



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Macroangiopatía diabética y autotransplante de células madre

Diabetic Macroangiopathy and Stem Cell Autotransplantation

**Marta Marisel Moreira-Martínez**<sup>1</sup>✉ , **Julio Héctor Conchado-Martínez**<sup>1</sup> , **Ana Lidia Hernández-Rojas**<sup>1</sup> , **Aida Rosa Hernández-Díaz**<sup>1</sup> , **Rosmery Ramos-Miranda**<sup>1</sup> , **Marta Yaimara Hernández-Moreira**<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río Hospital General Docente "Abel Santamaría Cuadrado". Pinar del Río. Cuba.

**Recibido:** 11 de noviembre de 2021

**Aceptado:** 7 de enero de 2022

**Publicado:** 11 de febrero de 2022

**Citar como:** Moreira-Martínez MM, Conchado-Martínez JH, Hernández-Rojas AL, Hernández-Díaz AR, Ramos-Miranda R, Hernández-Moreira MY. Macroangiopatía diabética y autotransplante de células madre. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(1): e5335. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5335>

### RESUMEN

**Introducción:** es evidente el potencial terapéutico de las células madre en el tratamiento de arteriopatías periféricas.

**Objetivo:** evaluar la seguridad y eficacia del procedimiento en la Macroangiopatía Diabética.

**Métodos:** estudio observacional, prospectivo y longitudinal, que incluyó a 50 pacientes. Se monitorearon durante 12 meses con el índice de presiones, la distancia de claudicación y la evaluación del dolor. El análisis se fundamentó en la determinación de los valores medios, los por cientos y la aplicación de los test de proporciones y de Duncan.

**Resultados:** predominaron los pacientes masculinos y el grupo de 60-70 años. En el primer mes de tratamiento mejoró el dolor y la distancia de claudicación de manera significativa. En ningún caso se observó efectos adversos secundarios al tratamiento

**Conclusiones:** resultó un procedimiento eficaz y sin complicaciones, lo que estimula a la continuación de los estudios clínicos en este campo.

**Palabras Claves:** Células Madre; Claudicación Intermitente; Cmn-Sp Autólogas; Indicé Tobillo-Brazo.

## ABSTRACT

**Introduction:** the therapeutic potential of stem cells in the treatment of peripheral arteriopathy is evident.

**Objective:** to assess the safety and efficacy of the procedure in diabetic macroangiopathy.

**Methods:** an observational, prospective and longitudinal study, which included 50 patients. They were monitored for 12 months with blood pressure index, claudication distance and pain assessment. The analysis was based on the determination of mean values, percentile values and the application of proportions and Duncan's test.

**Results:** male patients and the age group from 60-70 years old predominated. In the first month of treatment, pain and claudication distance improved significantly. No adverse side effects were observed in any case.

**Conclusions:** the procedure was effective and without complications, which encourages the continuation of clinical studies in this field.

**Keywords:** Stem Cells; Intermittent Claudication; Autologous Cmn-Sp, Ankle-Arm Index.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) constituye un serio problema de salud.<sup>(1)</sup> Se estima en 387 millones los enfermos en el mundo, cifra que ascenderá a 592 millones en el año 2035. Es la única enfermedad no infecto-contagiosa con magnitud de pandemia mundial, con elevada prevalencia, costo económico y número de muertes prematuras. Una de las complicaciones más comunes de la DM es la Macroangiopatía Diabética (MAD),<sup>(1,2,3)</sup> fuente significativa de morbilidad.

A escala mundial la incidencia de la enfermedad arterial esteno-oclusiva es muy elevada y desarrolla un papel importante la MAD. Hasta el momento estos pacientes reciben tratamientos médico y quirúrgico que se ha desarrollado y perfeccionado a lo largo de los años.<sup>(4)</sup> Los pacientes que presentan isquemia crónica de las extremidades, tiene un alto riesgo de sufrir la pérdida de las mismas.<sup>(4)</sup> Recientemente, a partir de estudios realizados en animales de experimentación y en humanos,<sup>(5,6,7)</sup> se ha reportado que el implante de células madres adultas (CMA) resulta de gran utilidad para inducir la neoangiogénesis del territorio isquémico.<sup>(7, 8,9)</sup>

En los últimos años las células madres o troncales han pasado de ser un concepto de interés científico principalmente en el campo de la biología del desarrollo, a ocupar tantas páginas en las revistas científicas como en la prensa. Los conocimientos que en este campo de la medicina se producen de forma casi diaria han disparado las expectativas de los enfermos y de los médicos, de que las células madre contribuyan a la curación de múltiples enfermedades humanas devastadoras como la diabetes, la enfermedad de Parkinson, el infarto de miocardio u otras muchas.<sup>(8,9)</sup>

Los pacientes con MAD que sufren de un compromiso vascular y que por diversas razones no sean tributarios de cirugía revascularizadora, fueron los principales beneficiarios del tratamiento propuesto en esta investigación. Se logró demostrar que al igual que ha resultado en otros pacientes es seguro y que además resulta eficaz, Los resultados de esta investigación tienen un indudable impacto científico mejorando la calidad de vida de los mismos.<sup>(10)</sup> Se debe evaluar la seguridad y eficacia del procedimiento en la Macroangiopatía Diabética.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal, donde la isquemia crónica de las extremidades inferiores representada en su totalidad por la enfermedad Macroangiopatía Diabética. Fueron incluidos 50 pacientes. Se monitorearon durante 12 meses con el índice de presiones, la distancia de claudicación y la evaluación del dolor de reposo. El análisis se fundamentó en la determinación de los valores medios, los por cientos y la aplicación de los test de proporciones y de Duncan.

### Definición del universo

Pacientes ingresados en el Servicio de Angióloga en el Hospital Abel Santamaría Cuadrado con el diagnóstico de Macroangiopatía Diabética que tengan 60 años y más. (Enero 2016/diciembre 2019).

### Métodos de investigación

Los métodos utilizados en la investigación estuvieron en el orden teórico y empírico. Los métodos teóricos de investigación científica utilizados fueron el análisis- síntesis para el análisis de los resultados científicos alcanzados en la temática de estudio a nivel internacional y nacional, la comparación de resultados, inducción- deducción, histórico- lógico el cual responde al estudio del objeto en su devenir histórico. Dentro de los métodos empíricos utilizados se destaca la revisión de documentos para obtener los resultados de los pacientes, de igual forma se utilizaron los métodos estadísticos se utilizaron las medidas de resumen para datos cuantitativos (porcentajes) y medidas de resumen para datos cuantitativos.

La presentación de la información se realizó a través de estadística descriptiva con tablas. Se monitorearon durante 12 meses con el índice de presiones, la distancia de claudicación y la evaluación del dolor de reposo. El análisis se fundamentó en la determinación de los valores medios, los por cientos y la aplicación de los test de proporciones y de Duncan. Para los indicadores hemodinámicos que pueden aumentar o disminuir con relación a antes y después del tratamiento, se obtuvieron estimaciones del cambio promedio (cuantitativamente) y de la proporción de sujetos en los que se produce cambio clínico importante (cualitativamente). Se confeccionó y elaboró una base de datos para facilitar el procesamiento de la información.

### Procedimientos y técnicas

Todos los pacientes estudiados fueron atendidos por especialistas y residentes del servicio de Angiología y Cirugía Vasculare se procedió a un minucioso interrogatorio seguido de un examen físico, de igual forma se les indicó la realización de pruebas establecidas para obtener las características clínicas y hemodinámica propias de la enfermedad (Macroangiopatía Diabética). A todos se les llenó un modelo creado para tal fin, de manera que pudieran ser incluidos en una base de datos electrónica para posterior análisis y estudio de los datos recogidos.

Todo el personal involucrado en el estudio recibió suficiente información previa sobre los objetivos de la investigación y se realizó el consentimiento informado a todos los pacientes (Anexo I). Este estudio está avalado por otros similares reflejados en la literatura consultada. No provocó lesiones al medio ambiente. La investigación estuvo autorizada por la Vice dirección Quirúrgica del Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" y aprobada por la comisión de ética médica de dicha unidad. Los resultados obtenidos serán presentados en eventos científicos y publicados en revistas de impactos relacionados con el tema.

## RESULTADOS

En el grupo de pacientes en que se aplicaron CMN-SP el volumen varió de 75–150 ml (valor medio de 130 ml), la media del conteo absoluto fue  $6.1 \times 10^9$ .

La media del conteo absoluto de células madre CD 34+ fue  $11.5 \times 10^7$  en el concentrado final de CMN-SP y la viabilidad celular fue superior al 90 % ampliamente aceptado en otros estudios.<sup>(11)</sup>

Se muestra la distribución de pacientes portadores de Macroangiopatía Diabética, según sexo y grupos edades. Al comparar el número de pacientes entre sexos se encuentran diferencias altamente significativas ( $p \leq 0.001$ ) a favor de un mayor por ciento de masculinos en el grupo de edad de 60–70 años y de los femeninos en el de más de 70 años. La mayoría de los pacientes sin considerar sexo en por ciento significativamente superior ( $p \leq 0.001$ ) se localizan en el grupo de edad de 60–70 años. En nuestro estudio las mujeres tienen una mayor expectativa de vida, lo cual podría justificar un número significativamente superior ( $p \leq 0.001$ ) de estas en el grupo de más de 70 años.

La mayoría de los pacientes sin considerar sexo en por ciento significativamente superior ( $p \leq 0.001$ ) se localizan en el grupo de edades menores de 70 años. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Pacientes estudiados, según edad y sexo. En el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital "Abel Santamaría Cuadrado" de Pinar del Río. (2016–2019)

Edad	Sexo				Total		p≤
	Femenino		Masculino		N.	%	
	N.	%	N.	%			
60-70 años	15*	30	29*	58	44*	88	0.001
Más de 70 años	5	10	1	2	6	12	0.001
Total	20	40	30	60	50	100	0.001

Fuente. Historias Clínicas

\*.- Diferencias significativas de  $p \leq 0.001$  al comparar el número de pacientes de cada grupo de edades por sexo.

Se puede observar que el 100% de los pacientes presentaban claudicación intermitente antes del implante de células madre. Un por ciento (60 %) significativamente superior ( $p \leq 0.001$ ) presentaba claudicación intermitente al realizar un recorrido menor a los 200 metros y el 40 % restante la manifestaba al caminar entre los 200 y 300 metros lo cual podría estar relacionado con el grado de evolución de la enfermedad lo cual pudo observarse durante los estudios realizados a los pacientes.

Sin embargo, a los doce meses post implante de las células madre, el número de pacientes con manifestaciones de claudicación intermitente al caminar menos de 200 metros disminuye significativamente ( $p \leq 0.001$ ) de un 60 % a un 2 %. Situación un tanto similar se manifestó para el caso del 40 % que manifestaban claudicación intermitente al recorrer entre 200 y 300 metros, que disminuyó hasta el 6 %. En realidad, un análisis particular permitió conocer que el total de los pacientes que mostraban claudicación intermitente al caminar entre 200 y 300 metros dejaron de presentarla al cabo de los 12 meses y que los tres incluidos en esa distancia la manifestaban inicialmente pre implante, al andar menos de 200 metros lo que significa sin dudas un cierto grado mejoría en los mismos. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Claudicación Intermitente Pre y Post implante<sup>□</sup> según distancias caminadas.

Distancia	Claudicación Intermitente				p≤
	Pre-implante		Post- implante <sup>□</sup>		
	N.	%	N.	%	
Menos 200 metros	30	60*	1	2	0.001
200-300 metros	20	40	3	6	0.001
Total	50	100	4	8	0.001

Fuente: Historias Clínicas

<sup>□</sup>.- Se realizan las determinaciones a los doce meses del implante de las Células Madre.

\*.-Diferencias significativas (p≤ 0.05) al comparar la aparición de claudicación intermitente entre las dos distancias definidas para el estudio.

%.- Se determinan sobre la base del total de pacientes.

Las letras se utilizan según test de Duncan para destacar posibles o no diferencias significativas (p≤0.05) pre y post implante de células madre y en cuanto a la aparición de claudicación intermitente según distancia recorrida.

Se muestra el número pacientes portadores de Macroangiopatía Diabética con manifestaciones de claudicación intermitente pre y pos implante de células madre. El análisis estadístico al aplicar el test de Duncan mostró una disminución significativa (p≤0.05) del número de pacientes con manifestaciones de claudicación intermitente al mes del implante de células madre, tanto en aquellos que aparecía claudicación intermitente antes de llegar a caminar 200 metros como en los del grupo de 200-300 metros.

Es de destacar que, a pesar de no puntualizarse de manera particular en el informe, pues se puede llegar a inferir, algunos de los pacientes que presentaban claudicación intermitente antes de caminar los 200 metros debido a su mejoría no significativa, al mes aparecieron entre los del grupo de 200-300, mientras otros permanecieron registrados en su propio grupo de inicio de menos de 200 metros o de 200-300 metros, lo cual aparentemente puede hacer pensar que no existió mejoría. Sin embargo, no se corresponde con la realidad, pues al puntualizar la distancia en metros a evaluar y no por intervalos de menos de 200 metros y de 200-300 metros que recorrió un paciente determinado hasta que aparecieron las claudicaciones intermitentes, se pudo observar que todos los pacientes aun cuando permanecieron registrados en el mismo grupo de distancia recorrido pre implante, al final pos implante incrementaron el número de metros caminados antes de aparecer las manifestaciones de claudicación intermitente.

A modo de ejemplo se puede presentar el caso de un paciente que pre implante al caminar 30 metros ya presentaba claudicación intermitente y que al mes de pos implante las mismas aparecían después de recorrer 185 metros, lo cual es un resultado positivo y, sin embargo, el paciente a los efectos de la investigación lo mantenemos en el grupo inicial de recorrido de menos de 200 metros.

Tanto en el número de pacientes en los que aparece claudicación intermitente antes los 200 metros como para los de 200-300 metros de caminata, en las determinaciones posteriores (tres, seis y 12 meses) al primer mes de implante de células madre, se puede observar una tendencia a la disminución del número de los mismos, que de forma general no llegan a diferenciarse significativamente al compararse el número de los que la presentan en los restantes meses con el primer mes, ni entre los diferentes meses de estudio. Aunque ya, a los 12 meses la disminución del número de pacientes con manifestaciones de claudicación intermitente al caminar las diferentes distancias llega a ser significativo ( $p \leq 0.05$ ) con respecto a los que presentaban aún claudicación intermitente al primer mes de implante cuando caminaban a una de las distancias referidas con anterioridad. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Claudicación Intermitente Pre y Post implante, según meses y distancia caminada.

Distancia	Claudicación intermitente									
	Pre implante		Post implante							
			1mes		3 Meses		6 Meses		12 Meses	
	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Menos de 200 metros	30 <sup>a</sup>	60	6 <sup>b</sup>	12	4 <sup>bc</sup>	8	3 <sup>bc</sup>	6	1 <sup>c</sup>	2
200-300 metros	20 <sup>d</sup>	40	11 <sup>e</sup>	22	8 <sup>eb</sup>	16	7 <sup>eb</sup>	14	3 <sup>bcf</sup>	6
Total	50 <sup>g</sup>	100	17 <sup>h</sup>	34	12 <sup>hi</sup>	24	10 <sup>hi</sup>	20	4 <sup>i</sup>	8

Fuente: Historias Clínicas.

Antes del implante de las células madre según la percepción de los pacientes, el total de ellos presentaban dolor en reposo de diferente grado de intensidad, con prevalencia de un número significativamente superior ( $p \leq 0.05$ ) con dolor intenso (valor 4) según la escala de valor utilizada, seguidos por aquellos que lo presentaban moderador que a su vez se antecedía de un solo paciente que presentaba dolor ligero.

Al mes del implante incrementó significativamente ( $p \leq 0.05$ ) el número (29) de pacientes sin dolor en reposo con respecto a los que lo presentaban moderado, ligero y muy ligero. Es importante destacar que ninguno presentaba dolor en reposo intenso y que un número significativamente más bajo presentaba dolor en reposo moderado, por lo que las formas de dolor en reposo que prevalecían eran el muy ligero y ligero.

A los seis meses la casi totalidad (92 %) de los pacientes no manifestaba sentir dolor en reposo, porcentaje que se incrementa un tanto (94 %) al cabo del año, donde solo tres pacientes tenían la percepción de presentar dolor muy ligero. Además, se puede observar como a medida que transcurre el tiempo disminuye la intensidad media del dolor en reposo de los pacientes desde una media equivalente a 3.68 que representaba el 92,0 % del valor máximo de la escala que es cuatro, ya los 12 meses la intensidad media es mínima (0,06) y que corresponde a tres pacientes que tenían la percepción de sentir un dolor muy ligero. En los pacientes tratados se apreció una disminución significativa ( $p \leq 0.05$ ) del dolor de reposo. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Evolución del dolor en reposo, según escala, desde Pre a Post-implante.

Dolor (Escala 0-4)**	Pre- implante		Post- implante							
	N.	%	1 mes		3 meses		6 meses		12 meses	
			N.	%	N.	%	N.	%	N.	%
Sin dolor	0 <sup>a</sup>	0,0	29 <sup>b</sup>	58,0	41 <sup>c</sup>	82,0	46 <sup>c</sup>	92,0	47 <sup>c</sup>	94,0
Muy ligero	0 <sup>a</sup>	0,0	11 <sup>d</sup>	22,0	8 <sup>d</sup>	16,0	4 <sup>d</sup>	8,0	3 <sup>d</sup>	6,0
Ligero	1 <sup>a</sup>	2,0	8 <sup>d</sup>	16,0	1 <sup>ae</sup>	2,0	0 <sup>ade</sup>	0	0 <sup>ade</sup>	0
Moderado	13 <sup>f</sup>	26,0	2 <sup>ae</sup>	4,0	0 <sup>ade</sup>	0	0 <sup>ade</sup>	0	0 <sup>ade</sup>	0
Intenso	36 <sup>c</sup>	72,0	0 <sup>ade</sup>	0,0	0 <sup>ade</sup>	0	0 <sup>ade</sup>	0	0 <sup>ade</sup>	0
IMD*	3.68 <sup>a</sup>	92,0	0.58 <sup>b</sup>	14,5	0.2 <sup>c</sup>	5,0	0.08 <sup>d</sup>	2,0	0.06 <sup>d</sup>	1,5

Fuente: Historias Clínicas.

\* Intensidad Media del Dolor.

\*\* Escala de dolor donde:

(4 – Intenso, 3- Moderado, 2-Ligero, 1- Muy ligero, 0 – Sin dolor).

Las letras se utilizan según test de Duncan para destacar posibles o no diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ) pre y post implante de células madre y en cuanto a la intensidad del dolor.

Las letras indican según test de Duncan la existencia o no diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre los valores medios de ITB de las extremidades inyectadas y no inyectadas antes y después de implante de células madre y su evolución al mes, los tres, seis y 12 meses.

Se observan los valores medio de los índices de presiones tobillo-brazo de pre implante y pos implante de las extremidades inyectadas y no inyectadas. Al realizar el análisis estadístico a través del test de Duncan se encontró que el valor medio ITB incrementó significativamente ( $p \leq 0.05$ ) en la extremidad inyectada de los pacientes al primer mes y tercer. Del tercer mes al sexto se registró una tendencia al incremento no significativa al igual que del sexto mes al 12, con la diferencia que ya en el mes 12 aparece un incremento significativo ( $p \leq 0.05$ ) con respecto a los valores medios de ITB que se alcanzaban al tercer mes. Ello hace pensar que en el tiempo se expresa una acción favorable del tratamiento, aunque con una menor intensidad. Todo parece indicar que de alguna manera el implante en la extremidad objeto del tratamiento de células madres influye en la no tratada, con incidencia en una tendencia al incremento, aunque no significativa de los valores medio de ITB en dicha extremidad.

Antes del implante de células madres se encontraron diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ) entre los valores medios de ITB de la pierna a inyectar de los pacientes con respecto a que no se inyectaría. Dichas diferencias significativas ( $p \leq 0.05$ ) a pesar de los resultados positivos obtenidos por el implante se mantuvieron tanto al mes como a los tres, seis y 12 meses. Es importante destacar que ya los valores medios de ITB alcanzados a los 12 meses en las extremidades implantadas no se diferencian significativamente con los encontrados en las no implantadas al inicio y al mes del estudio.

Como se pudo observar el ITB medio de los pacientes en la extremidad inyectada aumentó en un 0.21 al mes del implante.

Los anteriores resultados sugieren que el tratamiento de arteriopatías periféricas (Macroangiopatía Diabética) con CMN-SP movilizadas con FECG es prometedor y a la vez estimulante tanto para los pacientes como para aquellos que tienen la responsabilidad de accionar en su mejoría y con ella la calidad de vida de los mismos.

Los resultados del presente estudio con relación a la implantación de células madre en extremidad inferior de pacientes portadores de Macroangiopatía y los conocimientos actuales sobre esta materia, apoyan la opinión de que las terapias con CMN-SP en miembros inferiores isquémicos son métodos prácticos, seguros y efectivos que pueden contribuir significativamente al tratamiento de los pacientes con isquemia de miembros en general y a reducir el número de amputaciones mayores.

Es de destacar que, al año de seguimiento, el total de los pacientes beneficiados con la terapéutica celular (CMN-SP) mantenían o habían incrementado las mejorías alcanzadas por las respuestas positivas logradas en el primer mes de haber recibido el tratamiento. (Tabla 5)

**Tabla 5** Evolución del valor medio de ITB\* desde pre a post-implante, según extremidad.

Extremidad	Pre-Implante	Post-Implante			
	ITB*	1 meses	3 meses	6 meses	12 meses
		ITB*	ITB*	ITB*	ITB*
Inyectada	0.24 <sup>b</sup>	0.45 <sup>c</sup>	0.54 <sup>d</sup>	0.57 <sup>de</sup>	0.62 <sup>ef</sup>
No inyectada	0.64 <sup>fg</sup>	0.65 <sup>fg</sup>	0.68 <sup>g</sup>	0.70 <sup>g</sup>	0.70 <sup>g</sup>

Fuente: Historia Clínica de los pacientes.

\*.- Índice de presiones tobillo brazo

## DISCUSIÓN

El tratamiento de la Macroangiopatía Diabética y de la Isquemia Crítica de miembros inferiores, así como otras angiopatías relacionadas, en la actualidad constituyen un importante y gran problema médico; ya que, la oclusión de una arteria periférica constituye una causa mayor de invalidez y riesgo de amputación, no existe hasta el presente ningún tratamiento farmacológico efectivo para esta situación, se le suma a la misma que muchos pacientes no llegan a ser candidatos convenientes para intervenciones quirúrgicas o endovascular.<sup>(11,12)</sup> Se conoce que las células hematopoyéticas pueden liberar diferentes factores angiogénicos y citocinas. La fracción CD34+ en las CMN-MO, y probablemente otras fracciones celulares puede suministrar células progenitoras endoteliales y secretar varios factores de crecimiento angiogénicos así como angiopoyetinas que pueden iniciar y contribuir a la angiogénesis.<sup>(11,12)</sup>

Además, se ha observado que la implantación de CMN-MO mejora la vasodilatación según el endotelio en los pacientes con isquemia de los miembros,<sup>(11,12)</sup> Mecanismos similares pudieran ocurrir con la implantación de CMN-SP movilizadas con FECG. Aunque se ha encontrado efectividad de la terapéutica angiogénica con terapia génica con el factor de crecimiento del endotelio vascular en pacientes con isquemia crítica de miembros, la terapéutica con implantación de CMN-MO o de CMN-SP puede proporcionar una estrategia angiogénica más integral en estos pacientes.

En Cuba, recientemente la implantación de CMN-SP o CMN-MO ha surgido como una nueva y prometedora estrategia de terapéutica angiogénica. El servicio de Angiología del Hospital Docente General Abel Santamaría Cuadrado de Pinar del Río participó de una primera experiencia a través de un Ensayo Clínico Fase II realizado con CMN-SP y CMN-MO en paciente con Isquemia Crítica de miembros inferiores se obtuvieron resultados excelentes en cuanto a la evolución y mejoría de los pacientes; así como, permitió ganar la experiencia suficiente para dar continuidad a este tipo de terapéutica cuyo resultado se muestran en el presente informe y se corresponde con otros reportes.<sup>(11,12)</sup>

La distribución de pacientes portadores de Macroangiopatía Diabética, según sexo y grupos edades, en este estudio se corresponde con los resultados reportados en otros estudios,<sup>(12)</sup> que refieren una mayor prevalencia de la enfermedad en los hombres que las mujeres; así como que las mujeres tienen una mayor expectativa de vida, lo cual podría justificar un número significativamente superior ( $p \leq 0.001$ ) de estas en el grupo de más de 70 años.

El mayor número de pacientes se localizan en el grupo de edad de 60-70 años. Lo cual se corresponde con los resultados reportados en otros estudios Salgado Castillo y col.,<sup>(12)</sup> en el año 2016 que refieren una mayor prevalencia de la enfermedad en los hombres que las mujeres. Sin embargo, en la Revista Cubana de Salud Pública de 2006 no se comportó de igual manera, donde el sexo femenino fue el más afectado con un incremento de la mortalidad precoz por esta enfermedad. En el clásico estudio de Framingham dejó establecido que la enfermedad arterial se incrementa con la edad.

Al valorar la Claudicación Intermitente Pre y Post implante, según meses y distancia caminada, las que se concretan para los efectos de la investigación en dos espacios, uno menos de 200 metros y el otro entre los 200 y 300 metros de longitud; distancias validadas como pertinentes en otros reportes.<sup>(13,14)</sup>

La claudicación intermitente pre y post implante según distancias caminadas, los resultados muestran que al cabo de los 12 meses del tratamiento el 92 % de los pacientes no manifestaban claudicación intermitente al caminar hasta 300 lo que permite asegurar una mejoría altamente significativa ( $p \leq 0.001$ ) en la aparición de claudicación intermitente en los pacientes con diagnóstico de Macroangiopatía participantes en el estudio. Lo que coincide con Hernández-Ramírez P y col., en julio 2016.<sup>(14)</sup>

Se observó la evolución del dolor en reposo, según escala, desde Pre a Post-implante, en los pacientes tratados se apreció una disminución significativa ( $p \leq 0.05$ ) del dolor de reposo, la misma resultó más notable en aquellos casos que solo tenían esta manifestación clínica como expresión de su trastorno isquémico. Se obtuvieron similares resultados en la investigación de Hernández-Ramírez P y col., en julio 2016.<sup>(14)</sup>

Se destaca que estos beneficios se alcanzaron a pesar de que en muchos enfermos las manifestaciones isquémicas estaban muy avanzadas. Lo anterior es indicativo de la importancia que tiene que la terapia celular se haga lo más precozmente posible en los pacientes con isquemia crítica, sin otras posibilidades, realmente efectivas de tratamiento.

Al realizar la evaluación del valor medio de ITB\* desde pre a post-implante, según extremidad tratada. En la extremidad inyectada aumentó en un 0.21 al mes del implante; incremento representativo de un mejor flujo sanguíneo como se reporta por otros autores Kirana S y col.,<sup>(13)</sup> en sus estudios. Por el contrario, la ausencia de cambios importantes del ITB, en las piernas no tratadas, aunque se pudo apreciar alguna mejoría al año, indicó que no se había producido modificación apreciable de su estado de perfusión como la obtenida en los miembros tratados. Este comportamiento del ITB en las extremidades no tratadas ya ha sido previamente comunicado en La Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul.

Con este nuevo tipo de tratamiento como muestran los resultados alcanzados en el estudio, los pacientes incluidos mejoraron su estado de salud al alcanzar en la extremidad inferior afectada un desarrollo moderado en la formación de nuevos capilares y en el número de vasos colaterales visibles desde momentos tempranos de la implantación en dicha extremidad de CMN-SP con el consecuente aumento del ITB indicativo de un mejor flujo sanguíneo; así como, su calidad de vida mejoró al disminuir o llegar a desaparecer, en reposo de la extremidad, el dolor y, la aparición de claudicación intermitente al realizar marchas a determinadas distancias.

Los resultados obtenidos se pueden hacer corresponder con los reportados por otros autores que en estudios un tanto diferentes han logrado evitar la amputación mayor en al menos el 50 % de los pacientes que tenían esta indicación.<sup>(14)</sup>

Los beneficios observados con independencia con el grado de evolución que presentaban los pacientes portadores de la Macroangiopatía Diabética son indicativos de la importancia que puede tener, que la terapia con células madre se realice lo más precozmente posible, una vez que los pacientes cumplan con el protocolo establecido para este tipo de tratamiento.

Un estudio previo que comparó la aplicación de células madre de la médula ósea con las procedentes de la sangre, demostró la no existencia de diferencias significativas en la efectividad de ambas terapéuticas en el tratamiento de la isquemia de miembros inferiores lo que sugiere la pertinencia de la utilización de las CMN-SP.<sup>(14)</sup>

Aunque la terapia génica con el factor de crecimiento del endotelio vascular ha sido efectiva en pacientes con isquemia crítica de miembros y otras angiopatías, la terapéutica con implantación de CMN-SP puede proporcionar una estrategia angiogénica más integral en estos enfermos al tomar como base lo reportado en la literatura.<sup>(14,15)</sup>

El conocimiento actual sobre esta materia apoya la opinión de que la implantación de CMN-SP es un procedimiento práctico, seguro y efectivo que puede contribuir significativamente al tratamiento de los pacientes con Macroangiopatía Diabética y a reducir el número complicaciones y sufrimientos de los mismos.<sup>(15)</sup>

## CONCLUSIONES

La aplicación de la terapia celular en pacientes con Macroangiopatía Diabética logra resultados significativos desde el punto de vista clínico, se evidencia a través de la mejoría de la distancia de claudicación, dolor, índice de presiones. Se demostró que el implante de células madres hematopoyéticas adultas por vía intramuscular son seguro y eficaz, al no existir ninguna complicación derivada del procedimiento o de las células en sí. La práctica de esta terapia en pacientes que presenten esta patología ha demostrado mejoría notablemente la calidad de vida de los mismos.

## Conflicto e Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de Autoría

**MMMM:** Participación importante en la idea y diseño de la investigación.

**JHCM, RRM:** Realizó procesamiento estadístico. Seleccionó la muestra del estudio.

**ALHR:** Elaboró el instrumento de medición.

**JHCM, MMMM, MHM:** Redactó el borrador y la versión final del manuscrito.

**MMMM:** Revisión crítica de la versión final y la aprobó para su publicación

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA

1. OPS. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia [Internet]. OPS. ALAD; 2010 [Citado 20/07/2020]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2164:2010-guias-alad-diagnostico-control-tratamiento-diabetes-mellitus-tipo-2&Itemid=39447&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=2164:2010-guias-alad-diagnostico-control-tratamiento-diabetes-mellitus-tipo-2&Itemid=39447&lang=es)
2. International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID. 9ed [Internet]. International Diabetes Federation; 2019 [Citado 20/07/2020]. Disponible en: [https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133352\\_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf](https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf)
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017 [internet]. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018 [citado 06/12/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
4. Piepoli MF, Scheinert D, Sievert H, Simpson I, Sulzenko J, Tamargo J; Task Force Members. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2018 [Citado 20/07/2020]; 55(3): 305-368. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078588417304549?via%3Dihub>

5. Sadler TW. Langman Embriología Médica [Internet]. 14ed. WOLTERS KLUWER; 2019 [Citado 20/07/2020]. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788417602116/Langman+Embriolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+Ed+14%C2%BA>
6. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Wysoczynski M, Ratajczak J, Kucia M. Very small embryonic-like stem cells: characterization, developmental origin, and biological significance. Exp Hematol [Internet]. 2008 [Citado 20/07/2020]; 36(6): 742-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474305/>
7. DalDaley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program [Internet]. 2003 [Citado 20/07/2020]:398-418. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14633792/>
8. Lanza RP, Chung HY, Yoo JJ, Wettstein PJ, Blackwell C & Borson N. Generation of histocompatible tissues using nuclear transplantation. Nat Biotechnol [Internet]. 2002 [Citado 20/07/2020]; 20(7): 689-96. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.485.5773&rep=rep1&type=pdf>
9. REY-RICO A, CUCCHIARINI M. PEO-PPO-PEO Tri-Block Copolymers for Gene Delivery Applications in Human Regenerative Medicine-An Overview. Int J Mol. Sci [Internet]. 2018 [Citado 20/07/2020]; 19(3): 775. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/3/775>
10. de la Torre Puente C, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y, Almeida Hernández L, Martínez Góngora I. Enfermedades vasculares periféricas y niveles de calidad de vida en el municipio Diez de Octubre. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2017 Jun [citado 10/09/2020]; 18(1): 55-70. Disponible en: [http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372017000100006&lng=es](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100006&lng=es)
11. Hernández-Ramírez P. Hitos y perspectivas de la terapia celular en Cuba. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemotel [Internet]. 2014 [citado 10/09/2020]; 30(3): 298-303. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/229/136>
12. Salgado Castillo I, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y. Prevalencia de enfermedades vasculares periféricas en el municipio de Arroyo Naranjo. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2016 [citado 10/09/2020]; 17(2): 138-149. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v17n2/ang04216.pdf>
13. Kirana S, Stratmann B, Prante C, Prohaska W, Koerperich H, Lammers D, et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patient. Int J Clin Pract [Internet]. 2012 [citado 10/09/2020]; 66(4):384-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22284892/>
14. Hernández Ramírez P, Alfonso Simón A, Aparicio Suárez JL, Artaza Sanz H, Baganet Cobas A, Blanco Díaz Á, et al. Experiencia cubana con el uso terapéutico de células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. Mar 2011 [citado 24/11/2016]; 27(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000100012&lng=es)

15. Martínez Garrido R, Montano Iglesias E, de Armas López G, Pérez Montiel D. Aplicación de la terapia regenerativa en la enfermedad arterial periférica y el pie diabético isquémico. Rev Cubana Angiol Cir Vasc [Internet]. 2019 Dic [citado 02/07/2020]; 20(2): 389. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1682-00372019000200004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372019000200004&lng=es)

### Anexo 1

#### Consentimiento para la inclusión en el proyecto de investigación

El que suscribe: \_\_\_\_\_: hago constar que por este medio doy mi consentimiento para mi inclusión en este ensayo clínico después de haber recibido una explicación detallada suministrada por el Dr. \_\_\_\_\_ sobre las características y posibilidades de este tratamiento en el tipo de enfermedad que padezco.

He recibido información de que la Macroangiopatía la causa más común de la enfermedad oclusiva arterial en los adultos diabéticos, que produce una disminución de la circulación sanguínea y como consecuencia una disminución del suministro de oxígeno a los músculos de los miembros inferiores.

También se me informó que como consecuencia de esta enfermedad se producen dolores musculares durante la marcha, que pueden llegar a ser intensos aun durante el reposo y que incapacitan para caminar grandes distancias.

En esta situación existe un riesgo en el futuro de sufrir una amputación del miembro inferior afectado, lo que dependería de la intensificación del trastorno circulatorio. Se me ha explicado que en los últimos años se han desarrollado algunos tipos de tratamiento que aún se mantienen en fase experimental para tratar de mejorar el estado circulatorio.

Entre estas nuevas terapéuticas recientemente se ha incorporado el autotrasplante de células madre del propio enfermo con la finalidad de aportar factores que puedan mejorar la circulación de los miembros inferiores. Este es el tipo de tratamiento que se me ha planteado con el objetivo de evaluar su seguridad y valorar su eficacia para el mejoramiento de los síntomas clínicos que me afectan, en particular el aumento de la distancia de marcha sin dolor, que están asociados a mi enfermedad de base.

Se me ha informado que en el Instituto de Hematología e Inmunología existe experiencia en la obtención de las células de la médula ósea sin que se hayan comunicado manifestaciones secundarias en las personas donantes. En mi caso las células serán obtenidas de la sangre periférica después que se hayan movilizado de la médula ósea mediante la administración de un factor estimulador de los granulocitos conocido internacionalmente como FILGRASTIM. También se me ha planteado que aunque existen muy pocos casos en que se han producido reacciones secundarias después de su inyección, como son algunos trastornos trombotico, en realidad esta posibilidad es muy baja y en los pacientes atendidos en el Instituto de Hematología no se ha visto esta complicación.

He sido informado que las células obtenidas me serán inyectadas por el angiólogo que me atiende bajo sedación general en diferentes sitios de los músculos de la pierna enferma y que este procedimiento se efectuará en el salón de operaciones bajo el control de un personal especializado.

Tengo conocimiento que este es un tipo de tratamiento resulta muy prometedor para la enfermedad que padezco de acuerdo a las investigaciones y estudios clínicos realizados con anterioridad en Cuba y en otros países También se me ha informado que la inclusión en este estudio es totalmente voluntaria y que puedo retirarme de la investigación cuando así lo estime.

Y para que así conste y por mi libre voluntad firmo el presente documento en presencia de:

\_\_\_\_\_, que actúa como testigo de lo antes señalado.

Pinar de Rio\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 201\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente Firma del testigo