



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

"Intervalo libre de amputación en pacientes con enfermedad arterial periférica irrevascularizable sometidos a trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea en los años 2007, 2008, 2009 y 2010 en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del hospital C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE."

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR

PRESENTA  
DR. LUIS ARTURO CAMACHO GARCÍA

TUTOR DE TESIS  
DR. JUAN MIGUEL RODRIGUEZ TREJO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO Y JEFE DE SERVICIO EN ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR DEL HOSPITAL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"  
I.S.S.S.T.E.

"Intervalo libre de amputación en pacientes con enfermedad arterial periférica irrevascularizable sometidos a trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea en los años 2007, 2008, 2009 y 2010 en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del hospital C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE."

---

Dra. Aurora A. Erazo Valle Solis  
***Subdirectora de Enseñanza e Investigación***

---

Dr. Juan Miguel Rodriguez Trejo  
***Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado en Angiología y Cirugía Vascular***

---

Dr. Ignacio Escotto Sanchez  
***Profesor Adjunto del Curso de Posgrado en Angiología y Cirugía Vascular***

---

Dr. Luis Arturo Camacho García  
***Autor de Tesis***

## DEDICATORIAS

*A mi familia, fuente de apoyo incondicional, que a lo largo de este camino, han estado en todo momento de forma incansable a mi lado, iluminando mi paso con amor y buenos consejos, siendo fuente de inspiración y fortaleza.*

*A mis profesores, que con su gran conocimiento y paciencia vertieron en mi su tiempo y dedicación para mejorar mis conocimientos y habilidades quirúrgicas.*

*Al Hospital C.M.N. "20 de Noviembre", por abrirme las puertas de todo un mundo de inagotables oportunidades.*

*A todas las personas que compartieron su vida y esos momentos inolvidables de los cuales aprendimos y ayudaron a forjar nuestro carácter para enfrentar el futuro, y que a lo largo de estos 3 años conmigo, maduramos y crecimos en busca de la realización personal y la felicidad.*

## Índice

<b>Dedicatorias</b>	<b>3</b>
<b>1. Resumen</b>	<b>5</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>7</b>
<b>3. Marco teórico</b>	<b>8</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>16</b>
<b>5. Material y Métodos</b>	<b>16</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>19</b>
<b>7. Análisis y Discusión</b>	<b>27</b>
<b>8. Conclusiones</b>	<b>28</b>
<b>9. Bibliografía</b>	<b>28</b>

## **1. Resumen**

### **Introducción:**

La enfermedad arterial periférica es una enfermedad que cobra mucha importancia por las limitaciones físicas que con lleva al paciente que la padece, limitando su productividad así como el desarrollo de su vida diaria. La enfermedad arterial periférica tiene una incidencia estimada del 3 al 10% de la población general, la cual se incrementa hasta al 15 – 20% de los pacientes mayores de 70 años.

La isquemia crítica se define como la presencia de dolor en miembros pélvicos de origen vascular, la cual se presenta en reposo, por mas de 2 semanas y se acompaña de lesiones, con presencia de presiones en tobillo menores de 70 mmHg o 50 mmHg en el primer orjejo, presión transcutánea de oxígeno por debajo de 50 mmhg. Esto se presenta en aproximadamente 1-3% de los pacientes que presentan arterial periférica crónica, de los cuales a un año de seguimiento el 25% resolverán satisfactoriamente, el 20% continuara con la presentación clínica de la enfermedad, 30% serán amputados y el 25% fallecerá.

Se define como paciente irrevascularizable aquel que el tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía abierta o endovascular haya fracasado, técnicamente imposible o que el tratamiento quirúrgico confiera mayor riesgo para la vida, estimándose que del 25 al 40% de los pacientes con isquemia crítica son considerados irrevascularizables.

De los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, se define como un éxito quirúrgico cuando existe remisión de la ulcera isquémica, así como una mejoría en la clasificación de Rutherford de 1 grado o cuando existe aumento de 0.15 en el índice tobillo-brazo. En el momento en el que esto no se logra se llama fracaso terapéutico, y antiguamente esto condicionaba al paciente a ser sometido invariablemente a una amputación a nivel óptimo, sin embargo hoy en día la aparición de nuevas terapéuticas como lo es el trasplante autólogo de células madre tomadas de médula ósea, abre otra posibilidad terapéutica, a la par también se describen técnicas como estimulación espinal y cámara hiperbárica, entre otras.

### **Objetivo:**

Establecer el tiempo libre de amputación de los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras derivados de médula ósea en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular en el hospital C.M.N. "20 de Noviembre".

## Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo, observacional y transversal realizado con pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras derivados de medula ósea entre el 2007 y el 2010, en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular en el hospital C.M.N. "20 de Noviembre".

Se analizaran un total de 14 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea, describiendo el tiempo libre de amputación que presentan estos pacientes al año 2016.

## Resultados

- Se analizaron 14 expedientes de pacientes sometidos a trasplante de células madres del 2007 al 2010,
- 
- Los resultados que se presentaron fueron las siguientes:
  - Intervalo libre de amputación 46.6 meses
  - Tiempo de seguimiento 8.9 años
  - Mejora en ITB 0.1
  - Metros libres de dolor 141 metros
  - Mejora en Clasif Rutherford 1

## Conclusiones

- Concluimos que la realización del trasplante de células derivadas de medula ósea es un procedimiento que aumenta el intervalo libre de amputación en los pacientes con enfermedad arterial periférica que son considerados irrevascularizables.

## 2. Introducción

La enfermedad arterial periférica es una enfermedad que cobra mucha importancia por las limitaciones físicas que con lleva al paciente que la padece, limitando su productividad así como el desarrollo de su vida diaria. La enfermedad arterial periférica tiene una incidencia estimada del 3 al 10 % de la población general, la cual se incrementa hasta al 15 – 20% de los pacientes mayores de 70 años(1).

La isquemia crítica se define como la presencia de dolor en miembros pélvicos de origen vascular, la cual se presenta en reposo, por más de 2 semanas y se acompaña de lesiones, con presencia de presiones en tobillo menores de 70 mmHg. o 50 mmHg. en el primer orjejo, presión transcutánea de oxígeno por debajo de 50 mmHg. Esto se presenta en aproximadamente 1-3% de los pacientes que presentan enfermedad arterial periférica crónica, de los cuales a un año de seguimiento el 25% resolverán satisfactoriamente, el 20% continuara con la presentación clínica de la enfermedad, 30% serán amputados y el 25% fallecerá(2).

Se define como paciente irrevascularizable aquel que el tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía abierta o endovascular haya fracasado, técnicamente imposible o que el tratamiento quirúrgico confiera mayor riesgo para la vida, estimándose que del 25 al 40% de los pacientes con isquemia crítica son considerados irrevascularizables(1).

De los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, se define como un éxito quirúrgico cuando existe remisión de la úlcera isquémica, así como una mejoría en la clasificación de Rutherford de 1 grado o cuando existe aumento de 0.15 en el índice tobillo-brazo. En el momento en el que esto no se logra se llama fracaso terapéutico, y antiguamente esto condicionaba al paciente a ser sometido invariablemente a una amputación a nivel óptimo, sin embargo hoy en día la aparición de nuevas terapéuticas como lo es el trasplante autólogo de células madre tomadas de médula ósea, abre otra posibilidad terapéutica, a la par también se describen técnicas como estimulación espinal y cámara hiperbárica, entre otras(1).

### 3 Marco Teórico

La enfermedad arterial periférica es una enfermedad que cobra mucha importancia por las limitaciones físicas que con lleva al paciente que la padece, limitando su productividad así como el desarrollo de su vida diaria. La enfermedad arterial periférica tiene una incidencia estimada del 3 al 10 % de la población general, la cual se incrementa hasta al 15 – 20% de los pacientes mayores de 70 años. Del total de los pacientes que padecen esta enfermedad, se estima que el 40% son completamente asintomáticos, incluso no se despierta dolor en los miembros pélvicos aun en presencia de ejercicio, 50% presentan datos clínicos atípicos y solo el 10% de los paciente con enfermedad arterial periférica presenta claudicación típica de la enfermedad. Esta enfermedad es mas común en pacientes del sexo masculino así como en poblaciones hispanas y afroamericanos **(1)**. La enfermedad arterial periférica (EAP) es una de las causas principales de muerte en el mundo. Como proceso relacionado a la edad, se estima que la prevalencia de la EAP aumentará en las próximas décadas **(3)**.

La principal causa de la enfermedad arterial periférica es la aterosclerosis, por lo que los factores de riesgo mas importantes son el sexo masculino, la diabetes mellitus tipo 2 la cual se coloca dentro de los principales agravantes de la EAP, estimándose que en México, la Diabetes Mellitus tipo 2 y la cardiopatía isquémica, son la principal causa de muerte para hombres y mujeres, representa el 16.2% y el 11.7% respectivamente, (INEGI 2011)**(30)** con una prevalencia del 9.2% (ENSANUT 2012) **(5,1)**, ser fumador, hipertenso, hipercolesterolemia, fibrinogenemia, razón por la cual no sorprende que los paciente con enfermedad arterial periférica también conlleven un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, se estima que hasta el 60-70 % de los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan enfermedad cardiovascular.**(6)**

La isquemia critica se define como la presencia de dolor en miembros pélvicos de origen vascular, la cual se presenta en reposo, por mas de 2 semanas y se acompaña de lesiones, con presencia de presiones en tobillo menores de 70 mmhg o 50 mmhg en el primer orjejo, presión transcutánea de oxígeno por debajo de 50 mmhg. Esto se presenta en aproximadamente 1-3% de los pacientes que presentan arterial periférica crónica, de los cuales a un año de seguimiento el 25% resolverán satisfactoriamente, el 20% continuara con la presentación clínica de la enfermedad, 30% serán amputados y el 25% fallecerá. La enfermedad arterial oclusiva crónica con isquemia crítica de las extremidades es la condición de la aterosclerosis progresiva, creando un estado de hipoperfusión de la extremidad con una oxigenación tisular insuficiente **(7)**. Ésta puede alcanzar un umbral critico y probablemente, más que la mortalidad, es más importante la discapacidad que ocasiona, como las limitaciones físicas por claudicación, ulceración de las extremidades inferiores e incluso amputación **(2)**.

El grado de isquemia se clasifica acorde la escala de Rutherford y La Fontaine la cual valora el estado clínico del paciente, refiriendo la cantidad de metros que logra

realizar previo a presentar dolor en miembros pélvicos, evolucionando este hasta llegar a presentar lesiones ulcerosas. La sintomatología aparece en reposo, siendo el dolor del pie, particularmente intenso cuando el paciente está en posición decúbito o eleva la extremidad afectada, esto se genera por la pérdida del efecto compensatorio de la gravedad en el flujo arterial al pie, ya que crea un punto crítico en el que los tejidos del pie se tornan isquémicos. El dolor se alivia con la reducción de la extremidad afectada. Los pacientes diabéticos con neuropatía coexistente no experimentan dolor en reposo a pesar del flujo arterial severamente disminuido, debido a la pérdida sensorial crónica(7,29).

Estadio	Fontaine	Grado	Rutherford	
	Clinica		Categoría	Clinica
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada o grave	I	2	Claudicación moderada
			3	Claudicación grave
III	Dolor isquémico en reposo	II	4	Dolor isquémico en reposo
IV	Ulceración o gangrena	III	5	Pérdida de tejido menor
			6	Pérdida de tejido mayor

El diagnóstico se realiza con múltiples pruebas, iniciando con aquella con mayor sensibilidad aunque no tanta especificidad como lo es el índice tobillo brazo, el cual siendo por debajo de 0.9 indica la presencia de enfermedad arterial periférica y se estima que con índice por debajo de 0.4 la aparición de úlceras es inminente, sin embargo esta medida puede llevar a ser no valorable, ya que por el fenómeno de Moncheberg, que es la calcinosis de la capa media de las arterias estas se vuelven no compresibles por arriba de 180 mmhg. Esto cobra aun mas importancia ya que de los factores que generan dicha condición es la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad renal y el uso de corticoides, y si tomamos en cuenta con la diabetes mellitus tipo 2 es un factor para aterosclerosis, la gran mayoría de nuestros pacientes no serán compresibles sus arterias inutilizando esta herramienta. El uso de claudicometrías, la cual se realiza a millas por hora en una inclinación de 12 grados por 5 minutos considerándose positiva si el paciente presenta dolor en miembros pélvicos durante la prueba o si presenta un descenso de 20 mmhg en las presiones distales, así como se toma el tiempo de recuperación en el que desaparece el dolor. Otro método diagnóstico es el uso de ultrasonido Doppler dúplex, el cual es capaz de reportar las características de la arteria, la presencia de placas así como las características de esta, las velocidades de flujo y la conformación de un espectro, con lo que se puede interpretar la presencia de enfermedad arterial periférica así como los

segmentos anatómicos involucrados, siendo de bajo costo y sobretodo no invasivo, sin embargo uno de los grandes limitaciones de esta método diagnostico es que es operador dependiente, pudiendo existir diferencia interoperadores, que en presencia de placas importantes la sombra acústica puede limitar la visión así como la presencia de enfermedades mas proximales a la zona estudiada puede interferir en el diagnostico pasando por alto dicha enfermedad**(8)**.

De los métodos diagnósticos mas utilizados hoy en día es el uso de la angiotomografía, la cual nos permite valorar de manera muy adecuada los lechos arteriales, su conformación, su relación con las estructuras vecinas y su posible compromiso, así como los nuevos software nos permiten realiza reconstrucciones tridimensionales, sin embargo es un estudio invasivo que conlleva el uso de medio contraste y posibilidad de nefropatía así como la exposición del paciente a radiación**(9)**.

Es importante mencionar otro estudio diagnósticos, hoy en día considerado el Gold Standard, la arteriografía, la cual hoy en día es de gran valor no solo por su capacidad diagnostica, sino también por la posibilidad de volverla terapéutica ya que por medio de la terapéutica quirúrgica endovascular**(9)**, estos pacientes puede resolverse la enfermedad oclusiva arterial en este mismo momento, para esto existe la clasificación de TASC II, la cual divide la enfermedad en dos grandes segmentos, la porción aortoiliaca y la porción infrainguinal, asignando un grado para el tipo de lesión que presenta, el porcentaje de estenosis o oclusión, la distancia de la lesión, el numero de lesiones y el numero de vasos involucrados, utilizándose para poder decidir de que terapéutica el paciente se puede beneficiar mas, ya sea una cirugía endovascular recomendada para los grados A y B y ocasionalmente C, como una cirugía abierta recomendada para los grados D y ocasionalmente los C**(1)**.

La clasificación es la siguiente:

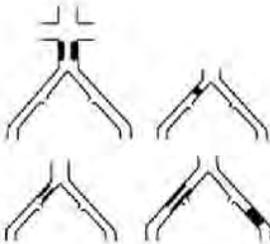
**Lesiones A**

Estenosis unilateral o bilateral de la AIC  
Estenosis unilateral o bilateral  $\geq 3$  cm de la AIE



**Lesiones B**

Estenosis  $\geq 3$  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



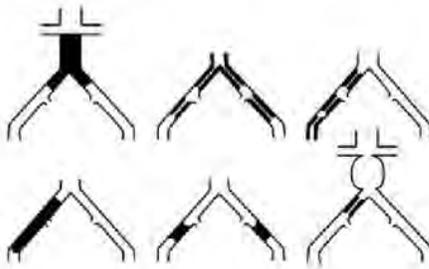
**Lesiones C**

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

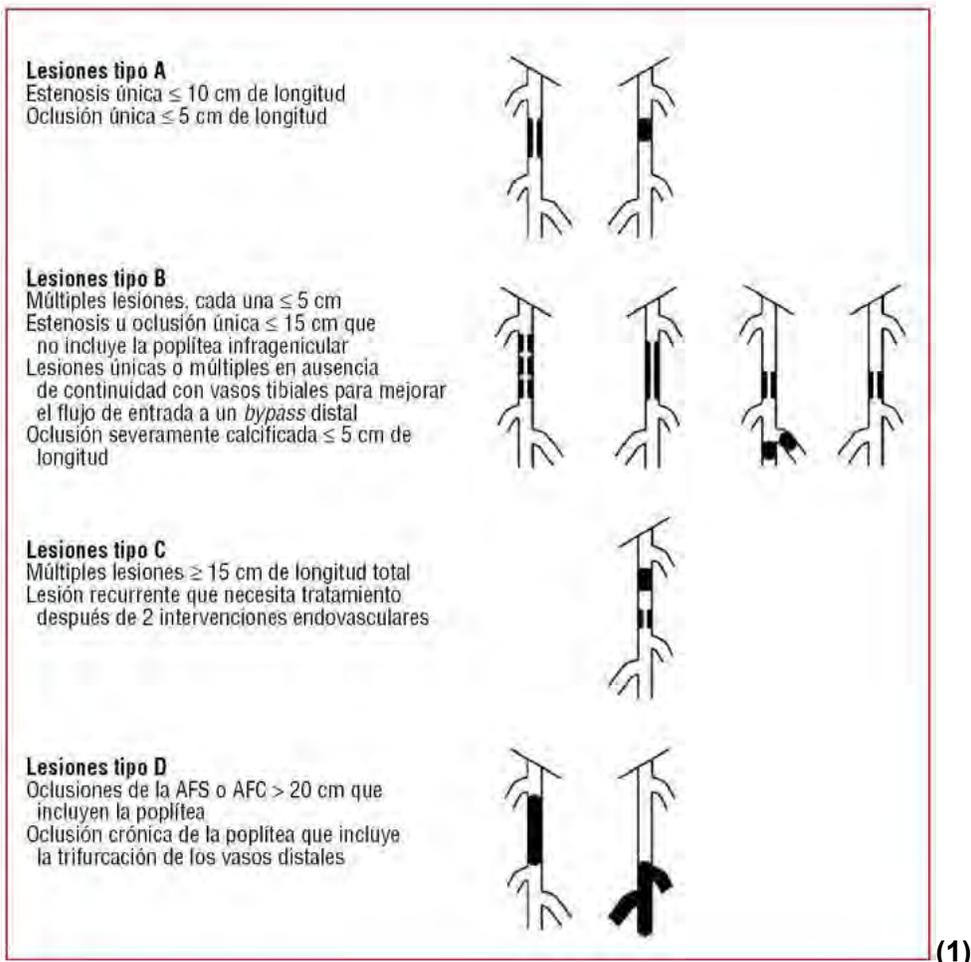


**Lesiones D**

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



(1)



Hoy en día la terapéutica se divide en dos grandes grupos, la médica y la quirúrgica (9), de donde el manejo inicial de los pacientes con enfermedad arterial periférica es en base a medicamentos, principalmente un antiagregante como el ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel, cabe aclarar que para esta enfermedad no se justifica el uso de los dos antiagregantes(10,11), el uso de estatinas a dosis altas como puede ser atorvastatina(12) y el uso de antagonistas de las fosfodiesterasas como es el cilostazol a dosis de 100 mg cada 12 horas, acompañado de caminata supervisada. Se estima que el beneficio obtenido por el uso de cilostazol es de 129 metros a 6 meses y se puede alcanzar a 178 metros a 6 meses cuando se convine con marcha supervisada(13).

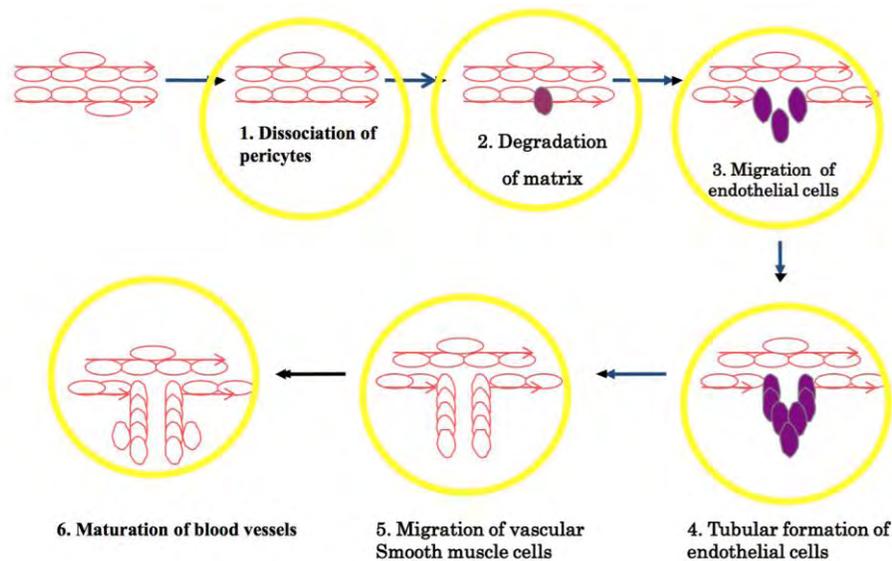
La terapéutica quirúrgica se reserva para los casos en los que la terapéutica conservadora fracasa, el paciente presenta franca limitación o incapacidad de realizar su vida diaria y cuando se presentan complicaciones, como lo es la isquemia crítica con obvia amenaza de la viabilidad del miembro. Como se mencionó antes las terapéuticas quirúrgicas se dividen en dos, los procedimientos endovasculares y los procedimientos

abiertos, eligiendo entre uno y otro en base a la clasificación del TASC II como se describió antes, pero que pasa con los pacientes que esta terapéutica ya no alcanza a resolver el problema o que estos procedimientos han fracasado(9). Se define como un éxito quirúrgico cuando existe remisión de la ulcera isquémica, así como una mejoría en la clasificación de Rutherford de 1 grado o cuando existe aumento de 0.15 en el índice tobillo-brazo. En el momento en el que esto no se logra se llama fracaso terapéutico, y antiguamente esto condicionaba al paciente a ser sometido invariablemente a una amputación a nivel óptimo, sin embargo hoy en día la aparición de nuevas terapéuticas como lo es el trasplante autólogo de células madre tomadas de médula ósea, abre otra posibilidad terapéutica, a la par también se describe técnicas como estimulación espinal y cámara hiperbárica(1).

Se define como paciente irrevascularizable aquel que el tratamiento quirúrgico, ya sea cirugía abierta o endovascular haya fracasado, técnicamente imposible o que el tratamiento quirúrgico confiera mayor riesgo para la vida, estimándose que del 25 al 40% de los pacientes con isquemia crítica son considerados irrevascularizables(17,1).

La terapéutica con Trasplante de células progenitoras derivadas de la médula ósea es relativamente nueva, con muy pocos años existiendo como una terapéutica consolidada. Para los años 1992 a 1995 el Dr. Baffor R, Pu L, y Bauters reportaban el uso de factores estimuladores celulares para generar crecimiento vascular(14,15,16).

Para el año de 1996 el equipo del Dr. Luis Padilla junto con el Dr. Rodríguez Trejo en estudios en laboratorio y microcirugía, buscando nuevos conductos para realizar anastomosis arteriales, reportan la presencia de neovasculatura en miembros previamente sometidos a una isquemia controlada asociada a los tubos de colágena que se habían utilizado para realizar las anastomosis arteriales(18), sin embargo es justo el año siguiente en 1997, cuando el Dr. Asahara identifica una clase de células progenitoras derivadas de médula ósea como, células que contribuían a la angiogénesis en los pacientes con isquemia crítica(19). En donde se reportaba que la capacidad totipotencial de dichas células condicionaban disociación de los pericitos, degradación de la matriz extracelular, migración endotelial, formación tubular del endotelio, migración de células de músculo liso y la maduración de dicho vaso(20), esto obliga necesariamente a cambiar las líneas de investigación por lo que el grupo del Dr. Padilla tratando de corroborar el empleo de colágena como factor de neovascularización reporta el uso de colágena polivinilpirrolidona con resultados en ratas satisfactorios(21), sin embargo para el año 2002 el Dr. Tateishi-Yuyama realiza el primer estudio en humanos reportando mejoría en los índices hemodinámicos, con la limitación de que no se realizan controles de imagen que corroborara dicha mejoría, solamente los clínicos(22).



(20)

Seguidamente para el año 2003, en México se busca corroborar el éxito obtenido con el uso de células progenitoras de medula ósea, realizándose un estudio en ratas en el que bajo condiciones controladas se llevo a isquemia criticas patas de ratas y se compararon 4 grupos, uno control en el que se inyecto solución salina, otro grupo done se aplico colágena polivinilpirorridona, un tercero con colágeno PVP y heparina y un cuarto donde se utilizaron células progenitoras de medula ósea, reportando que este ultimo grupo tuvo un incremento significativo en las conexiones arteriales distales, ya que en este estudio se utilizo como parámetro estas conexiones a través de arteriografías(23). En el año 2007 se extrapola dicho estudio ahora en perros en los que nuevamente se corrobora el éxito de la terapéutica con células madres tomada de medula ósea(24).

En este tiempo, la comunidad internacional comienza a publicar mas resultados siendo los de mayor importancia por ser estudios aleatorizados comprados contra placebos, 7 en total, iniciando en el año 2005 el Dr. Huang P dando un seguimiento a 3 meses de que el paciente se encuentra libre de amputación reportando una p 0.007, con resultados similares el Dr. Araim R Fujiwara en 2006, Prochazk en 2010 en Checoslovaquia y Walter D en Alemania en 2011. En el año 2011 el Dr. Powell L y Anthony Comerota reportan un estudio que incluyo 42 pacientes en donde mencionan que los pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras tuvieron una tasa del 82% libre de amputación, contra el 57% libre de amputación en el grupo placebo dando una p 0.14. Otros dos estudios importantes fueron de Estados Unidos de América el Dr. Benoit reportando p 0.13 y Lu de China reportando p 0.05(25).

Para el año 2012, el Dr. Padilla junto con el Dr. Rodríguez Trejo realizan el primer estudio en México en el Hospital C.M.N. "20 de Noviembre" en donde se reportan en un grupo de 20 pacientes solo dos amputaciones en seguimiento a dos años**(26)**.

Con los resultados positivos que se habían presentado se realizaron mas estudios a lo largo del planeta, sin conocer la seguridad de la realización de dicho procedimiento, por lo que en el año 2013, se reporta la seguridad de poder realizar este procedimiento ya que se pensaba que el trasplante de células progenitoras así como podría inducir la angiogénesis de igual manera pudiera generar crecimiento celular descontrolado a otros niveles por lo que se midió la presencia retinopatía o malformaciones arteriovenosas y la aparición de cáncer, de igual manera se valoro posibles complicaciones directas del procedimiento quirúrgico como es la muerte, evento cardiovascular y anemia, sin embargo se corrobora la seguridad de este procedimiento**(25)**.

En la actualidad se reporta con una  $p < 0.01$  en controles posquirúrgicos para presión de perfusión tisular distal así como  $p < 0.0001$  para índice tobillo brazo, sin embargo el seguimiento de estos pacientes es en promedio de 7.5 meses, encontrando en la literatura un solo articulo publicado en Estados Unidos de América con seguimiento a 5 años en donde reportan pacientes con isquemia critica tratados con trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea libres de amputación del 78%**(27)**.

Es esta falta de literatura la que nos obliga a dar seguimiento a largo plazo a 7, 8 y 9 años posquirúrgicos en nuestra población.

#### **4 Justificación**

Se desconoce el seguimiento a largo plazo de los pacientes del hospital C.M.N. 20 de Noviembre sometidos a trasplante de células madre de medula ósea

Se desconoce el éxito o fracaso de esta terapéutica a largo plazo.

Este estudio serviría como base para estudios venideros ya que en la literatura internacional existen muy pocas publicaciones a largo plazo de la sobrevida y del estado libre de amputación de los pacientes.

El impacto positivo de este estudio abriría las puertas para extender esta terapéutica a otros hospitales en México dado que se estima que del 25 al 40% de los pacientes con isquemia crítica son considerados irrevascularizables.

Conocer si el gasto empleado en estos pacientes tiene un impacto positivo en los pacientes sometidos a esta terapéutica

Establecer las bases para futuras guías de terapéutica en pacientes considerados irrevascularizables y ofrecer un tratamiento alternativo exitoso.

#### **5 Material y Métodos**

La información se obtendrá de la revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de isquemia irrevascularizable sometidos a trasplante de células progenitoras de medula ósea en el hospital C.M.N. "20 de Noviembre" en los años 2007 al 2010 en el servicio de Angiología y Cirugía Vasculare

Se realizó revisión de las hojas de registro quirúrgicas en la coordinación de cirugía, seleccionando todas las cirugías de enfermedad arterial periférica en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2010, de las cuales se seleccionaron aquellas en las que se realizó trasplante de células madre derivadas de medula ósea.

Una vez que se obtuvieron todos los registros de dicha cirugía se procedió a solicitar los expedientes de cada uno de los pacientes sometidos a trasplante de células madre derivadas de medula ósea para una revisión extensa de estos, enfocando nuestra atención en el intervalo de tiempo libre de amputación.

Criterios de inclusión: Todos los pacientes sometidos a trasplante de células madre derivadas de medula ósea con el diagnóstico previo de enfermedad arterial periférica irrevascularizable en el hospital C.M.N. "20 de Noviembre" en los años 2007, 2008, 2009 y 2010 sin tomar en cuenta sexo, raza, edad, con seguimiento hasta que se realizara amputación a nivel óptimo, defunción y/o última nota en el expediente

Criterio de Exclusión: Pacientes que hayan llevado algún otro tipo de terapia de revascularización.

Se realizo hoja de recolección de datos en la cual se identificaron factores de riesgo como comorbilidades, asi como la edad del pacientes y el genero, se coloco la fecha en la que el paciente fue sometido al tratamiento quirúrgico y los medidores clinicos. Se colocó un rubro en si el paciente habia presentado amputacion y la cantidad de meses transcurridos entre el procedimiento quirurgico y la amputacion de este y en caso de defuncion la fecha y el diagnostico probable.

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

**PROTOCOLO PARA TESIS:** "Intervalo libre de amputación en pacientes con enfermedad arterial periférica irrevascularizable sometidos a trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea en los años 2007, 2008, 2009 y 2010 en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del hospital C.M.N. "20 de Noviembre" ISSSTE."

#### Pacientes vivos:

**Expediente:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_ (años) **Sexo:** \_\_\_\_ (F/M)

#### Comorbilidades: (Si/No)

DM2: \_\_\_\_ HAS: \_\_\_\_ IAM: \_\_\_\_ Dislipidemia: \_\_\_\_

IRC: \_\_\_\_ Tabaquismo: \_\_\_\_

#### Tratamiento quirúrgico Fecha:

Trasplante de Células Progenitoras derivadas de Medula Ósea: \_\_\_\_ // \_\_\_\_ // \_\_\_\_ (dd/mm/aa)

**Clínica:**

Claudicación: \_\_\_\_\_ Metros // Previo \_\_\_\_\_ Metros // Ahora

Dolor en reposo: \_\_\_\_\_ // (Si/No)

Índice Tobillo-Brazo: \_\_\_\_\_ //Previo \_\_\_\_\_ //Ahora

Lesión Tisular: \_\_\_\_\_ // \_\_\_\_\_ // Previo 1= compromiso 2= compromiso 3= compromiso

<1/3 del pie >2/3 del pie de la pierna

Lesión Tisular: \_\_\_\_\_ // \_\_\_\_\_ // Ahora 1= compromiso 2= compromiso 3= compromiso

<1/3 del pie >2/3 del pie de la pierna

Clasificación de Rutherford: \_\_\_\_\_ //Previo \_\_\_\_\_ //Ahora

**Amputación: (Si/No) // Tiempo libre de amputación**

Amputación: \_\_\_\_\_ // \_\_\_\_\_ Meses

**Paciente Finado.**

Fecha de Defunción \_\_\_\_\_ // \_\_\_\_\_ // \_\_\_\_\_ (dd/mm/aa) Causa de Muerte \_\_\_\_\_ //

## 6 Resultados

- Se analizaron 14 expedientes de pacientes sometidos a trasplante de células madres del 2007 al 2010, de los cuales solamente se eliminó a un paciente ya que no se contaba con el expediente, el cual fue reportado como perdido.
- Se cuenta con un total de casos de 13
- De los expedientes revisados encontramos una predominancia de pacientes del sexo femenino (7) correspondiendo al 53% de la población. Los rangos de edad entre los que se encontraron nuestros pacientes fueron entre los 46 a los 79 años de edad, con un promedio de 70 años de edad. También se encontró que la extremidad pélvica con mayor predominancia en presentar enfermedad irrevascularizable y que fue tratada con trasplante de células progenitoras derivadas de médula ósea fueron del miembro pélvico derecho siendo el 65% de las extremidades afectadas y que el 46% de los pacientes presentaron enfermedad bilateral.

La distribución demográfica fue la siguiente

Número paciente	Paciente	Edad	Cuenta celular CD34*	Extremidad		Fecha de trasplante	Finado
				I.M	I.M + I.V		
1	Eduardo Golzarri Moreno	72	2.6x10 <sup>6</sup> /kg	#1 MPD		22-09-07	
				#2MPI			
2	Jaime Maraboto Dorantes	73	4.7x10 <sup>6</sup> /kg	#3MPI	#1MPD	14-11-07	
3	Ma. del Rosario Coello Solórzano	79	13.6x10 <sup>6</sup> /kg		#2MPI (U)	06-02-08	
4	Hilario de la Cruz Ramírez	59	13.8x10 <sup>6</sup> /kg		#3MPD (U)	27-02-08	

5	Soledad Vázquez López	67	19.9x10 <sup>6</sup> /kg		#4MPD	02-07-08	
6	Nancy Salgado Terán	54	16.4x10 <sup>6</sup> /kg	#4MPI		06-08-08	Oct 2014
					#5MPD		
7	Martha Arely Gálvez Calva	46	5.7x10 <sup>6</sup> /kg	#5MPD		05-09-08	
8	Luis Rodríguez Vázquez	78	4.16x10 <sup>6</sup> /kg	#6MDP (U)		24-09-08	Mar 2009
	María Luisa Rodríguez Mendoza	70	No Expediente	x	x	x	
9	Javier Rodríguez Beltrán	68	9.26x10 <sup>6</sup> /kg		#7MPD	12-11-08	Dic 2008
10	Salud Mendoza	70	27.8x10 <sup>6</sup> /kg	#7MPD		27-02-09	
11	Margarita Fonte Vázquez	64	150x10 <sup>6</sup> /kg	#8MPD		25-03-09	
					#8MPI		
12	Luis Villalobos Villalobos	63	54x10 <sup>6</sup> /kg	#9MPD		08-04-09	Dic 2009
					#9MPI		
13	Lilia Belmonte Herrera	77		#10 MPI		21-07-10	
					#10 MPD		

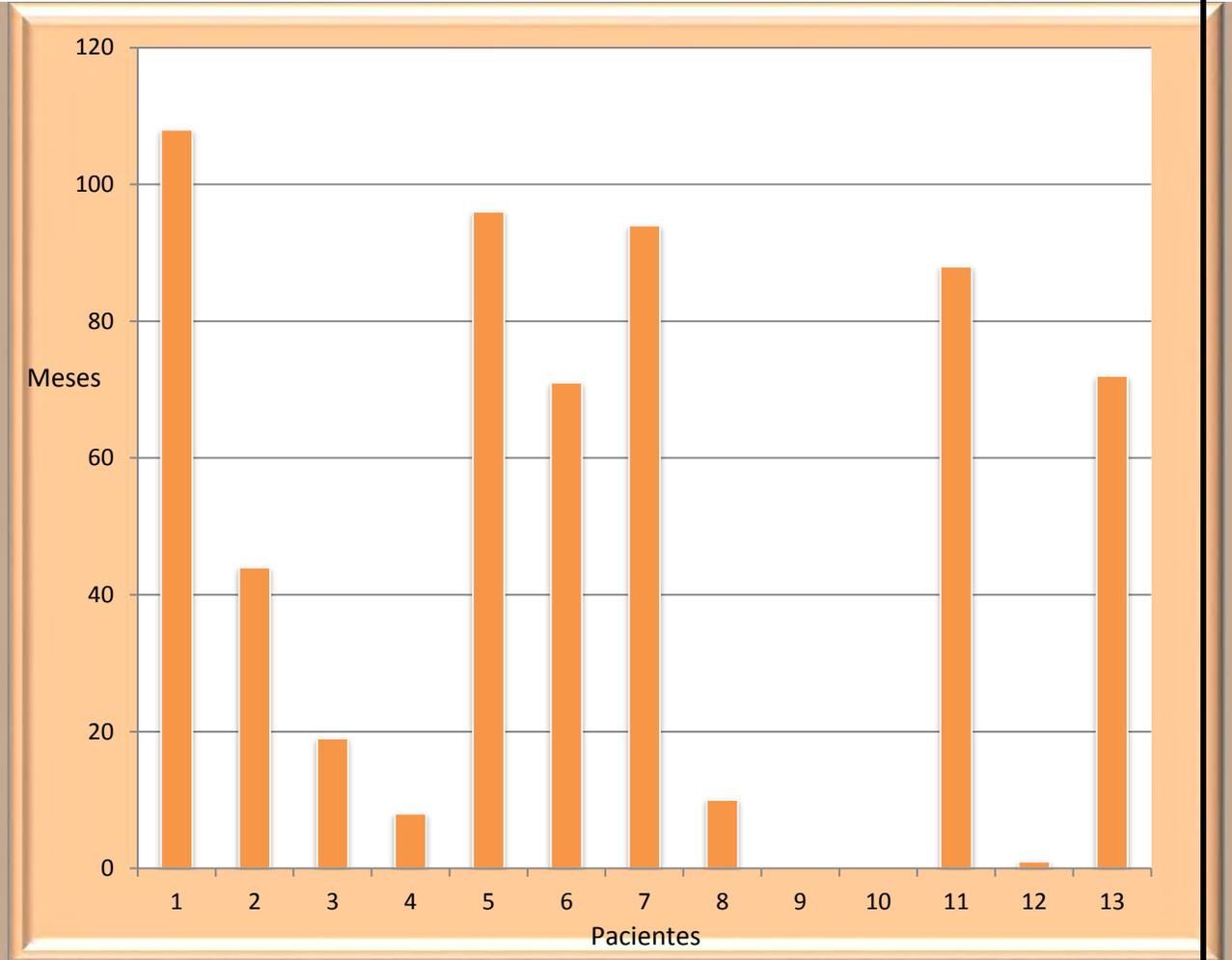
## Resultados

Paciente	Tiempo libre de amputación (Meses)	Cambio de ITB	Metros libre de dolor	Mejora en Clasificación de Rutherford	Seguimiento (Años)
1	108	0	1050	2	10
2	44	0.2	80	2	5
3	19	x	x	2	1
4	8	0.2	x	x	0
5	96	0	0	0	2
6	71	0	0	0	8
7	94	0	-180	0	6
8	6	x	x	x	8
9	0	x	x	x	0
10	0	x	x	x	0
11	88	0.1	0	0	7
12	1	0.3	98	2	0
13	72	0.1	80	1	6

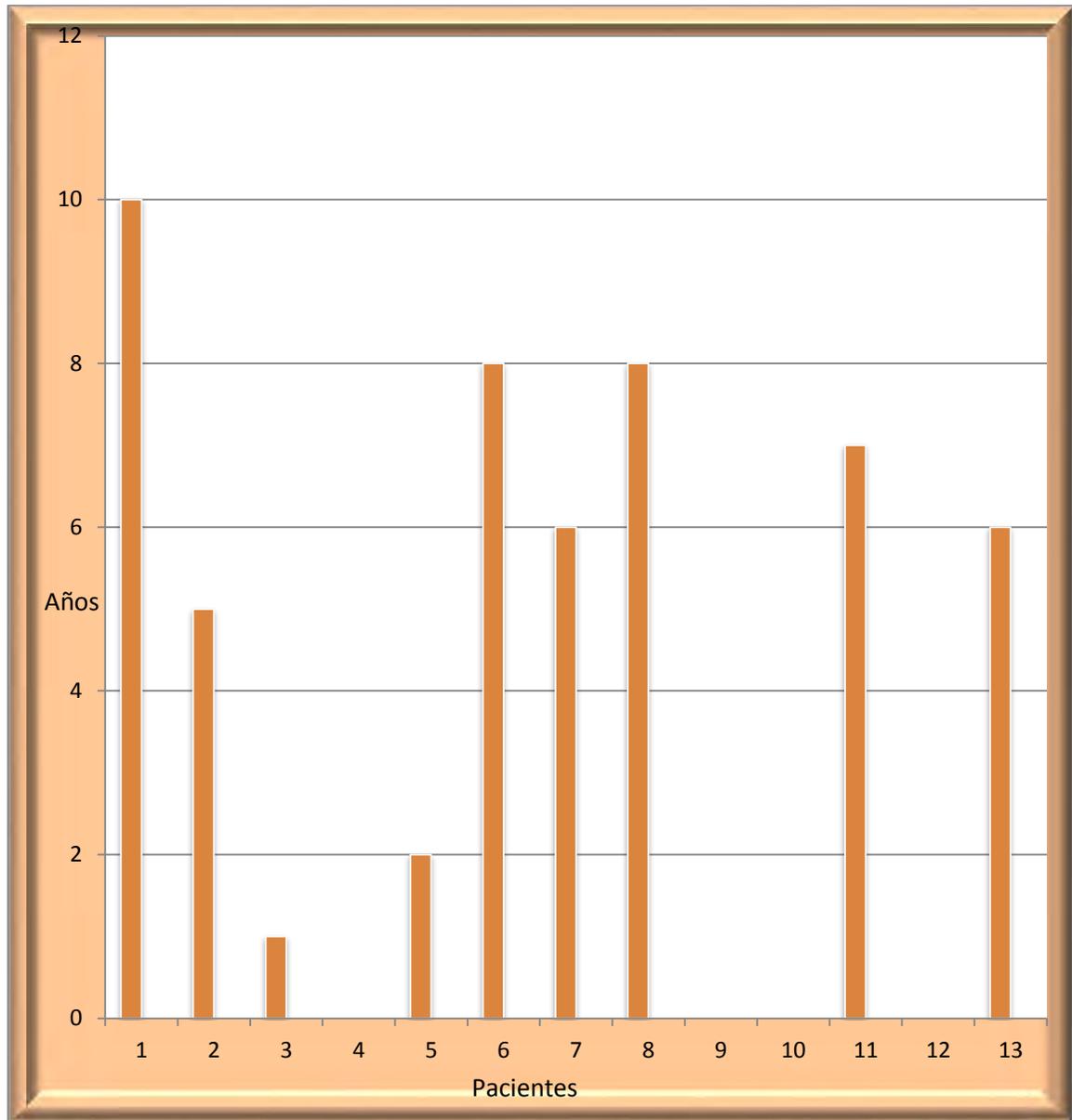
En esta revisión encontramos que el máximo de tiempo libre de amputación fue de 108 meses posterior al procedimientos quirúrgico y siendo el menor rango de tiempo de 0 meses, alcanzando solamente 1 día, como el paciente #9 ya que tuvo que realizarse amputación al día siguiente de la aplicación de células madres y el paciente 10 quien presento complicaciones neumológicas falleciendo en menos de un mes de posoperado.

Encontramos que el promedio de tiempo libre de amputación fue de 46.6 meses, siendo el seguimiento mas largo de 10 años con un promedio de seguimiento de 8.9 años, es importante aclarar que varios pacientes no se continuo el seguimiento ya que presentaron defunción y/o amputación, y del resto de los pacientes se tomo el seguimiento hasta su ultima nota de evolución dispuesta en el expediente por parte del servicio de angiología y cirugía vascular.

### Tiempo libre de Amputación



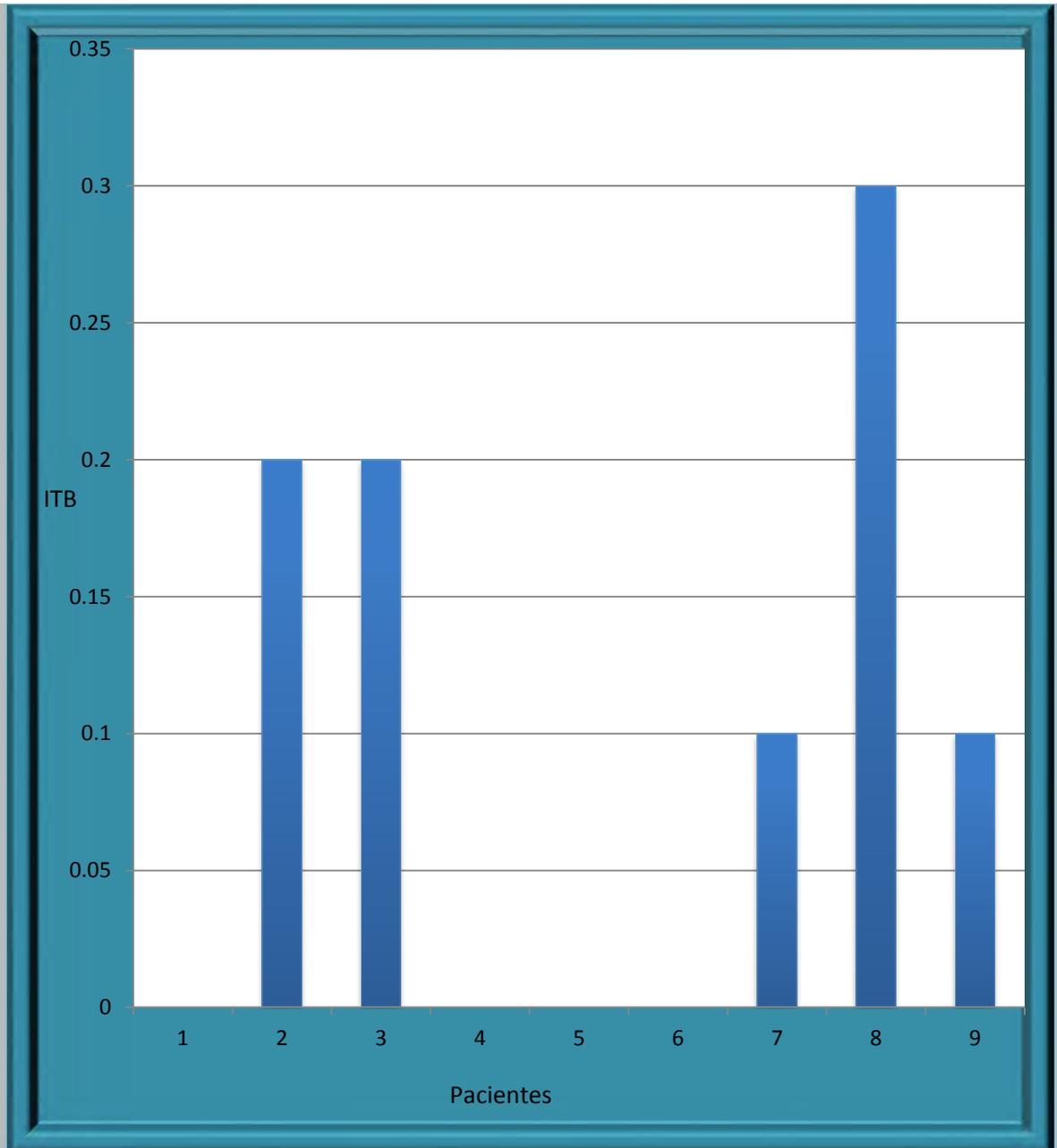
## Seguimiento



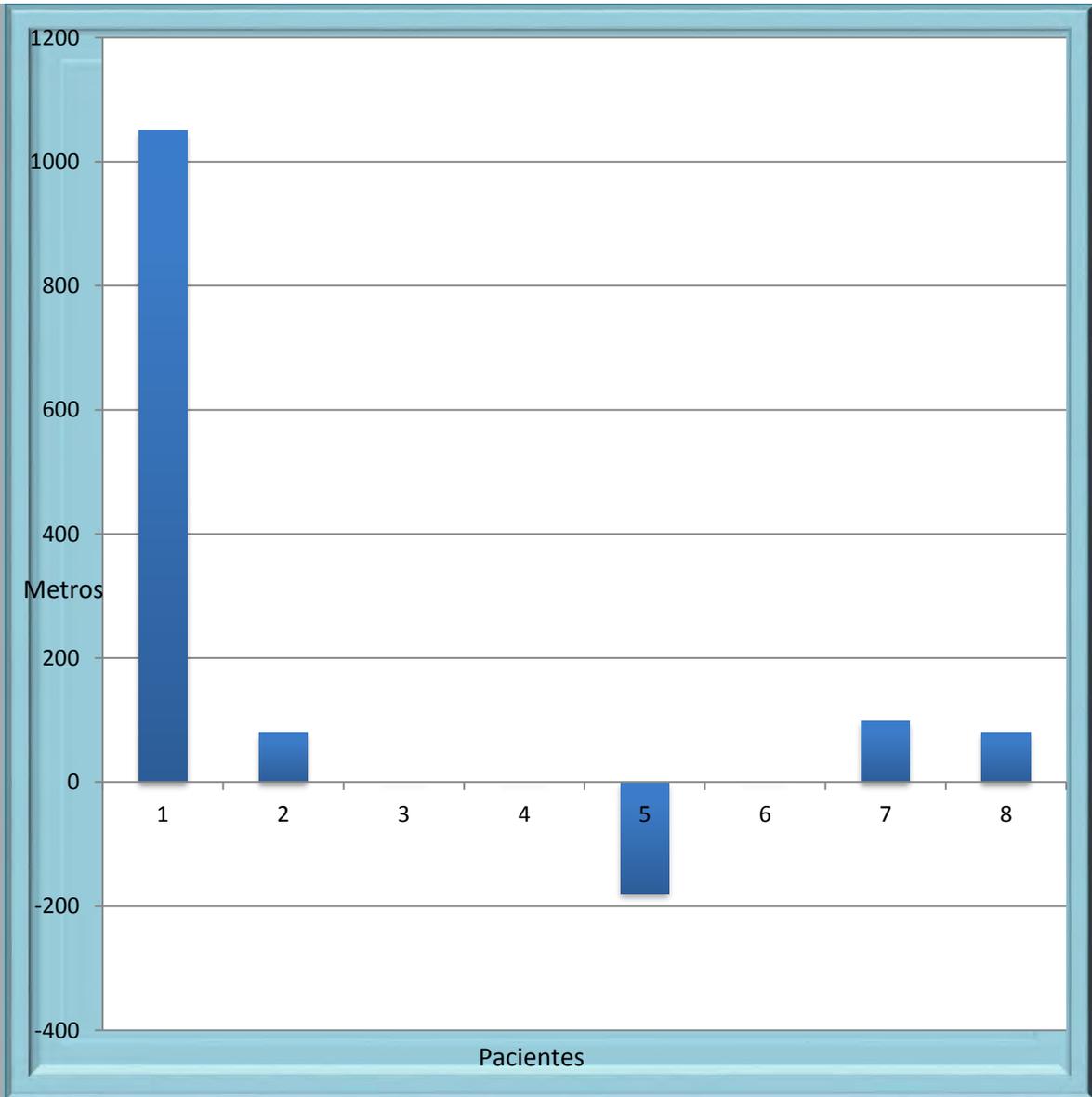
La mejora en el ITB fue discreta al igual que de los metros de caminata libre de dolor, con un promedio para el primero de 0.1 y para el segundo de 141 metros, sin embargo es importante mencionar que en varios pacientes no hubo registro del ITB y/o de los metros de caminata antes de presentaran dolor los pacientes, por lo que en la tabla fueron marcados con una x, esto ocurrió por falta de información obtenida en los expedientes así como tampoco se obtuvo datos de

mejoría en los pacientes que fueron amputados o el paciente que falleció en menos de un mes por complicaciones neumológicas.

### Mejora en ITB

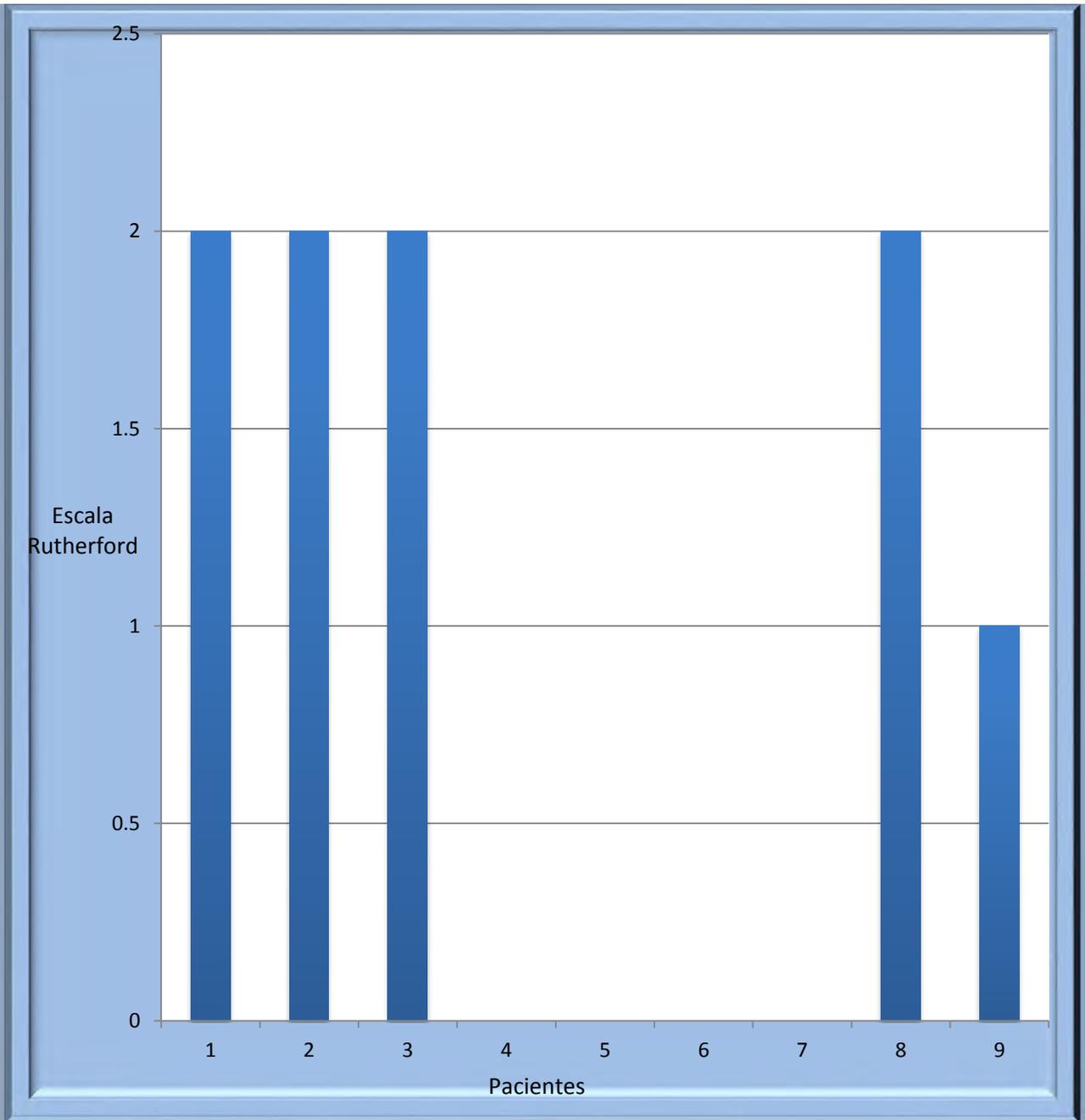


### Metros libres de dolor



En cuanto a la mejoría en la escala de Rutherford el promedio fue de 0.6 no alcanzando un escalón en esta calcificación.

### Mejora en escala de Rutherford



## 7 Análisis y Discusión

La enfermedad arterial periférica es una enfermedad creciente, que cada vez afecta mas a nuestra población, impactando en la calidad de vida. La presentación de esta enfermedad, generalmente diagnosticada en estadios avanzados, propone un reto a los angiólogos y cirujanos vasculares, ya que esta presentación, como se menciona antes, hasta un 35% son considerados irrevascularizables, por tanto las opciones de salvamento de extremidad se limitan de manera importante, dejando como única opción la amputación del miembro a nivel optimo, es por eso que la necesidad de poder ofrecer una opción para poder preservar la extremidad de estos pacientes nos ha llevado a buscar otras terapéuticas, por lo que el trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea emerge como una posibilidad terapéutica.

Aunque esta terapéutica ya tiene algunos años realizándose, se desconoce por completo el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, por lo que en el presente trabajo se decide evaluar el tiempo libre de amputación de los pacientes irrevascularizables sometidos a trasplante de células progenitoras derivadas de medula ósea.

Encontramos que el promedio de tiempo libre de amputación es de 46.6 meses, lo cual justifica el uso de esta terapéutica para los pacientes irrevascularizables y con esto podemos inferir que estos pacientes podrá reincorporarse a sus vida diarias, podrán continuar siendo productivos y mejora de manera significativa su calidad de vida, aunque este estudio no midió a calidad de los pacientes. Con este resultado también se justifica el empleo de esta terapéutica ya que el beneficio que ofrece es mayor al gasto empleado. Es necesario aclarar el tiempo de seguimiento que fue en promedio 8.9 años, un seguimiento bastante largo comparado con los estudios publicados donde solamente dan seguimiento promedio de 7 meses y un solo articulo publicado con el mayor seguimiento siendo de 5 años.

Las mejoras en la presentación clínica fueron discretas donde se reporta una mejoría del Índice Tobillo-Brazo (ITB) de 0.1 y una mejoría en caminata libre de dolor, promedio de 141 metros, lo cual impactara en la calidad de vida del paciente, logrando realizar actividades diarias y no esta incapacitados por la marcha.

## 8 Conclusiones

Aunque en el impacto clínico las mejoras son discretas, es evidente la gran ventaja que el trasplante de células progenitoras de médula ósea genera al aumentar el tiempo libre de amputación, por lo que este estudio nos alienta a continuar realizando este tipo de procedimientos, para poder impactar en la vida de los pacientes ofreciendo el salvamento de extremidades en pacientes, que en otras condiciones estarían condenados a perder su extremidad, por lo que la difusión de esta técnica, poniéndola al alcance de la población en otros hospitales podrá impactar en mayores grupos poblacionales y mejorar su estado productivo a al país. De igual manera este estudio sienta las bases de seguimiento a largo plazo y tiempo libre de amputación de los pacientes para realizar nuevos protocolos de investigación y poder continuar ofreciendo beneficio a los pacientes que presenta enfermedad arterial periférica considerada irrevascularizable.

## 9 Bibliografía

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al, TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007;45:S9A.
2. Slovut PA, Sullivan TM Critical Limb Ischemia: Medical and Surgical management. Vasc Med 2008; 13:281-291
3. A. Bollinger I, K. Breddin, Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images. Atherosclerosis, 38 (1981) 339-346.
4. Vascular Surgery, Ann R Coll Surg Engl 2011; 93: 306–309.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Hombres y Mujeres en México 2010. Tomado de:  
[http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeresyhombres/2010/MyH\\_2010.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integracion/sociodemografico/mujeresyhombres/2010/MyH_2010.pdf).
6. Selvin E., Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circ 2004;110:738-743.
7. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997; 26(3):517–38.
8. Emile R Mohler III, MD. Clinical features, diagnosis, and natural history of lower extremity peripheral artery disease. Official Topic from UpToDate
9. Adam DJ, Beard JD & Cols. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1925-1934

10. CAPRIE, A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-1339
11. Cacoub PP, et al. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J* 2009;30(2):192-201
12. Mohler E III, Hiatt W. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108(12):1481-1486
13. Soga Y, Yoki H Efficacy of cilostazol after endovascular therapy for femoropopliteal artery disease in patients with intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(1):48-53
14. Li Quin P, Arekat Z & col. Demonstration of significantly enhanced neovascularization by angiogenic stimulation in the ischemic limb. *Surg Forum* 1992;43:368-370
15. Baffour R, Berman J et al Enhanced angiogenesis and growth factor of colateral by in vivo administration of recombinant basic fibroblast growth factor in a rabbit model of acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 1992;16:181-191
16. Bauters c, Asahara T & col. Site-specific therapeutic angiogenesis systemic administration of vascular endothelial growth factor. *J Vasc Surg* 1995;21:314-325
17. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischemia. *Cochrane Database Syst Rev* 3:2003
18. Padilla L, Carillo I and Cols. Angiogenesis inducida por tuneles de fibrocolagena. *Cirugía General* Vol. 18 Num. 2 1996.
19. Asahara T, Isner F.M. *et al.* Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis *Science* 275:964-967. 1997
20. Sae Hee Ko et al. "Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia" *Seminars in Vascular Surgery* 27 (2014) 23 – 31
21. Padilla L, Figueroa Sigfried et al. Angiogenesis inducida por colagena PVP y heparina en el musculo isquemico. *Cir Ciruj* 1999; 67. 59-65.
22. Tatishi-Yuyama E, Matsubara H, et al Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemic by autologous transplantation of bone marrow cells: A pilot study and a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:427-35.
23. Padilla SL, Krotzsch E et al. Administration of bone marrow cells into surgically induced Fibrocollagenous tunnels induces angiogenesis in ischemic rat hind limb model. *Microsurgery* 2003;23:568-74
24. Padilla L, Krotzsch E et al Bone marrow mononuclear cells stimulate angiogenesis when transplanted into surgically induced fibrocollagenous tunnels: Results from a canine ischemic hind limb model. *Microsurgery* 2007; 27:91-7
25. Benoit., O'Donnell T.F., Patel A. N. Safety and Efficacy of Autologous Cell Therapy in Critical Limb Ischemia: A Systematic Review [Cell Transplant](#). 2013;22(3):545-62

26. Padilla L. & Col. "Long-term effect of autologous progenitor cell therapy to induce neo angiogenesis in patients with critical limb ischemia transplanted via intramuscular vs combined intramuscular and distal retrograde intra venous" Stem Cell Discovery 2:(4)155-162, 2012.
27. Tiffany W. Liang & Col. "Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for critical limb ischemia is effective and durable" J Vasc Surg 2016;63:1541-5.
28. Selvin E., Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States Results From the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. Circ 2004;110:738-743.
29. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997; 26(3):517-38.
30. INEGI. Mortalidad. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido, 2011.