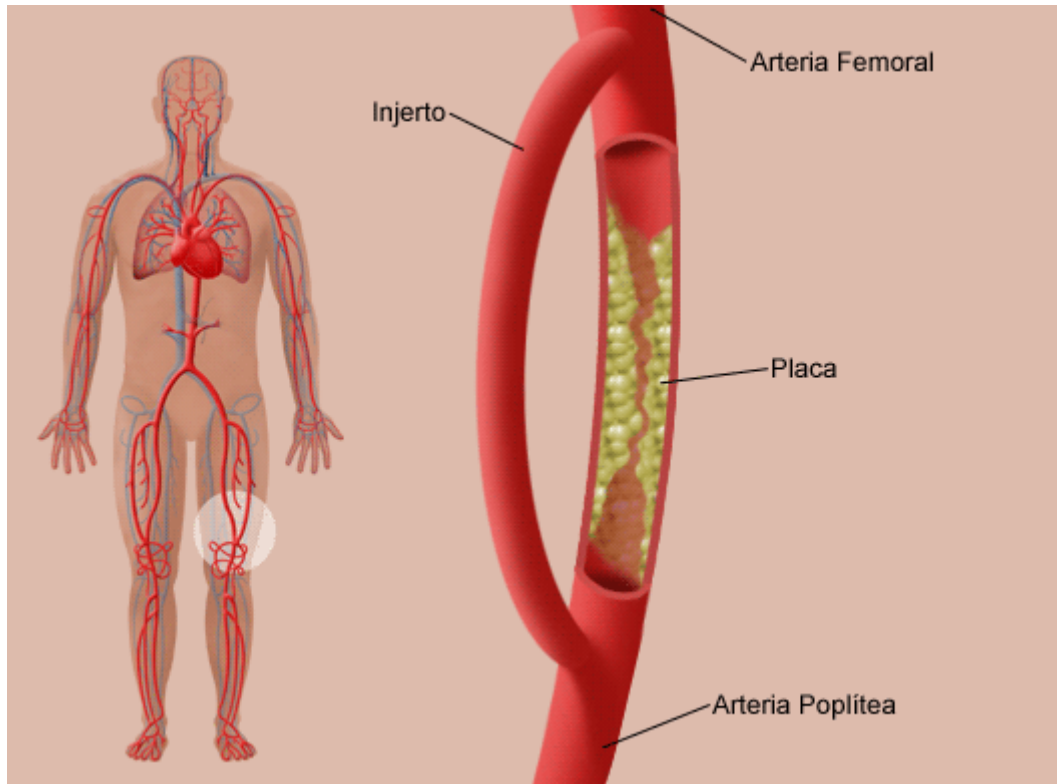


Figura 16. Colocación de By-pass

- Endarterectomía: Esta técnica se basa en el acceso directo y extenso de las lesiones. Consiste en una disección de las capas externas e internas de la media y una ablación del secuestro ateromatoso, dejando una superficie intraluminal hecha con las capas externas de la media. Provoca una prominencia de la capa intima, proximal y distal a las lesiones endarterectomizadas. Esta pequeña prominencia puede dar origen a posibles complicaciones tromboembólicas inmediatas o a largo plazo debido a una nueva estenosis. Por otra parte la pared arterial endarterectomizada

queda expuesta a complicaciones de degeneración aneurismática o estenosante por hiperplasia intima.

Es una técnica de ejecución más difícil que los demás métodos de revascularización pero da mejores resultados. (Figura 17).

Indicaciones.

- Lesión aislada de la terminación de la aorta.
- Lesión aislada de la aorta en el origen de las iliacas primitivas.
- Lesión aislada del origen del tronco celiaco.
- Lesión estenosante aislada de la bifurcación femoral.¹⁷



Figura 17. Endarterectomía para quitar la placa aterosclerótica de la arteria.

- Técnica hiperemiante: Se basa en la simpatectomía lumbar, es una operación vasodilatadora por excelencia, sin embargo no debe ser tratada como tratamiento primario ya que su índice de beneficio es bajo y limitado en tratamientos de miembros inferiores, pero contribuye en mucho a la mejoría del paciente y la posible protección contra la gangrena y las ulceraciones.²⁸
- Técnica Endoluminal: Se basa en la eliminación de la estenosis mediante el cateterismo percutáneo que disponen de balones que se expanden y/o mallas metálicas que producen una dilatación en los vasos.²⁸

Las técnicas quirúrgicas endovasculares incluyen la angioplastia con balón (Figura 18), los stent recubiertos (cánula biodegradable que se utiliza para abrir venas que han sido previamente tapadas u obstruidas, figura 19) o endoprótesis y métodos de reducción de volumen de la placa aterosclerótica.

Los resultados de estas técnicas y métodos empleados dependen en gran manera de los factores anatómicos (afectan la permeabilidad debido a la estenosis/oclusión y número de lesiones tratadas) y clínicos.^{17, 22}

- Cirugía endovascular. Tienen un cierto grado de dificultad para implantarse en el sector femoropoplíteo y distal, debido a su afectación, existen diversos métodos:^{17, 22,25,28}
 - Angioplastia simple
 - Angioplastia subintimal
 - Implantación de endoprótesis
 - Aterectomia
 - Laser
 - Prótesis cubiertas
 - Etc.

Las lesiones que son inferiores a 10 cm con estenosis son las más adecuadas para este tipo de tratamientos, en especial la angioplastia.

- Angioplastia/endoprótesis. Proporciona mejores resultados en lesiones cortas con estenosis y no calcificadas en la arteria ilíaca común. Los resultados a largo plazo tienen permeabilidad del 70% a cinco años.^{25, 27}

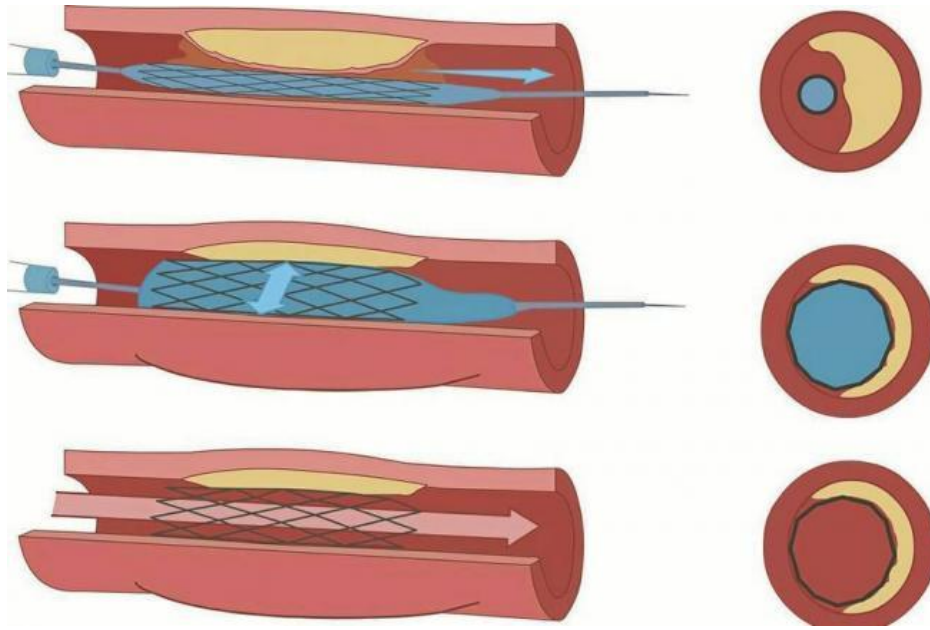


Figura 18. Angioplastia por medio de balón.



Figura 19. Colocación de stent en la arteria dañada.

Las complicaciones que se presentan en personas con enfermedad isquémica en miembros inferiores regularmente son, la falta del seguimiento terapéutico al que fueron sometidos con anterioridad.

La rehabilitación del paciente es muy importante, se basa en la eliminación o disminución de la sintomatología, es decir, es un tratamiento basado en la sintomatología, para de esta manera saber si los tratamientos cumplieron o no con el objetivo de reducir las complicaciones de la enfermedad.

Sin embargo a pesar de la existencia de diversos tratamientos existen ocasiones en que el miembro inferior no responde adecuadamente a pesar de llevar un correcto seguimiento terapéutico y se procede a la amputación del miembro.

Amputación

Las amputaciones son uno de los procedimientos quirúrgicos mayores más antiguos en la historia de la humanidad, probablemente es la operación más antigua que se ha realizado.¹³

Durante el transcurso de la historia el uso de ellas tiene diferentes causas, propósitos y significados como: punitivos, rituales, terapéuticos y castigos imputados.^{13, 14}

Existen evidencias de la ejecución de las amputaciones desde hace unos 40-45,000 años a.C., es decir desde el periodo neolítico.¹³

Las amputaciones se llevaban a cabo con guillotinas o hachas sin la utilización de la anestesia.¹⁴

Definición

Durante mucho tiempo la definición de amputación era sinónimo de la pérdida de cualquier segmento corporal, sin embargo en la actualidad está relacionada con la eliminación de una extremidad, ya sea de forma segmentada o completa del organismo.¹³

Es una condición adquirida cuyo resultado es la pérdida de una extremidad y cuya causa suele ser una lesión, enfermedad o una operación quirúrgica.¹¹

Es el procedimiento que extirpa parte o la totalidad de un miembro a través de uno o más huesos. Es un proceso reconstructivo para dotar al paciente de un muñón que le permita un buen equipamiento y con esto una mejor calidad de vida¹⁵, es una entidad médica de naturaleza especial porque la incapacidad es el resultado; no es una forma de patología, sino una forma de tratamiento que ha eliminado la patología.¹¹

En la actualidad el 90% de las amputaciones realizadas a pacientes con enfermedad isquémica en miembros inferiores se deben a la aterosclerosis y personas que sufren de enfermedad diabética.

Causas principales de la amputación

Las causas principales que dan lugar a la amputación se deben a enfermedades de diferente índole, tumores en sus extremidades, heridas o infecciones graves.¹⁴ (Tabla 6)

Para poder llevar a cabo la determinación de amputar o no un miembro del organismo, se hace la consulta de varios especialistas que ayudan al diagnóstico y tratamiento adecuado. Profesionistas encargados de ello son: Cirujanos Vasculares, Oncólogos, especialistas en Infecciones.¹⁴

- Fracturas expuestas. Durante muchos años las fracturas expuestas eran consideradas como mortales, ya que a pesar de que se recomendaba la amputación, la fractura expuesta corría riesgo de infectarse y por falta de higiene en el tratamiento de las heridas y la asepsia adecuada en el procedimiento de la amputación, podía llevar al paciente a la muerte. En el año de 1832 el grado de mortalidad en este tipo de amputaciones era del 50%, reportada por los hospitales. Con el paso de los años y los nuevos procedimientos y normas que indican los procedimientos quirúrgicos la tasa de mortalidad a disminuido significativamente.¹⁴

- Enfermedad Vascul ar Periférica (EVP). En Europa el 90% de las amputaciones de extremidades inferiores son consecuencia de la EVP y/o la diabetes.¹⁴ La EVP puede ser causada por la aterosclerosis.
- Lesiones o heridas traumáticas.
- Infecciones. En su mayoría las infecciones en extremidades inferiores ocurre en los pies, siendo su población principal las personas diabéticas.¹⁴

Tabla 6. Características clínicas principales de amputación

CAUSAS DE AMPUTACIÓN	Diabetes	Isquemia	Traumas
NIVEL DE AMPUTACIÓN	Mayor de pie	Infracondilea	Supracondilea
LATERALIDAD	Unilateralidad	Bilateral	----
REAMPUTACIÓN	No	Si	----

Amputación en extremidades inferiores

Incidencia

Del 100% de las amputaciones en extremidades inferiores en la población general son causadas por:

- El 85% de las amputaciones en extremidades inferiores se debe a la EVP y diabetes.
- El 10-12 % son de origen traumático
- El 3-5% Otros ¹¹

Niveles de Amputación

Existen diferentes niveles de amputación para las extremidades inferiores:

- Amputación transfemoral
- Desarticulación de rodilla
- Amputación trastibial
- Desarticulación de Tobillo (Syme)
- Amputación transmetatarsal o parcial del pie
- Amputación digital

En las amputaciones de extremidades inferiores se debe de buscar el nivel mas distal posible para que la recuperacion de la herida sea mayor.

En la actualidad la amputación de extremidades inferiores en las personas debería de ser escasa, ya que existen diversos métodos para salvar la extremidad,¹³ sin embargo el ser amputado representa un impacto negativo tanto para la sociedad como para la economía, además de que la calidad de vida del paciente ya no es tan favorable.⁹

Es por eso que en la actualidad se han buscado diversas alternativas y tratamientos para prevenir la amputación como tratamiento alternativo.

Angiogénesis

El término de angiogénesis hace referencia a la formación de nuevos vasos sanguíneos que se originan de los vasos sanguíneos ya existentes. (Figura 20)

La angiogénesis consiste en varias etapas, como la migración y proliferación de las células endoteliales, formación y organización de grupos celulares, conformando estructuras tubulares para su unión y posteriormente madurar en los vasos sanguíneos más estables.⁴

La angiogénesis en un proceso que regularmente esta inhibido o en reposo y solo en situaciones específicas tiende a desarrollarse.

En la actualidad se incluyen factores de crecimiento vasculares endoteliales y sus receptores como los principales reguladores para la formación de vasos sanguíneos.^{4,72}

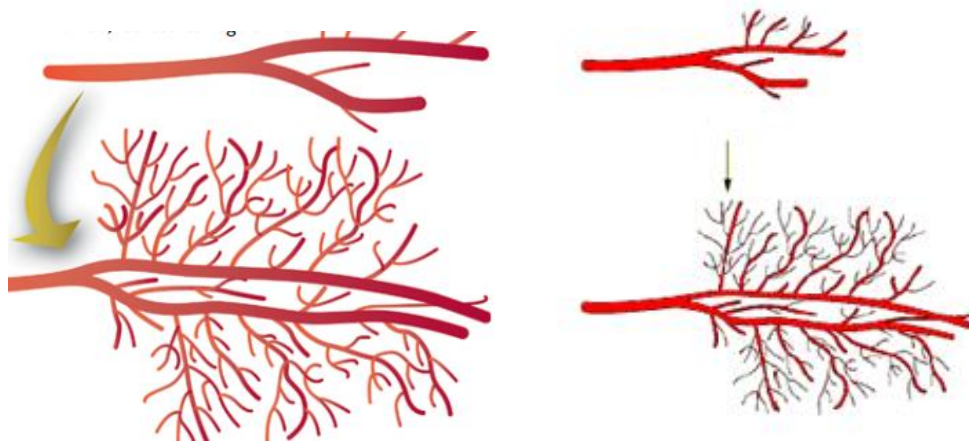


Figura 20. Crecimiento de nuevos vasos sanguíneos originados de uno existente.

La angiogénesis se basa en las células endoteliales, que son las precursoras y dan origen a los nuevos vasos sanguíneos, posteriormente las células endoteliales se van ensamblando de manera que parece que formaran un laberinto vascular de capilares pequeños, a lo cual se le conoce con el nombre de vasculogénesis, el plexo vascular se va expandiendo de manera progresiva gracias a la formación de nuevos vasos, y posteriormente se va acomodando de tal manera que forma una red altamente organizada de vasos grandes que se van ramificando en vasos más pequeños, los canales que se acaban de formar por las células endoteliales son cubiertas por otras células como, pericitos y células de músculo liso que se encargan de regular la contracción y dilatación de los vasos permitiendo así la perfusión.⁷²

Se conocen dos tipos de angiogénesis, la angiogénesis fisiológica y la angiogénesis patológica.^{4, 73}

La angiogénesis fisiológica: Comienza desde el desarrollo embrionario y concluye en la etapa adulta.

La angiogénesis patológica se divide en dos tipos:^{4,72,73}

- Angiogénesis activada: Se presenta cuando hay enfermedades malignas, bacterianas y autoinmunes, también cuando existe obesidad, asma, diabetes, cirrosis, SIDA, cáncer.

- Angiogénesis inhibida: Está asociada al mal funcionamiento de las células endoteliales provocando malformación de vasos. (Isquemia al miocardio, periférica, cerebral)

En condiciones normales, una persona sana no presenta angiogénesis, sin embargo cuando en el organismo es necesario una vascularización los activadores de la angiogénesis aumentan y los inhibidores disminuyen.

Factores vasculares de crecimiento endotelial (VEGF)

Se conocen diferentes tipos de VEGF, que son factores de crecimiento con actividad mitogénica altamente específica para las células endoteliales.^{74,75}

Los VEGF son considerados como un factor de permeabilidad vascular y como un factor de crecimiento específico para las células endoteliales. El VEGF está compuesto por dos subunidades que son iguales. La unión a su receptor es mediada por un homodimero a través de la unión del núcleo de la proteína, su actividad está dada por la unión a la heparina.

Los principales tipos de VEGF son: (Figura 21)

- VEGF-A
- VEGF-B
- VEGF-C
- VEGF-D
- VEGF-E

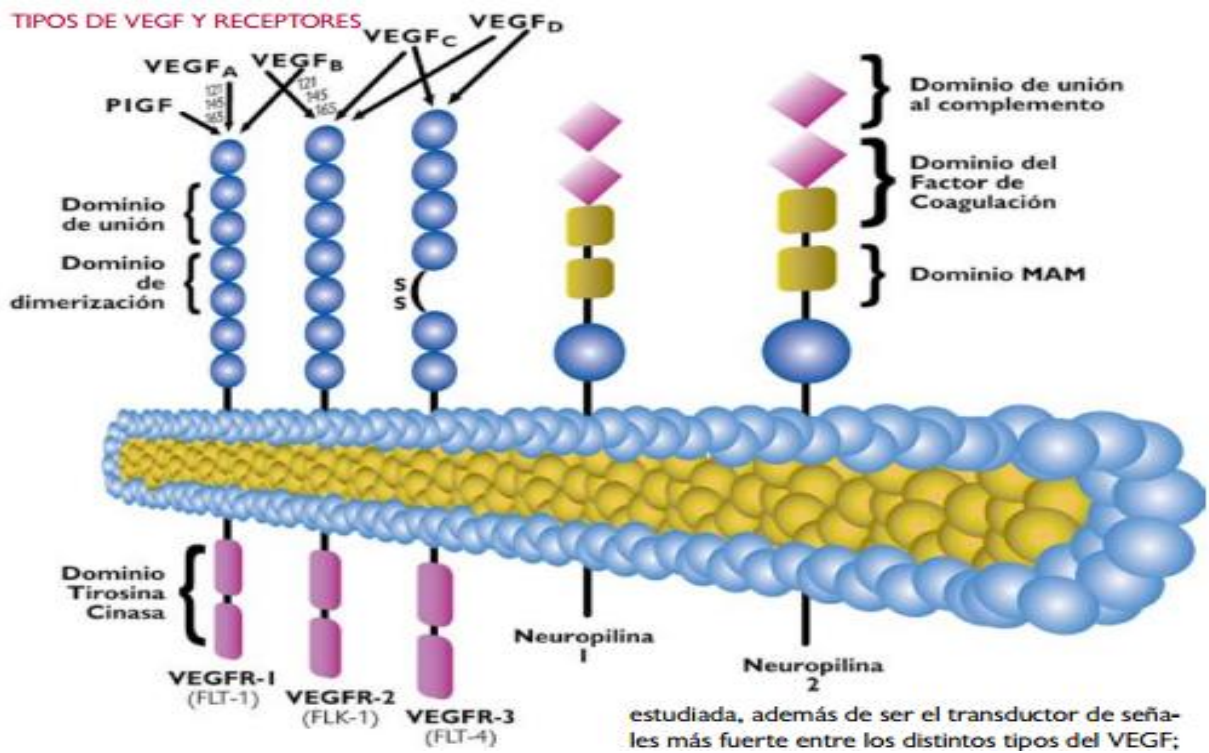


Figura 21. Tipos de VEGF

Médula Ósea

La medula ósea (MO) es un tejido muy complejo y perfectamente organizado que está presente en el interior de las extremidades de los huesos largos (Figura 22), como: esternón, cadera, vertebras esponjosas, pelvis, etc., es un tejido esponjoso y muy vascularizado.

La medula ósea de un adulto sano corresponde aproximadamente el 4% del peso corporal total.

La principal función de la medula ósea es promover la hematopoyesis. Se encuentra constituida por diferentes tipos de células que se encuentran en estado indiferenciado y en células madre diferenciadas hematopoyéticas o mesenquimales, las cuales forman el sistema hematopoyético definido.⁷⁷

La plasticidad que presenta la medula ósea nos permite diferenciar distintos tipos de células o tejidos no hematopoyéticos.

Existen dos tipos de medula ósea (Figuras 23, 24):

- Medula ósea roja: cumple con la función hematopoyética.
- Medula ósea amarilla: tejido adiposo.

La médula ósea roja produce la hematopoyesis, ya que aquí se encuentran las células madre que originan todos los tipos de células.²⁶

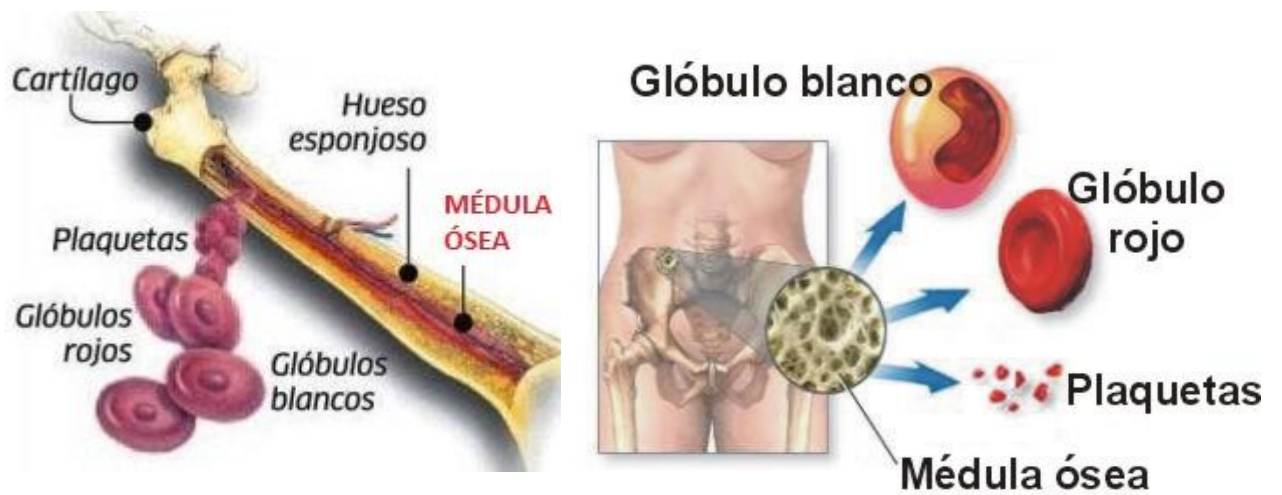


Figura 22. Médula Ósea

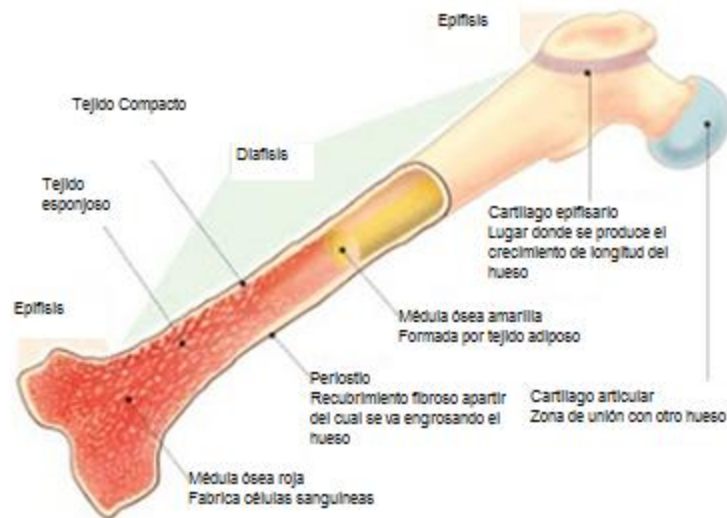


Figura 23. Médula ósea roja y amarilla.

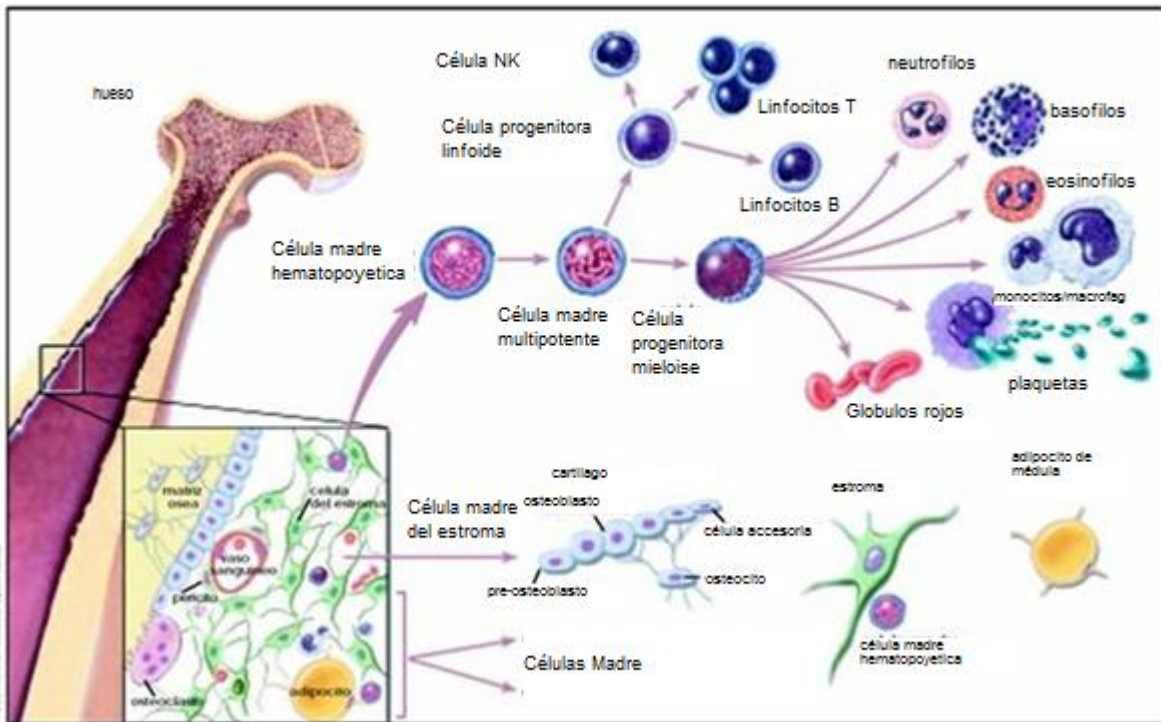


Figura 24. Medula Ósea, Células madre y progenitores hematopoyéticos.

Nicho Celular

Las células progenitoras están localizadas en áreas específicas dentro de los tejidos, conocido como nicho celular,⁷⁶ es por eso que los huesos en donde se lleva a cabo la hematopoyesis forman parte importante como órgano primario para su formación. La definición de un nicho para las células madre hematopoyéticas se conceptualizó en el año de 1970.

El nicho celular se encuentra en un ambiente que constituye una fuerza reguladora primaria, capaz de reprogramar a las células somáticas para convertirlas en células progenitoras. El nicho provee a las células progenitoras (que tienen diversas funciones como: la proliferación, diferenciación y la migración) las condiciones necesarias para regular su fisiología y preservar su estado de "célula progenitora".

El nicho celular se localiza en el interior de los huesos y está formado por 3 componentes celulares: el componente hematopoyético, el componente mesenquimal y el componente endotelial.

- Componente hematopoyético: En la hematopoyesis se llevan a cabo dos funciones: generación de células maduras (eritrocitos, plaquetas, leucocitos) que salen a circulación, y por otra parte la producción de células que se quedan en médula ósea y se integran

al estroma y microambiente medular, ayudando a regular la hematopoyesis, como los macrófagos y los osteoclastos.^{21,26}

- Componente mesenquimal: El componente mesenquimal es generado por las células troncales/estromales mesenquimales, estas dan origen a los osteoblastos, adipocitos y condrocitos, forman parte del microambiente y nicho celular; son parte del mecanismo de osteogénesis al dar origen a osteocitos y regular la producción y activación de osteoclastos.²⁶
- Componente vascular: El componente vascular, integrado por células endoteliales, tiene su origen en el angioblasto, un progenitor capaz de generar células endoteliales. Este se encuentra relacionado estrechamente con las CTH desde su origen, junto con las que regulan el tráfico celular y de nutrientes, así como la proliferación de las células hematopoyéticas.^{21, 27}

Se han localizado distintos tipo de nicho en donde residen la células progenitoras, tales como: (Figura 25)

- Nicho endosteal: La zona endosteal fue el primer nicho localizado de las células progenitoras, donde se localizan las CTH en cercana asociación con los osteoblastos.^{26, 76}
- Nicho vascular o endotelial: En el año 2005 Spinkins y colaboradores localizaron a las CTH y progenitoras

hematopoyéticas en zonas vasculares que contenían células endoteliales, lo que ubicaba al sitio vascular como un posible nicho. Los sinusoides son parte del sistema vascular y están formados por una capa sencilla de células endoteliales, los cuales median el paso de los elementos celulares y proteicos hacia dentro y hacia fuera de la cavidad medular.⁷⁶

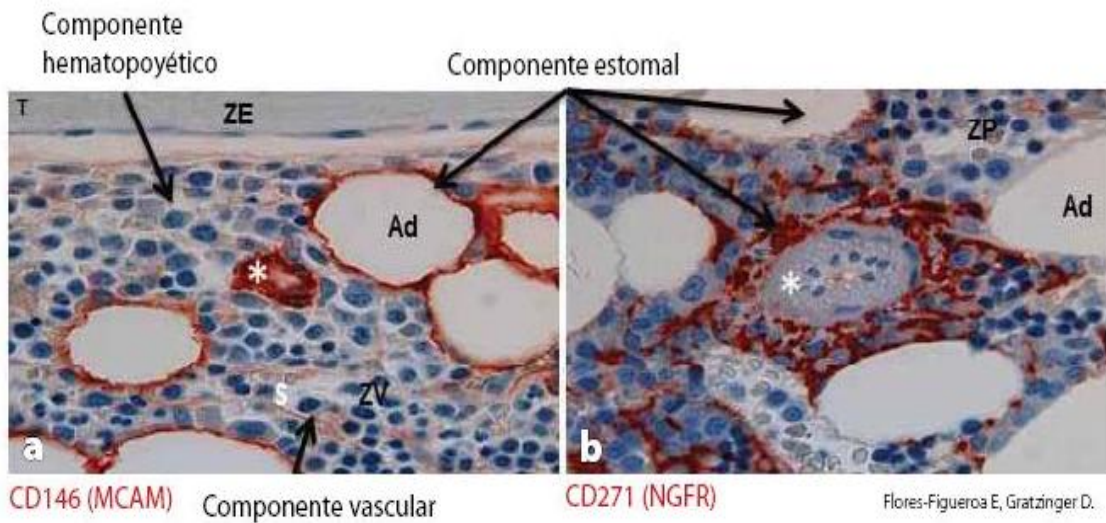


Figura 25. Componentes de médula ósea que conforman el nicho celular.

Células madre

Las células madre son aquellas células capaces de dividirse indefinidamente y de diferenciarse a diversos tipos de células presentes en el organismo de manera morfológica y funcional (Figura 26), se pueden clasificar según su potencial de diferenciación y ubicación.²⁰

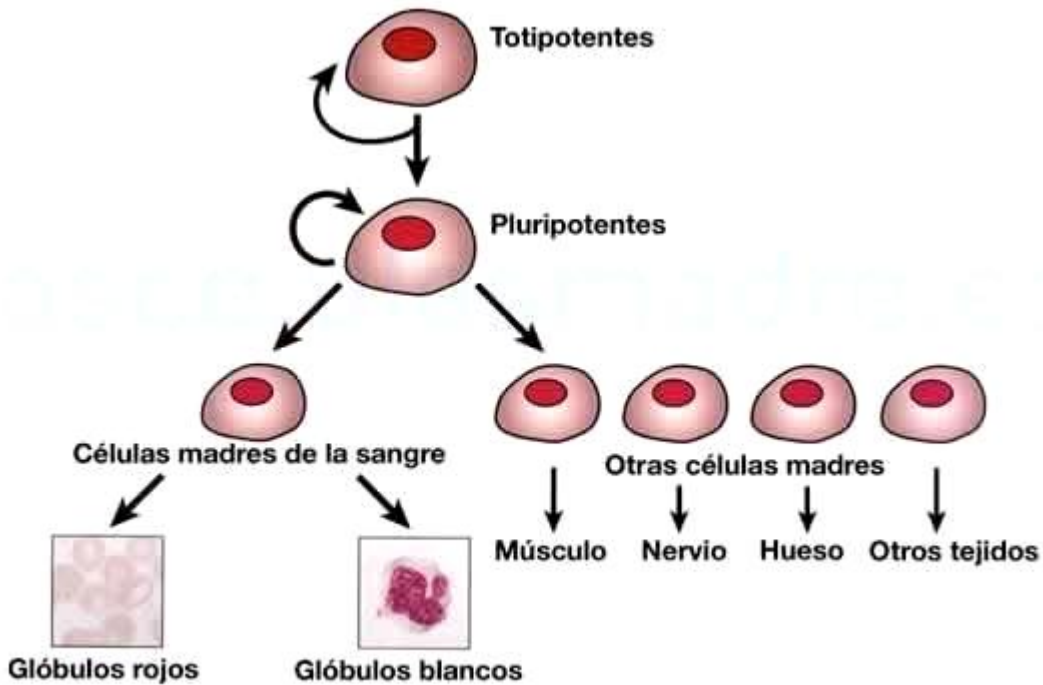


Figura 26. Tipos de Células madre

Células madre según su potencial de diferenciación (Figura 27)

- Células madre totipotenciales: capaces de producir tejido embrionario y extraembrionario.
- Células madre pluripotenciales: tienen la habilidad de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias (ectodermo, mesodermo, endodermo).
 - Capaz de diferenciarse a células especializadas de cualquier capa embrionaria.
 - Demostrar funcionalidad in vitro e in vivo de las células diferenciadas.
 - Producción asentamiento en el tejido Diana
- Células madre multipotenciales: son capaces de diferenciarse a distintos tipos celulares procedentes de la misma capa embrionaria.^{20, 21}

Se han considerado a las células madre embrionarias como células totipotenciales, a diferencia de las células madre adultas que se han caracterizado sólo como pluripotenciales.²¹

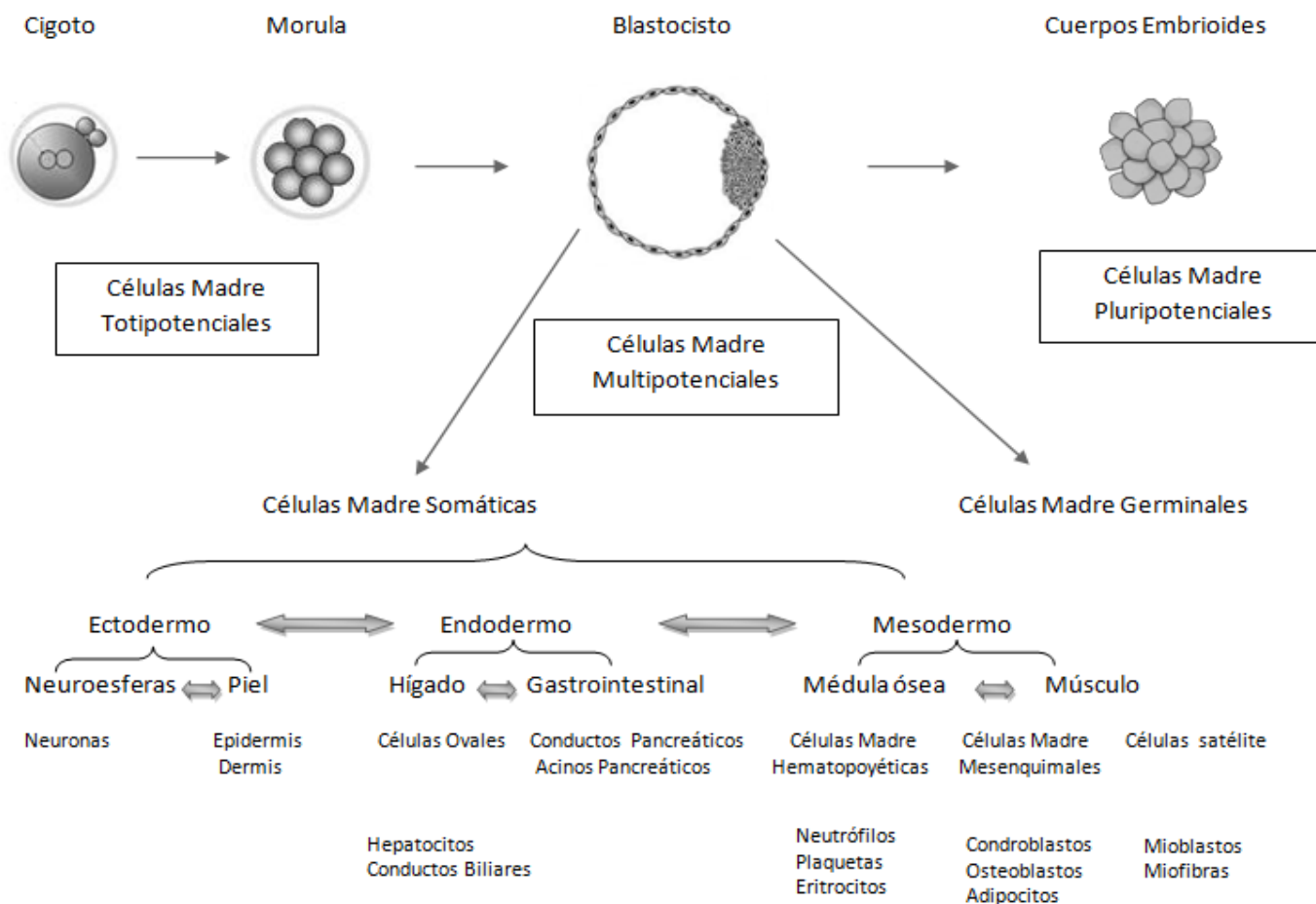


Figura 27. Células madre de acuerdo al potencial

Células madre según su ubicación.

- Médula ósea: hematopoyéticas (HSC), mesenquimales (MSC), side population cells y las células progenitoras multipotenciales (MAPC).

- o Células madre hematopoyéticas (HSC): Las células madre hematopoyéticas tienen la capacidad de producir angiogénesis, de tal manera que las células CD34+ además de tener células progenitoras hematopoyéticas también tienen células progenitoras endoteliales. Actualmente se acepta que existe un progenitor común endotelial y hematopoyético (hemangioblasto).²⁶
- o Células madre mesenquimales (MSC): También conocidas como células madre estromales. En los últimos años se han descrito distintos marcadores de superficie que han permitido identificar y aislar células MSC, tales como SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90 y CD10621. Las MSC no expresan antígenos de superficie típicos de las HSC, como CD34, CD45 o CD14. Se ha demostrado experimentalmente que las MSC son capaces de diferenciarse a tejidos mesodérmicos funcionales, como osteoblastos, condroblastos, adipocitos y mioblastos esqueléticos.²⁶ A pesar de su probada multipotencialidad mesodérmica y de su habilidad para diferenciarse a neuroectodermo, las MSC no se diferencian a tejido derivado del endodermo y, por lo tanto, no se pueden considerar células madre pluripotenciales. Las MSC

constituyen un modelo muy útil en aplicaciones clínicas para ciertas enfermedades, tanto en terapia regenerativa como en terapia génica.²⁷.

- Side population cells: Son células aisladas de médula ósea y de músculo bajo técnicas de citometría de flujo, estas células son capaces de diferenciarse a HSC.
- Células progenitoras multipotenciales (MAPC): Son células pluripotenciales parecidas a las células embrionarias, sin embargo no expresan CD34, CD44, MHC I, MHC II, CD45 y c-kit. Es la única capaz de diferenciarse a tejidos procedentes de cualquiera de las tres capas embrionarias.²¹

Plasticidad

La medula ósea tiene un cierto grado de plasticidad, lo que permite que las células que se forman en ella puedan dirigirse a diversos tejidos u órganos.⁴⁷

Las células tienden a diferenciarse hacia un solo grupo en especial ya que así están programadas genéticamente, sin embargo las células troncales hematopoyéticas (CTH) de la medula ósea pueden también diferenciarse en cualquier célula del organismo bajo ciertas circunstancias o condiciones, son capaces de auto-renovarse y son multipotenciales.^{32, 47} (Figura 28)

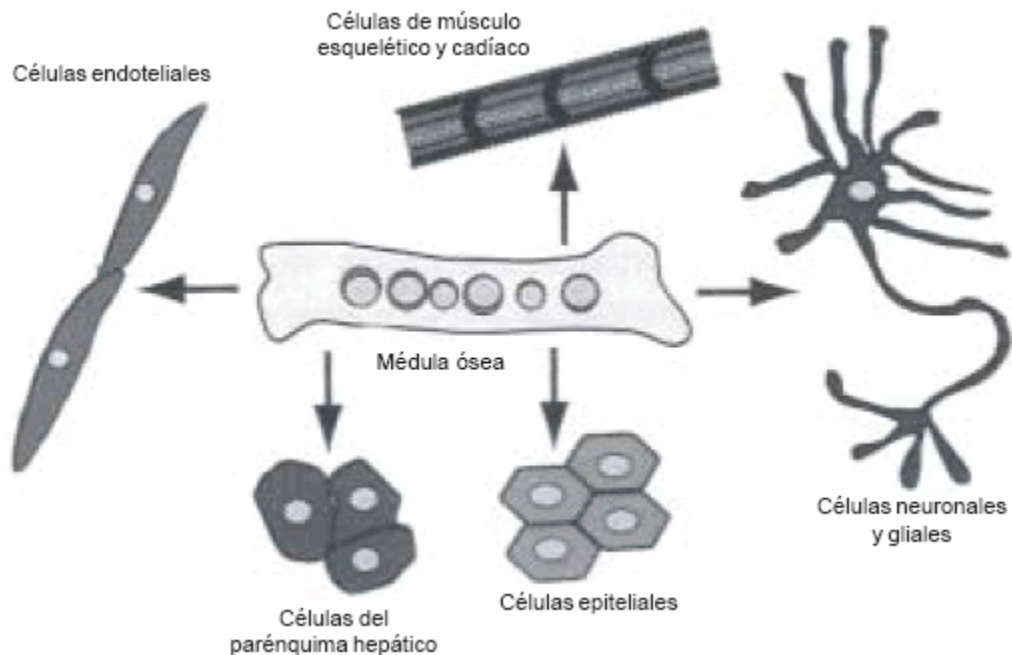


Figura 28. Conversión de células hematopoyéticas de médula ósea a diferentes líneas celulares

Estudios recientes han demostrados que dichas células son capaces de combatir y restaurar ciertas enfermedades en pacientes que sufren de anemia aplásica o inmunodeficiencia primaria.

Durante años, se ha pretendido identificarlas y caracterizarlas, hasta ahora se sabe que las células CD34+ (altamente purificadas) son capaces de injertarse de forma rápida y sostenida, permitiendo la restauración del sistema linfo-hematopoyético.^{21,26,27,32}

III. TERAPIA CELULAR

La terapia celular es un tratamiento que resulta ser muy seguro y eficaz, ofrece diversas oportunidades para tratar enfermedades degenerativas, causada por la muerte prematura de células o el mal funcionamiento de las mismas.

La teoría en la que se basa la terapia celular es en el principio de **"similia similibus"** o **"lo semejante cura lo igual"**, como decía Paracelso, médico y filósofo suizo.

Paracelso y algunos otros médicos pensaban que la mejor manera de reconstruir o revitalizar órganos enfermos y/o el envejecimiento de los tejidos, era utilizar las células sanas de las mismas personas.

La terapia celular estimula la regeneración sin causar daño alguno al paciente, consiste en la restauración y regeneración de tejidos y órganos que se encuentran en un estado dañado y atrófico, causado por lesiones traumáticas o enfermedades degenerativas, el campo clínico y de la salud puede ofrecer al paciente un tratamiento terapéutico mediante la utilización de células madre.

Los principales mecanismos de acción en los que se basa la terapia celular para la isquemia en miembros inferiores son:

- Angiogénesis: Formación de vasos sanguíneos por acción de factores/citoquinas y células endoteliales.
- Regeneración de tejidos: por la acción de factores/citoquinas y células mesenquimales.
- Regulación inmunológica: Disminución de acción inmune agresiva por la acción de células mesenquimales.
- Efecto Paracrino: Acción de factores/citoquinas y células mesenquimales.

Terapia celular en la isquemia de miembros inferiores

Las personas que sufren de isquemia en miembros inferiores son afectadas de gran manera en su vida, ya que resulta ser una enfermedad incapacitante, el 30% de los pacientes con isquemia severa no son candidatos a los tratamientos comunes y/o fracasan en los mismos, por lo que la evolución de la enfermedad sigue progresando y la única alternativa terapéutica resulta ser la amputación.^{37,41}

Sin embargo las investigaciones y el uso de CPH de MO en diferentes enfermedades permiten nuevos tratamientos basados en la terapia celular que contribuyen a regenerar el tejido.

Estudios recientes han demostrado que la terapia celular además de tratar enfermedades autoinmunes, cancerosas e infecciosas pueden y tienen la capacidad de regenerar otros tipos celulares, no sólo sanguíneos³⁶. Esta propiedad, en parte inesperada, es lo que permite contribuir a la renovación de diversas células y tejidos que se **consideraban previamente “irreparables” en un organismo humano adulto.**³⁷

La terapia celular angiogénica para tratar la isquemia en miembros inferiores, se basa en la utilización de CPH derivadas de médula ósea que pueden influir en la liberación de factores angiogénicos, citoquinas y progenitores capaces de actuar y estimular el mecanismo de la angiogénesis.^{37, 40}

Estudios y ensayos clínicos

Se han realizado 45 ensayos clínicos realizados del año 2002 al 2012, que incluyen la terapia celular en la isquemia de miembros inferiores, se han incluido 1518 pacientes, de los cuales 1272 pacientes fueron tratados con terapia celular y 246 pacientes fueron usados como control. De los 1272 pacientes que se trataron mediante terapia celular solo 203 sufrieron de amputación, es decir, solo un 16%.⁵⁶

Algunos de los ensayos clínicos que fueron realizados en ese periodo se muestran a continuación.

1. El primer ensayo clínico realizado en pacientes con isquemia en miembros inferiores fue publicado en el año 2002 por Tateishi-Yuyama y col., quienes investigaron la eficacia y seguridad de la implantación de CMN-MO.

Se evaluó la viabilidad y seguridad del tratamiento, con la mejoría de índice tobillo/brazo, dolor en reposo y la presión transcutánea de oxígeno.

El ensayo clínico incluyó a 45 pacientes con isquemia en miembros inferiores que fueron divididos en dos grupos; en el primer grupo (Grupo A) se realizó un estudio piloto con 25 pacientes que presentaban isquemia en miembros inferiores unilateral, recibieron inyecciones de CMN-MO en el músculo gastrocnemio

de la pierna afectada y como control, solución salina en la pierna no afectada, el segundo grupo (Grupo B), con isquemia en miembros inferiores en ambas piernas, se eligieron 22 pacientes al azar, inyectando en una de las piernas CMN-MO en el músculo gastrocnemio y en la otra CMN-SP no movilizadas como control.

Se extrajeron 500 ml de médula ósea por punción en ambas crestas ilíacas bajo anestesia general. La sangre fue recolectada en bolsas que contenían heparina, fueron concentradas y separadas por un separador de células sanguíneas(CS3000-Plus, Baxter, Deerfield, USA.), obteniendo aproximadamente 30 ml de células mononucleares.

Se les realizó el implante de CMN a las tres horas de la extracción, mediante 40 inyecciones de 0,75 ml en el músculo gastrocnemio del miembro isquémico. La concentración de células inyectadas fue de 2.7×10^9 a 0.7×10^9 para el grupo A, y 2.8×10^9 a 0.88×10^9 células para el grupo B.

El seguimiento se hizo durante las primeras 4 semanas y posteriormente cada 4 meses durante dos años, monitoreando ITB, presión transcutánea de oxígeno y tiempo de caminata a 3Km.

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico mostraron una mejoría significativa en: ITB, presión transcutánea de oxígeno y

tiempo de caminata al primer mes, los pacientes que fueron tratados con CMN MO presentaron mayor mejoría a comparación de los pacientes tratados con CMN SP.

No se observaron reacciones adversas y/o efectos secundarios, es un tratamiento seguro y eficaz que promueve la angiogénesis.⁴⁸

Figura 29.

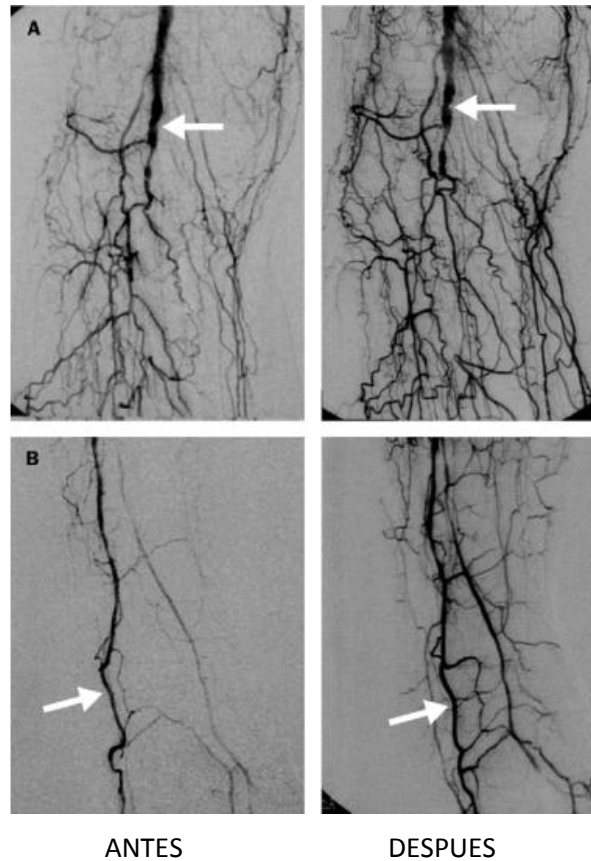


Figura 29. Angiografía en pacientes de grupo A y B, Se observa una mejoría en la estimulación de la angiogénesis a los tres meses de la implantación de CMN-MO.

2. Se realizo otro estudio publicado en 2004 por Higashi y col., se incluyeron 7 pacientes (6 varones, 1 mujer) con isquemia critica en miembros inferiores, se evaluó la función endotelial mediante la vasodilatación dependiente e independiente de acetilcolina y nitroprusiato respectivamente antes y después de la implantación CMN, en el cual se demostró que el flujo sanguíneo aumento entre la 4 y 24 semanas tras la implantación de CMN-MO.⁴⁹
3. Así mismo en 2004, Huang y col., realizaron un ensayo en donde inyectaron células progenitoras de sangre periférica movilizadas con G-CSF 600 µg/día en inyecciones subcutáneas durante 5 días.

Se incluyeron 56 pacientes y se dividieron en dos grupos aleatoriamente para ser tratados con CMN-SP movilizadas y el grupo control recibió tratamiento con prostaglandina E1 (dosis de 90-200 µg/día); el grupo control recibió una inyección intravenosa de 90-200 µg/día prostaglandina E1, el otro grupo recibió G-CSF a dosis de 600 µg/día durante 5 días en inyección subcutánea para la movilización de progenitores y posteriormente se realizo la recolección de las mismas (300 ml de sangre periférica) y fueron concentradas, se tomo una parte de las mismas y se almaceno en nitrógeno líquido para su uso posterior.

A las tres horas de la recolección se aplicaron 40 inyecciones de 0,75 ml, en el músculo gastrocnemio a una distancia de 3 cm una de otra, a una profundidad de 1-1.5 cm, 40 días después se inyectaron las células congeladas en nitrógeno en las zonas que aun se veían más afectadas.

Se evaluó el dolor en reposo y por claudicación y el ITB. En los primeros tres meses, los pacientes tratados con CMN tuvieron una mejoría significativa, evitando amputación y promoviendo la formación de nuevos vasos sanguíneos, mientras que en el grupo control no se evitaron las amputaciones. El procedimiento de sangre movilizada tiene como ventaja sobre la extracción de CMN-MO evitar el uso de anestesia general.⁵⁰ Figura 30

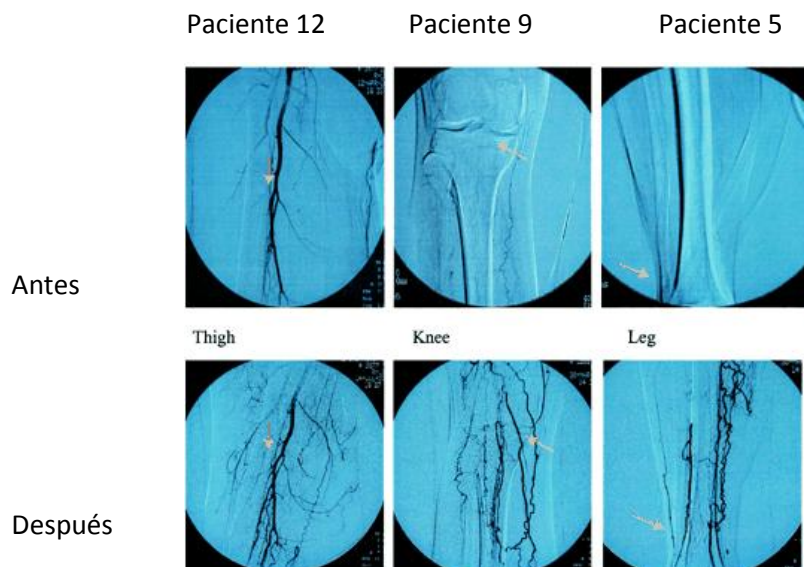


Figura 30. Angiografías que muestran un aumento significativo en la formación de nuevos vasos colaterales después de la implantación de CMN.

4. En 2005 se presentó un caso con un paciente masculino de 72 años, que fue hospitalizado por dolor de reposo intenso en la extremidad inferior derecha y necrosis isquémica del tercer y cuarto dedos del pie con tendencia a extenderse al quinto dedo y al dorso del pie. No resultaron favorables los tratamientos alternativos y se procedía a una amputación por lo cual se optó por el empleo de la terapia celular con CMN-MO como tratamiento. Se extrajeron 500 mL de MO bajo anestesia epidural, se colectó en bolsas plásticas que contenían CPDF/S.A.G.M-2. para la separación de las CMN, la médula ósea que se extrajo se procesó en una máquina separadora Fresenius AST.TEC 204, (Fresenius AG, Schweinfurt, Germany), obteniendo 31 ml de CMN totales, fue inyectada en el músculo gastrocnemio y tibial anterior de la pierna derecha en volúmenes de 1,0 ml a una profundidad de 1,5 cm.

A las 72 horas de realizado el implante de CMN se redujo el dolor y el edema, y se logró evitar la amputación. La evaluación realizada a las 4 y 24 semanas mostró significativa mejoría del estado clínico y de las pruebas funcionales, mejoró el ITB, y el tiempo de marcha, mejoró la vascularización y se observó la formación de vasos colaterales.⁵³ Figura 31.



Figura 31. Arteriografía, se muestra la evolución del paciente, antes de la implantación, a las dos semanas y a la cuarta semana. Formación de vasos colaterales.

5. En 2007 se publicó otro ensayo en donde se incluyeron 3 pacientes varones mayores de 67 años, con isquemia crítica en miembros inferiores, evaluados a partir de Junio de 2004 a noviembre de 2005.

Se evaluó el éxito del ensayo, la morbi/mortalidad, dolor en reposo, preservación del miembro, cicatrización de la lesión, ITB, hemodinámica y claudicometría.

El estudio consistió en la movilización de células hematopoyéticas mediante G-CSF, obtenidas de sangre periférica. Se les administró a los pacientes G-CSF, nueve dosis cada doce horas, se realizó su recolección posterior a las dos horas de la última dosis, mediante aféresis, se concentraron las células y fueron divididas en dos alícuotas; una se criopreservó (plasma autólogo y dimetil-sulfoxido al 10%) y la otra se utilizó para la implantación mediante inyecciones.

Se obtuvieron células CD133+, se anestesió a los pacientes con anestesia loco-regional y posteriormente se les administraron inyecciones intramusculares de 0,5 ml, en el músculo gastrocnemio de la extremidad afectada, a una profundidad de 1,5cm, separadas a una distancia de 2-3 cm, se empleó la pierna colateral como control inyectando solución salina al 0,9%.

Los resultados indicaron que tanto la movilidad, recolección e implantación de los progenitores endoteliales CD133+ fue bien aceptada en los miembros afectados, no se realizó amputación a ningún paciente, y hubo una mejoría de las variables estudiadas. Se observó una buena cicatrización de lesiones, viabilidad del miembro, mejoría en ITB, ausencia y disminución de dolor en reposo, y tiempo de marcha mayor a 118-200 m. ³⁷

6. En el año 2007 se realizó otra investigación por Hernández y col., se incluyeron 30 pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores unilateral, se dividieron en dos grupos; el primer grupo con 13 pacientes, se trataron con CMN-MO y el segundo grupo con 17 pacientes tratados con CMN-SP movilizadas.

En el primer grupo que fue tratado con CMN- MO, se extrajeron de 500-600 ml de médula ósea de la cresta iliaca posterior, bajo anestesia epidural, la sangre fue recolectada en bolsas que contenía CDP-adenina. Las CMN se extrajeron mediante dos métodos; una con un equipo separador de células Fresenius AS 240 (Fresenius AG, Schweinfurt, Alemania) y la otra mediante un gradiente de densidad con Ficoll-Hipaque (método manual), finalmente las células obtenidas fueron resuspendidas en solución salina con heparina para su posterior inyección.

El segundo grupo tratado con CMN-SP. Los pacientes recibieron un tratamiento con 10µg/Kg de FECG, administrado subcutáneamente cada 12 horas hasta un total de cuatro dosis, tres horas después de la última dosis se les extrajo de 800-1000 ml de sangre total.

Las CMN fueron implantadas mediante inyecciones múltiples intramuscularmente en el músculo gastrocnemio, tibial y en el femoral, según el caso del paciente con isquemia. El volumen de la inyección fue de 0,75-1,0 ml de CMN a una profundidad de 1,5 cm y una distancia de 3 cm respecto a la otra.

Los pacientes fueron evaluados durante 24 semanas, monitoreando el ITB, el tiempo de marcha y el dolor en reposo. Los pacientes tratados con CMN-MO respondieron de igual manera

que los de CMN SP al tratamiento sin importar la manera de obtención de las células. La cantidad de CMN obtenidas mediante MO fue de 31-128 ml, mientras que las obtenidas por SP fue de 15-150 ml, en ambos casos los resultados fueron viables y significativos, notándose a las cuatro semanas mejoría en ITB, dolor en reposo y tiempo de marcha, a las 24 semanas el dolor en reposo desapareció, los resultados muestran que tanto en pacientes tratados con CMN-MO como en los tratados con CMN-SP se obtuvieron resultados muy parecidos y semejantes a pesar de que los pacientes tratados con CMN-SP se les inyectó un volumen 4 veces mayor.³⁴

7. Se realizó un estudio publicado en 2010 en donde se incluyeron 34 pacientes que fueron divididos en dos grupos: Grupo A: 14 pacientes con isquemia crítica sin indicación de amputación mayor y Grupo B: 20 pacientes con isquemia crítica e indicación de amputación mayor. En 10 de los 34 pacientes se realizó amputación, la distribución por grupo fue de 1/14 pacientes del Grupo A y 9/20 pacientes del Grupo B, se realizó el seguimiento durante 24 meses.

Se les realizó aspiración de médula ósea bajo anestesia local de la cresta ilíaca posterosuperior, se obtuvo un volumen de 120 ml de médula ósea, que fue anticoagulada con heparina sódica (50 UI/ml) y filtrada con filtros de 800 μ , 500 μ y 200 μ (Bone Marrow Collection Kits de Baxter, IL, USA).

Se cateterizó las zonas afectadas, se administró CMN-MO en bolo de 120 ml.

Los parámetros a evaluar fueron: los estadios clínicos de acuerdo a la clasificación de Fontaine, ITB, dolor en reposo, angiografía con sustracción digital, biopsia de piel, necesidad de amputación.

El ensayo clínico se basó en la angiogénesis con médula ósea autóloga no fraccionada (MOANF), es decir; no se separan células y se administran todos los elementos celulares sin manipulación; el concepto subyacente es que, de esta forma, las células no pierden su potencia biológica.

La oclusión de la vena ilíaca externa fue realizada teniendo en cuenta que el 70% del retorno venoso ocurre a través del sistema venoso profundo.

Se mostró una mejoría clínica en el estadio de clasificación de Fontaine y del dolor de reposo. También se incrementó con diferencias estadísticas significativas en el ITB.

Se postula que el procedimiento propuesto mejoraría la perfusión tisular y la circulación arterial a través del desarrollo de vasos colaterales, permitiendo una cicatrización óptima de las lesiones. En la biopsia de piel a los 30 días se observó un incremento en la microvasculatura, neoformación vascular (angiogénesis) e inmunohistoquímica de CD31+ indicativo de la presencia de células progenitoras endoteliales. Estos hallazgos pueden ser considerados como un efecto biológico positivo de las células de la médula ósea administrada.

El tratamiento propuesto muestra una eficacia terapéutica potencial, determinada por la cicatrización de lesiones tróficas y control de dolor de reposo, un resultado clínico positivo con reducción en la necesidad de amputación mayor.⁵⁵

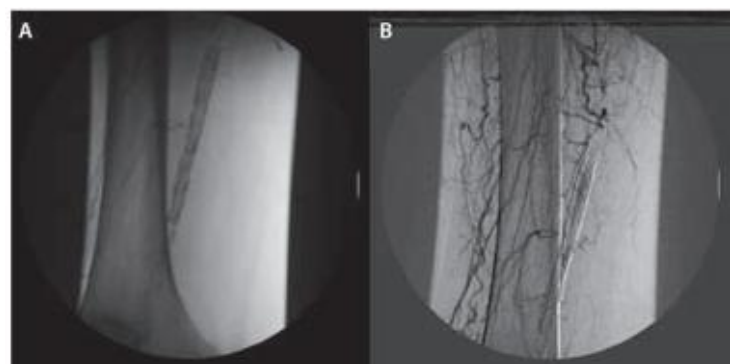
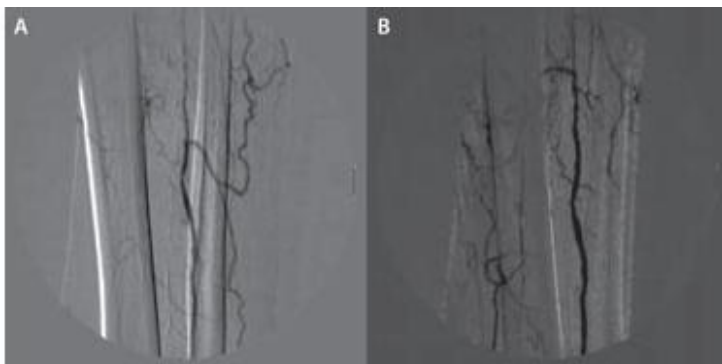


Figura 32.

- C. Angiografía basal**
- D. Angiografía a los tres meses, se muestra aumento en circulación**

- A. Angiografía basal**
- B. Angiografía a los doce meses, se muestra aumento en circulación**

8. En 2012 se publicó un estudio piloto, cuasi-experimental, no aleatorio con seguimiento médico durante 12 meses posteriores a la implantación de CMN-MO autólogas en los miembros inferiores por Luz Marina Restrepo Múnera y col.

Los pacientes se dividieron en dos grupos:

- 1) 7 pacientes que fueron intervenidos con diagnóstico de EAP de miembros inferiores, sin opción a revascularización quirúrgica o endovascular y aplicación de CMN-MO.
- 2) 18 pacientes tomados como control, seleccionados mediante una evaluación retrospectiva de las historias clínicas. No se les aplicó CMN-MO.

Se evaluaron los siguientes criterios: lesión y cicatrización, tiempo de marcha, ITB, dolor en reposo, arteriografía y pletismografía.

La extracción de 15 ml/Kg de peso de médula ósea se realizó bajo anestesia conductiva, mediante aspiración de la cresta ilíaca posterosuperior.

Las células fueron suspendidas en solución salina al 0,9%, fueron separadas en un gradiente de densidad (Ficoll-Biowhittaker).

Se realizaron 30 inyecciones intramusculares en el músculo gastrocnemio a una profundidad de 1,5 cm.

Los resultados arrojaron un volumen promedio de de médula ósea, obteniendo un promedio de células totales de $1,3 \times 10^9 \pm 1,2 \times 10^9$, con una viabilidad de $99,2\% \pm 0,8\%$ y de células mononucleares de $9,2 \times 10^8 \pm 6,2 \times 10^8$.

El uso de células mononucleares de médula ósea mejora significativamente el curso de la enfermedad, mejorando la vascularización mediante la formación de vasos colaterales en las áreas afectadas, mejora el tiempo de marcha, y el dolor en reposo disminuye.⁵²



Figura 28. Evolución de la extremidad afectada, seis meses después de la implantación de CMN-MO

9. En 2015 se publicó un estudio prospectivo de tipo *cuasi*-experimental, realizado por Feito Castex, en el período comprendido entre mayo de 2007 y diciembre de 2013, se incluyeron 159 pacientes con isquemia crónica de los miembros inferiores, mayores de 40 años, a los que se le realizó un implante de células madre hematopoyéticas.

Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo, dolor en reposo, tiempo de marcha libre de dolor, mejoría de las lesiones isquémicas, preservación del miembro, reaparición de manifestaciones isquémicas severas. Los criterios de evaluación del tratamiento fueron: respuesta primaria (cuatro semanas) y avanzada (24 semanas), recaída y fracaso terapéutico.

Las células madre hematopoyéticas se obtuvieron mediante movilización a la sangre periférica de las células mononucleares autólogas, para esto se utilizó la aplicación subcutánea del factor estimulador de colonias de granulocitos (Leukocim, CIMAB, SA, Cuba o Hebervital, Heber SA, Cuba). La dosis total administrada fue de 40 µg/Kg de peso corporal, dividida en cuatro dosis de 10 µg/kg de peso corporal cada 12 h, el volumen total logrado de la extracción fue de 500-600 mL se concentraron de manera manual y se mantuvieron en refrigeración de 2-6 °C hasta su utilización.

Se realizaron inyecciones a una distancia de 2 cm una de otra, el volumen implantado fue de 0,5-1,0 ml de manera intramuscular profunda.

Los resultados (Tabla 7) se evaluaron según los criterios siguientes:

- Respuesta primaria. Mejoría a las cuatro semanas de las variables de dolor en reposo, tiempo de marcha libre de dolor y la mejoría de las lesiones isquémicas, comparadas con los resultados obtenidos previos al tratamiento.
- Respuesta avanzada. Mejoría a las 24 semanas, comparadas con los resultados iniciales y con los de las cuatro semanas en las variables de dolor en reposo, tiempo de marcha libre, y la mejoría de las lesiones isquémicas.
 - La mejoría a las 24 semanas se consideró como aquella mejoría obtenida a las cuatro semanas que se mantuvo estable o que se incrementó, o bien a las mejorías observadas en aquellos parámetros que no fueron vistos a las cuatro semanas.
- Recaída. A la reaparición de manifestaciones isquémicas severas después de que el paciente hubo logrado al menos una respuesta parcial. Esta se considerará temprana si

ocurre antes de las cuatro semanas post implantación y tardía si aparece después de las 24 semanas.

- Fracaso terapéutico. A la ausencia de respuesta a las 24 semanas, a la amputación mayor después del trasplante o en cualquier momento hasta las 24 semanas, y a la recaída temprana.

Los resultados obtenidos fueron: Se realizaron 13 amputaciones, se mejoro el tiempo de marcha, mejora en el ITB, recuperación de lesiones. La mayoría de los pacientes mostraron una respuesta avanzada o primaria al tratamiento con el 52,4% y 35,9% respectivamente. ⁵⁸

Tabla 7. Distribución de los pacientes según el tipo de respuesta al implante de Células madre Hematopoyéticas.

Respuesta al tratamiento	n	%
Primaria	57	35,9
Avanzada	83	52,4
Recaída	6	3,7
Fracaso	13	8,0
Total	147	100,0

Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos arrojan resultados favorables e indican que la infusión de células mononucleares de médula ósea disminuye la sintomatología en los pacientes con isquemia en miembros inferiores, debido al aporte de células progenitoras endoteliales y a la secreción de factores y/o citoquinas, sin embargo existe la posibilidad de que la evidencia de nuevos vasos sanguíneos en tejido in-vivo a partir de las células madre de médula ósea sea debida a los hemangioblastos.³⁹

La regeneración en el tejido es posible gracias a que las células mononucleares dichas células contienen propiedades que promueven a la estimulación de la angiogénesis y a la regeneración y funcionalidad del tejido.

Las células más utilizadas para producir la angiogénesis y regeneración del tejido son: (Tabla 8)

- Células CD34+: Se ha demostrado que en médula ósea resultan útiles para su aplicación en patologías de órganos y tejidos a pesar de que son precursores hematopoyéticos. Estudios en animales sugieren que ejercen también efectos beneficiosos, por ejemplo, en enfermedades cardiovasculares y neurológicas, son células madre que dan origen a diferentes linajes hematopoyéticos, debido a su capacidad de regenerar los componentes de la sangre.

- Células CD133+/AC133+: Existen evidencias que muestran que dentro de la medula ósea, existe un progenitor común para las células hematopoyéticas y endoteliales (Figura 34): el hemangioblasto, identificado por la expresión del antígeno de superficie AC133. Estas, coexpresan también al antígeno CD34+, aunque existe un pequeño porcentaje también de CD34-.

Las células AC133+ definen una población enriquecida en progenitores hemangioblasticos (células capaces de diferenciarse tanto en células hematopoyéticas como en células endoteliales). Estas células están presentes en diversos órganos (bazo, pulmón, hígado, intestino, piel musculatura isquemia).

La utilización de estas células se basa principalmente en:

1. Poseen la capacidad de diferenciarse, tanto in vitro como in vivo, a células endoteliales y contribuir a la angiogénesis y vasculogénesis.
2. La administración de progenitores hemangioblasticos enriquecidos de células AC133+.
3. Se puede obtener una elevada cantidad de células AC133+ mediante el tratamiento durante cinco días con G.CSF.
4. Las células AC133+ pueden ser seleccionados mediante un sistema comercial aprobado.
5. Existen poblaciones de células madre en médula ósea con capacidad de ser movilizadas a sangre periférica y diferenciarse.

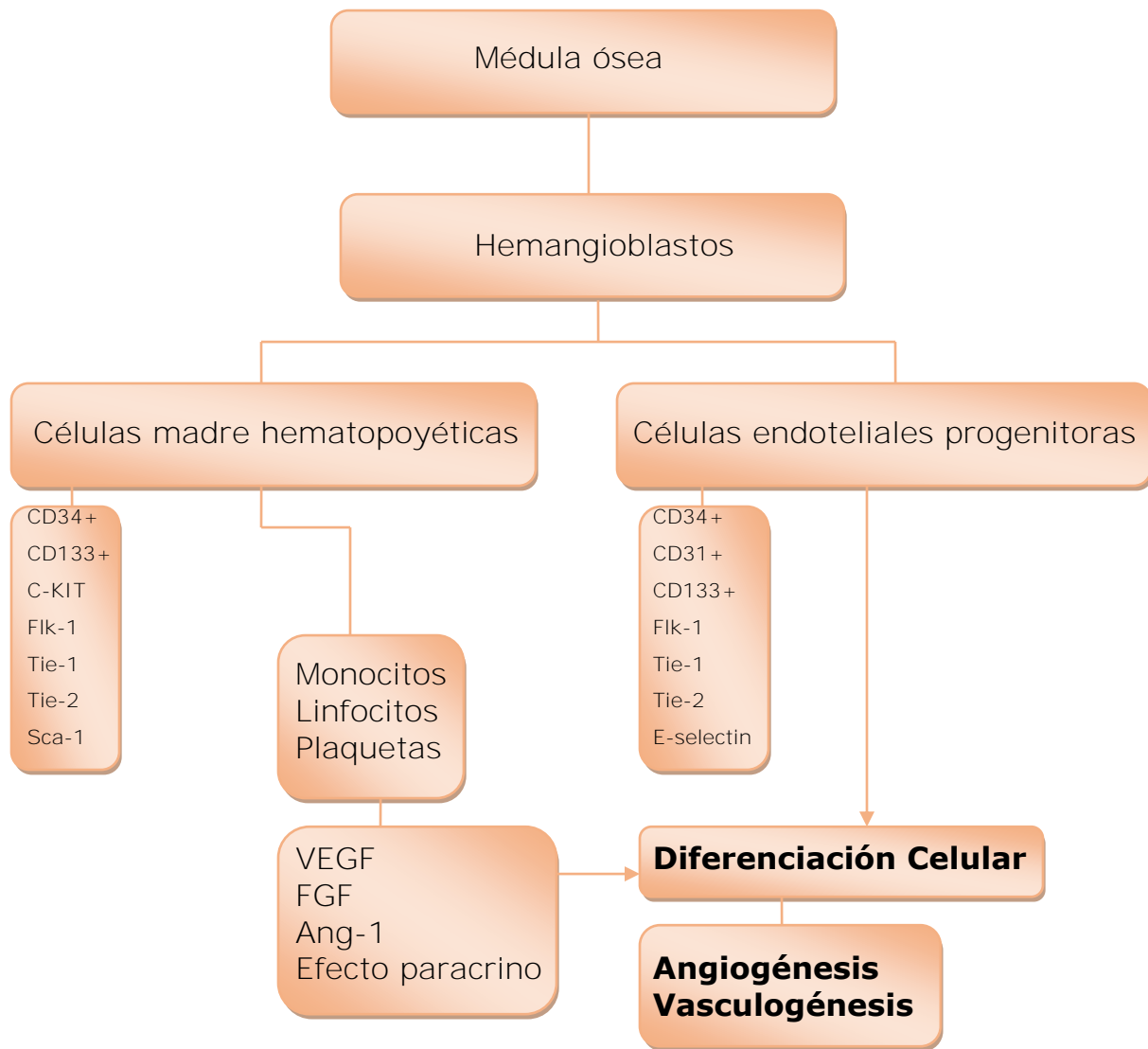


Figura 34. Producción de Angiogénesis y vasculogénesis mediante la colaboración de células progenitoras.

Los estudios realizados con células madre demuestran que, los factores de crecimiento angiogénicos promueven el desarrollo de arterias colaterales, lo que es denominado como “angiogénesis terapéutica” (Figura 35), además de observar la recuperación y cicatrización del tejido, que resulta ser muy favorable. (Figura 36)



**Figura 35. Pre y post infusión (Resultado a las 24 semanas) de células AC133+
Aparición de arteria peronea señalada en la imagen con la flecha**



Figura 36. Cicatrización de las lesiones post infusión de AC133+. Mejoría de 53,26%

Los resultados son muy buenos y favorables ya que la evolución del tratamiento y post-tratamiento a medio-largo plazo son esperanzadores si se sigue adecuada y correctamente el seguimiento terapéutico con ayuda de la farmacoterapia. ^{37, 45}

Se logra evitar un gran número de amputaciones mayores, se observa mejoría en úlceras presentes después del postimplante de células mononucleares. (Figura 37)

La eficacia de la terapia celular basada en células madre puede suministrar células progenitoras endoteliales y secretar factores de crecimiento antigénicos, así como angiopoyetinas que pueden iniciar y contribuir a la angiogénesis. Además de que la administración de CMN-MO mejora la vasodilatación y proporciona una estrategia integral angiogénica para los pacientes.



**Figura 37. Izquierda, ulcera isquémica
a la derecha ulcera cicatrizada post implante de CMN-MO**

Tabla 8. Uso de diferentes células madre para el tratamiento de isquemia en miembros inferiores

CÉLULA MADRE	MÉTODO	ADMINISTRACIÓN	OBSERVACIONES	SEGUIMIENTO	RESULTADOS
AC133+	Aféresis. Movilización de células hematopoyéticas de médula ósea.	Infusión mediante inyección de 0,50 mL a una distancia de 3 cm una de otra.	Estimulación en el desarrollo de arterias colaterales "Angiogénesis"	Tratamiento farmacoterapeutico	Recuperación y cicatrización favorable a medio y largo plazo.
CD34+	Extracción de Médula ósea. Estimulación de colonias granulociticas. (FECG)	Infusión mediante inyección músculos gemelos. de 0,75-1,00 mL a una distancia de 2-3 cm una de otra.	Mejoría en úlceras, estimulación de angiogénesis en las zonas tratadas, mejoría en la vasodilatación.	Tratamiento farmacoterapeutico	Perdida de extremidad en dos terceras partes.
CD34 CD45	Aspiración de Médula ósea. Citometría de Flujo.	Inyecciones intramusculares 1 ml a lo largo de la zona afectada.	Disminución de la gravedad en la enfermedad y síntomas.	Tratamiento farmacoterapeutico	En el 66% de las extremidades afectadas se detuvo el progreso de la enfermedad y en el 34% restante se presentó mejoría de los signos y síntomas.
CMNMO	Extracción de Médula ósea.	Cateterismo intervencionista y/o aplicación intramuscular en músculos gemelos, tibial anterior o muslos de 0.5 a 1 ml.	Mejoría en el funcionamiento de una o ambas extremidades evaluado por caminata diaria.	Tratamiento farmacoterapeutico	Mejoría de extremidad y evitar amputación.
CPH	Implantación de células madre, liberación de factores de crecimiento.	Infusión mediante inyección de 0,5-1,0 ml.	Angiogénesis y la regeneración tisular y por tanto, a la recuperación de la circulación en la extremidad afectada.	Tratamiento farmacoterapeutico	Aumento en la distancia de claudicación arterial a mas de 200 metros.

Tratamiento de Terapia Celular en la Isquemia

El tratamiento de terapia celular en pacientes con isquemia en miembros inferiores está indicado para pacientes con los siguientes diagnósticos:

- Diabetes Mellitus o Aterosclerosis con compromiso vascular.
- Claudicación intermitente.
- Úlceras sin resolución.
- Cambios tróficos en piel.
- Necrosis.
- Ausencia de enfermedad infecciosa activa, gestación, enfermedad psiquiátrica no controlada.
- Ausencia de trombo-embolismo activo.
- Personas que no hayan usado recientemente anticoagulantes, antiplaquetarios, y medicamentos trombolíticos.
- Pacientes en quienes las opciones de tratamiento o cirugías no han dado resultados clínicos.
- Pacientes con indicación médica de amputación.

El tratamiento se basa en la obtención de células mononucleares de médula ósea.

Se extraen aproximadamente 500 mL de médula ósea o 600-800 ml de sangre periférica, la separación y obtención de células mononucleares se puede obtener por diferentes métodos y técnicas ya mencionadas con anterioridad en los estudios y ensayos clínicos realizados, se logran obtener aproximadamente de 30-50 mL de CMN en caso de que la extracción sea de médula ósea, y 80-130 mL de CMN de sangre periférica, se ha observado que la técnica bajo la cual

son separados no presenta diferencia en los resultados obtenidos post-implantación de las mismas.

La implantación de las células mononucleares es administrada bajo inyecciones vía intramuscular o catéter que van de 0,5mL – 2,00 mL, dependiendo del grado y zona afectada.

Los intervalos de tiempo en que son administradas varían de acuerdo a la evolución y la indicación del médico tratante.

Los resultados obtenidos se pueden observar desde el primer mes, dando mayor importancia a la estimulación de angiogénesis producida por las CMN a lo largos del post-tratamiento que promueven a la regeneración y recuperación pronta del miembro afectado. (Figura 38)

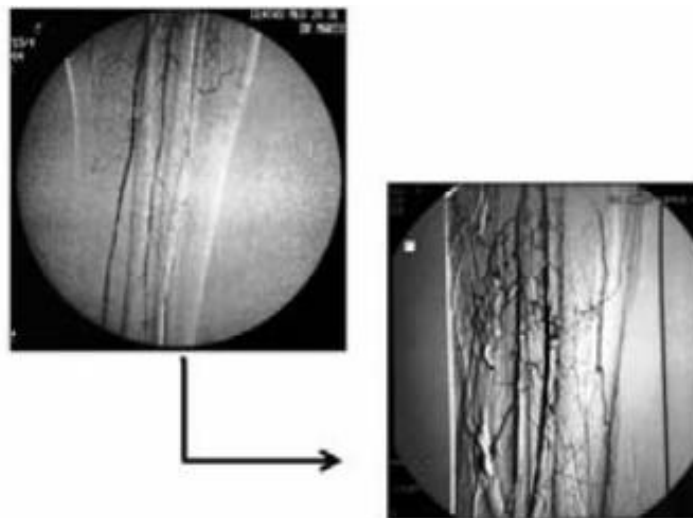


Figura 38. Angiogénesis producida después del post-implante de CMN-MO

IV. DISCUSIÓN

La isquemia en extremidades inferiores, es causada principalmente por la aterosclerosis, que es una enfermedad incapacitante que se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores a 50 años, independientemente del sexo, afectando más al sexo masculino que al femenino, según los estudios y ensayos clínicos realizados.

Los principales factores que contribuyen a que se presente la isquemia crónica de miembros inferiores son: tabaquismo, dislipidemia, HTA y diabetes, afectando con mayor frecuencia a los pacientes fumadores y ex fumadores e hipertensos.

Los pacientes que se encuentran en los estadios III y IV de la clasificación de Fontaine, tienden a sufrir una posible amputación de la extremidad.

La terapia celular aplicada en el tratamiento para la isquemia contribuye de manera significativa a las personas que padecen de isquemia en miembros inferiores, disminuyendo la tasa de amputaciones, ya que las opciones terapéuticas a las que son sometidos sin éxito alguno son: la revascularización quirúrgica, la terapia endovascular y la amputación primaria.

Los pacientes que han sido tratados con CMN ya sea de médula ósea o sangre periférica e independientemente de la vía de administración, como alternativa para evitar la amputación han sido esperanzadores, observando cambios desde el primer mes. Por otra parte, se ha demostrado que la implantación de CMN-MO, tiene la capacidad de mejorar la vasodilatación dependiente del endotelio.

La fracción AC133+/CD133+ es un antígeno de superficie que cuenta con una gran población enriquecida de hemangioblastos (células capaces de diferenciarse a células hematopoyéticas y endoteliales) que además de co-expresar al antígeno CD34, ambos están presentes en las CMN, y sintetizan varios factores de crecimiento angiogénico, que incluyen factores de crecimiento del endotelio vascular, angiopoyetinas y citoquinas para la formación de nuevos vasos sanguíneos. (Figura 39)

El porcentaje menor en el que no se han obtenido los resultados deseados o son resultados casi nulos o muy bajos, son causados principalmente a dos factores:

- 1) Que el paciente padezca de múltiples y diversas enfermedades, que no permiten al organismo trabajar y funcionar adecuadamente, por lo que la terapia celular arroja resultados poco favorables.

2) El paciente no sigue adecuadamente las indicaciones terapéuticas para la obtención de los resultados esperados.

Se han publicado a la fecha 45 resultados de ensayos clínicos, donde se utiliza la terapia celular con CMN de médula ósea y sangre periférica para producir angiogénesis terapéutica, los conocimientos que se tienen sobre medicina regenerativa y terapia celular han resultado favorables, seguros y de gran eficacia, sin tener consecuencias de efectos secundarios, adversos y/o riesgosos.

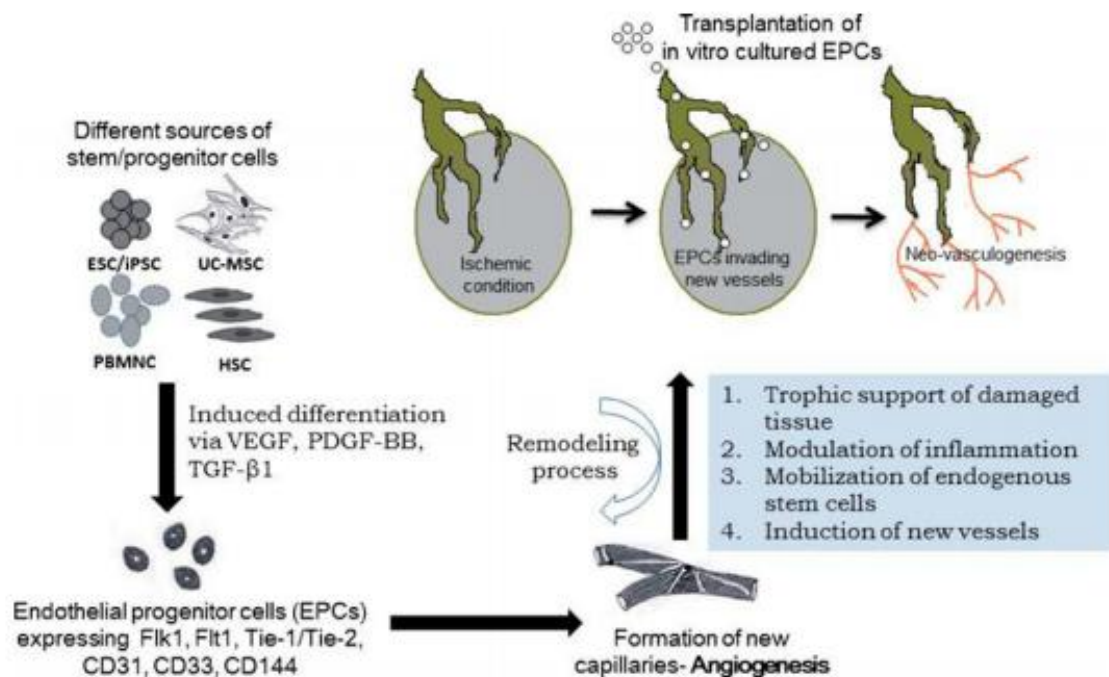


Figura 39. Esquema de la terapia celular como una opción de tratamiento potencial para la enfermedad isquémica en miembros Inferiores. Representación pictórica de células madre aisladas obtenidas de diversas fuentes para promover la estimulación de angiogénesis.

V. CONCLUSIÓN

La isquemia en miembros inferiores interfiere en el ritmo de vida cotidiano y social del enfermo, limitando e incapacitando la realización de aquellas actividades que demandan un menor esfuerzo, llevando consigo desequilibrio físico, social y emocional. Es por eso que, el principal objetivo de los tratamientos para la enfermedad isquémica en miembros inferiores, es mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando y/o disminuyendo el dolor y la sintomatología, evitar el progreso de la enfermedad y preservar el miembro.

Frente a enfermedades como la isquemia en miembros inferiores tenemos diversas opciones de tratamientos para mejorar la salud del paciente, sin embargo estos tratamientos no curan en un 100% la enfermedad y tienden a recaer, ó a que en un lapso de tiempo no muy largo la enfermedad pueda progresar y recurrir a la amputación como único tratamiento alternativo.

Con la terapia celular como nuevo tratamiento alternativo clínico, presenta grandes perspectivas como tratamiento de diferentes patologías; los infartos al miocardio, diabetes, enfermedad de Parkinson, y en este caso para la isquemia en las extremidades inferiores.

La terapia celular logra que los pacientes tengan una mejor calidad de vida, independientemente del estadio en que se encuentre la enfermedad, evitando una posible amputación, además de mejorar significativamente su estado general al disminuir o desaparecer el dolor en reposo, alargar el tiempo de marcha, y una mejoría en ITB.

La terapia celular en la isquemia de miembros inferiores contribuye a aumentar el nivel de satisfacción del enfermo, influyendo directamente en la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto, el implante de CMN a pacientes con isquemia en miembros inferiores resulta ser una excelente alternativa terapéutica, eficaz y segura para el tratamiento de la enfermedad y que además logra disminuir el índice de amputaciones, sin correr riesgos de efectos secundarios y/o adversos.

VI. REFERENCIAS

1. Melón Lozano, O., Miñana Climent, J.C., San Cristóbal Velasco, E., (2005), Patología Vascular periférica, Capítulo 35, 355-361. Disponible en: http://www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatría/PDF/S35-05%2035_III.pdf
2. Fernández Britto Rodríguez, J.E., (1998), La lesión aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI. Revista Cubana Investigaciones Biomédicas [online]. 17(2), 112-127.
3. Lara Hernández, R., Lozano Vilardell, P., (2011), Isquemia crítica de miembros inferiores: una enfermedad cada vez más prevalente. Medicina clínica (Barcelona), 136(3), 106-108
4. Risau, W. (1997) Mechanisms of angiogenesis. Nature 386: 671-674. Medline
5. Peñafiel, R., Martínez, F.J., (1998), Isquemia crónica de los miembros inferiores: patología vascular periférica en geriatría. Barcelona: Masson SA, 97-104.
6. Rutherford, R.B., (2009), Clinical staging of acute limb ischemia as the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene. Seminars in Vascular Surgery , 22(1), 5-9.
7. Mostaza, J.M., et al, (2011), Características clínicas y evolución intrahospitalaria de los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores: estudio ICEBERG. Medicina clínica (Barcelona), 136(3), 91-96.
8. Mateos Torres, E., Clará, A., Muniesa, J.M., Vidal Barraquer, F., (2008). Historia natural del paciente isquémico sometido a una amputación infracondílea: un largo camino hacia la deambulación autónoma. Angiología 60(4), 247-253.
9. Muniesa, J.M., Pou, M., Marco, E., Boza, R., Guillen, A., Duarte, E., Escalada, F., Belmonte, R., Tejero, M., (2009). Calidad de vida en pacientes con amputación de extremidad inferior. Rehabilitación (Madr) 43(1), 28-33.
10. Torres Carranza, S.A., (2006). Trauma vascular de las extremidades y un poco de su historia. Trauma, 9(3), 83-86.
11. Osorio, J.L., (2009). Modulo de amputados. El portal de la salud. Disponible en: <http://amlar-res.com/wp-content/uploads/2012/04/amputados.pdf>
12. Norton, K., (2007). Un breve recorrido por la historia de la protésica. inMotion, 17(7), 1-5.
13. De la Garza Villaseñor, L., (2009) Cronología histórica de las amputaciones. Revista Mexicana de Angiología. 37(1), 9-22.
14. Rayón Fernández, A. (2007). Diseño de prótesis de pie. Tesis licenciatura. Capítulo uno. Ingeniería Mecatrónica. Departamento de Computación, Electrónica y Mecatrónica, escuela de ingeniería y ciencias, Universidad de las Américas Puebla.

15. Ramos, MJ., (2004), Rehabilitación del Amputado. 16-06-14, disponible en:
http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/rehabilitacion_del_amputado.pdf
16. Georg, Y., Koskas, F., Lesiones oclusivas ateromatosas crónicas de la aorta y de los miembros inferiores,. EMC Elsevier Masson SA, 17(4), 1-12
17. San Norberto Garcia, EM., Brizuela Sanz, JA., Merino Díaz B., Vaquero Puerta, C., (2013), Síndrome de isquemia crónica de las extremidades inferiores. *Medicine*, 11(45), 2684-2690.
18. Ciancaglini, CE., (2005), La Isquemia Crónica de los Miembros Inferiores (I.C.M.I.): Epidemiología, Diagnóstico No Invasivo, y Significado Clínico, 4to. Congreso Virtual de Cardiología.
19. Londero, H., (2012), Isquemia crítica de miembros inferiores, 30^a Congreso Nacional de Cardiología, Córdoba, Argentina.
20. Prósper, F., Verfaillie, C.M., (2003) Células madre adultas, *Anales Sis San Navarra*, Pamplona ISSN 1137-6627, 26(3), 345-356.
21. Mayani, H., Flores Figueroa, E., Pelayo, R., Montesinos, JJ., Flores Guzmán, P., Chávez González, A., (2007), Hematopoyesis, *Cancerología 2*, Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, 95-107.
22. Serrano Hernando, F., Conejero, AM., (2007). Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Revista Española de Cardiología*. 60(9), 969-982.
23. Hernández-Lahoz Ortiz, I., Paz Esquete, J., Vazquez Lago JM., García Casas, R., (2010) Valor predictivo de la PCR-hs en pacientes revascularizados por isquemia crítica de miembros inferiores, *Angiología*, 62(3), 110-117.
24. Tortora, GJ., Reynolds Grabowski, S., (2003), Principios de Anatomía y Fisiología, cap.21, ed. Oxford, México.
25. Gómez Medialdea, R., isquemia arterial crónica de extremidades inferiores en urgencias, **Hospital universitario "Virgen de la Victoria", Málaga 29005, 1-23.**
26. Wognum A, Eaves AC, Thomas TE., (2003), Identification and isolation of hematopoietic stem cells. *PubMed - indexed for MEDLINE*, 34(6), 461-475.
27. Baba, Y., Pelayo, R., Kincade, PW., (2004), Relationships between hematopoietic stem cells and lymphocyte progenitors. *Trends in Immunology*, 25(12), 645-649.
28. España Caparros, G., (2014) Enfermedad vascular periférica: isquemia de miembros inferiores, Capitulo 12, Sección de Cirugía Vascular Periférica. Hospital Gral. U. Gregorio Marañón Madrid, 161-171. Disponible en:
http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion/cap_12.pdf

29. Lockhart, RD., Arteria vertebral en anatomía humana, ed. Interamericana. México, D.F., pp 628-635
30. Guindo, J., Martínez Ruiz, MD., Gusi, G., Punti, J., Bermúdez, P., Martínez Rubio, A., (2009), Métodos diagnósticos de la enfermedad arterial periférica. Importancia del índice tobillo-brazo como técnica de criba. *Revista Española de Cardiología*, 9(D), 11-17
31. Bianchi de Di Risio, CC., Florencia Callero, A., Argibay, P., (2004), Células mesenquimales de médula ósea. Diferenciación y potencial reemplazo neuronal, *Medicina (B. Aires)* 64(6), versión On-line ISSN 1669-9106
32. Theys, S., Rondeux, C., Ferrandez, C., Bouchet, Y., (2009) Rehabilitación en la arteriopatía de los miembros inferiores. EMC Elsevier Masson SAS, Kinesiterapia, medicina física, 26-60-05, 1-13
33. Ceroni, E., Manejo de la Oclusión arterial aguda, actualizaciones médico quirúrgicas. *Emergencias quirúrgicas*, Tomo I : 144-151
34. Hernández Ramírez, P., et al., (2007), Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. *Revista española de investigaciones quirúrgicas*, 10 (4), 204-211
35. Moreno Sánchez, T., Caro Mateo, F., Moreno Rodríguez, F., (2010), Solución del caso 24. Isquemia aguda de miembros inferiores secundaria a intoxicación crónica por ingesta de ergotamínicos. *Radiología*, 52(6), 585-586
36. Padilla, SL., Rodríguez Trejo, J., Escotto, SI., Flores, CJD., Rodríguez, RN., Kröttsch, GE., Villegas, ÁF., Landero, YT., Carranza, CPH., Goldberg, GJ., López, MJ., (2009), Trasplante de células mononucleares progenitoras derivadas de médula ósea por vía endovenosa retrógrada distal para inducir angiogénesis en miembros inferiores con isquemia. *Cirujano General*, 31 (4), 213-218.
37. Barros, MB., González Porras, JR., Sánchez Guijo FM., Del Cañizo, MC., Lozano FS., (2007), Angiogénesis terapéutica en pacientes con isquemia crítica crónica de las extremidades inferiores. Estudio fase II mediante inyección de células AC133+ obtenidas de sangre periférica movilizadas con G-CSF. Seguimiento de tres primeros casos, *MAPFRE MEDICINA*, 18 (3), 180-189
38. Roqué, M., García Madrid, C., et al., (2003), Avances en el tratamiento médico y mínimamente invasivo de la isquemia crónica de miembros inferiores, *Medicina Clínica*, 120(1), 24-30
39. Tateishi Yuyama, E., Matsubara II, Murohara, T., Ikeda, U., Shintani 5, Masaki II et al. (2002), Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9331), 964-967.

40. Rafii, S., Lyden, D., (2003) Therapeutic stem and progenitor cell transplation for organ vascularization and regeneration. *Nat Med*, 9, 702-712
41. Fagundo, JCJ., Dorticós Balea, E., Pavón Morán, V., Cortina Rosales, L., (2004), Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones, *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, versión On-line ISSN 1561-2996
42. Jozami, S., Albertal, M., Zaefferer, P., Pfund, G., Fabiani, A., et al., (2010), Tratamiento de la isquemia crítica de miembros inferiores. *Revista Argentina de Cardiología*, 78(2), 129-33.
43. Hernández Ramírez, P., et al., (2005), Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica, *Revista Cubana Hematología, Inmunología, Hemoterapia*.(Online) 21(1), ISSN 1561-2996.
44. Tortora, GJ, Derrickskon B., (2006) *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana
45. Thomas, G., (2002), Differentiation plasticity of hematopoietic cells.; *Blood*, 99(9), 3089-4101
46. Wang, J., et al., (2010), Human CD34+ cells in experimental myocardial infarction: long-term survival, sustained functional improvement, and mechanism of action. *PubMed - indexed for MEDLINE*, 106(12), 1904-1911.
47. Ferrari, G., et al., (1998) Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*, 279(5356), 1528-1530.
48. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002 360 427-435.
49. Higashi Y, Kimura M, y col., Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1215-8.
50. Huang PP, Li SZ, Han MZ, Xiao ZJ, Yang RC, Qiu LG, Han ZC. Autologous transplantation of peripheral blood stem cells as an effective therapeutic approach for severe arteriosclerosis obliterans of lower extremities. *Thromb Haemost*. 2004 Mar;91(3):606-9.
51. Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:2155-60. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/28/9/2155>

52. Restrepo Múnera, LM., Hernández Cárdenas, N., y col., Tratamiento de la enfermedad arterial periférica de las extremidades inferiores con células mononucleares de médula ósea autólogas: reporte de seguimiento a un año, *Iatreia* Vol. 25 (4): 323-333, 2012
53. Hernández Ramírez, P. y col., 2005, Trasplante de células madre autólogas en el miembro inferior isquémico de un paciente con arteriosclerosis obliterante crítica, *Rev Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia*; 21(1)
54. Cuevas Ruiz, B., y col., 2006, la terapia celular en el tratamiento de la isquemia crítica de extremidades inferiores, *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2006;2:65-71.
55. Vicario, JH., y col., 2010, Intra-arterial administration of autologous bone marrow in patients with critical lower limb ischemia. Phase I., *Revista Argentina de Cardioangiología* 2010;1(04):0269 -0275
56. Benoit., O'Donnell T.F., Patel A.N., 2013, Safety and Efficacy of Autologous Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Systematic Review *Cell Transplant.* 22(3):545-62
57. Lingjie S., y col., 2014, Analysis of possible factors relating to prognosis in autologous peripheral blood mononuclear cell transplantation for critical limb ischemia, *Cytotherapy*, 16: 1110e1116
58. Feito Castex, T., y col., 2015, Implante de células madre hematopoyéticas en pacientes con isquemia crónica de los miembros inferiores. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [online].*, vol.16, n.1, pp. 64-75. ISSN 1682-0037.
59. Murali Krishna, M., 2012, Cell therapy in critical limb ischemia: current developments and future progress, *Cytotherapy*, 14:902-916
60. Saigawa T, Kato K, Ozawa T, y col., 2004. Clinical application of bone marrow implantation in patients with arteriosclerosis obliterans, and the association between efficacy and the number of implanted bone marrow cells. *Circ J.* 68:1189 - 93
61. Amann B, Ludemann C, Ruckert R, y col., 2008. Design and rationale of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study for autologous bone marrow cell transplantation in critical limb ischemia: The Bone Marrow Outcomes Trial in Critical Limb Ischemia (BONMOT-CLI). *J Vas. dis.* 37: 319 - 25.
62. Layman H, Rahnemai-Azar AA, Pham SM, y col., 2011. Synergistic angiogenic effect of codelivering fibroblast growth factor 2 and granulocyte-colony stimulating factor from fibrin scaffolds and bone marrow transplantation in critical limb ischemia. *Tissue Eng Part A.* 17:243 - 54.

63. Yoshida M, Horimoto H, Mieno S, et al. Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia. *Eur Surg Res.* 2003; 35: 86 – 91.
64. Moazzami, K., y col., (2014), Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia, *Cochrane Database Syst Rev.* 19;12:CD008347.
65. Teraa, M., y col., (2013), Autologous bone marrow-derived cell therapy in patients with critical limb ischemia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials., *Ann Surg.* 258(6): 922-929.
66. Amish, N., y col., (2014), Bilateral administration of autologous CD133D cells in ambulatory patients with refractory critical limb ischemia: lessons learned from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Cytotherapy*, 2014; 16: 1720e1732
67. Smadja, D.,(2012), Early endothelial progenitor cells in bone marrow are a biomarker of cell therapy success in patients with critical limb ischemia, *Cytotherapy*, 14: 232–239
68. Hernandez, P., Cortina , L., Artaza , H. y col., (2007), Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: A comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. 194(2): e52-6
69. Latarjet, M., y col., (2005), Anatomía Humana, ed. Panamericana, Buenos Aires, Argentina. pp 979-980.
70. Prosper, y col., 2006, Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra [online].* 29(2), 219-234. ISSN 1137-6627.
71. Pérez Borrego, A. Ilisástigui Ortueta, Z., Hernández Ramírez, P., y col., (2013). Terapia celular regenerativa con células mononucleares autólogas aplicada a pacientes con periodontitis. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, Sin mes, 227-23E
72. Esandi, D., Nanfara, S., Pacher, A., (2005), Isquemia aguda de extremidades: embolia y trombosis, *Cirugía Cardiovascular*, 4to. Congreso Virtual de Cardioogía. Argentina.
72. Vale, PR., y col., (2001), Factores de crecimiento para la angiogénesis terapéutica en las enfermedades cardiovasculares, *Revista Española de Cardiología.* 54; 10, 124-138
73. Ulloa, JH., Ulloa Domínguez, J., (2005), Angiogénesis en patología arterial periférica. *Revista Med, Universidad Militar Nueva Granada Bogotá, Colombia* 13: 1, 29-36
74. Kumar, Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 8ª Edición, Saunders, Elsevier, Chapter 3, Tissue Renewal, Regeneration and repair, pp. 79-102
75. Werner, S., Groser, R., (2003), Regulation of Wound Healing by Growth factor and Cytokines, *Physiol Rev*, 1: 83 (3), 835-870

76. Saldívar Santoyo, HJ., Flores Guzmán, P., Mayani y col., (2013), The niche of stem cells: the secrets of their "zip code", Rev. Fac. Med. (Méx.) [online]. 56:3, 47-59. ISSN 0026-1742
77. Hoffman, R., (2012), Hematology: basis principles and practice, 6ª Ed., Saunders, 1771-1787
78. Hernandez Ramírez, P., Forrellat Barrios, M., 2013., Ventajas de la terapia celular con células mononucleares derivadas de la médula ósea, aplicadas en su conjunto., Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter; 29(4) : 407-412