



REPORTE DE CASO

Salvataje de amputación mediante la aplicación de células madre autólogas de médula ósea en isquemia crítica de miembro inferior: reporte de caso

Stalin Tello-Vera ^{1,a} 

1. Centro Médico San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.
- a. Médico Cirujano, Patólogo Clínico.

***Correspondencia:**

Stalin Tello-Vera
correo: unprg2008@gmail.com

Resumen

La isquemia crítica de miembros inferiores puede mermar seriamente la calidad de vida de los pacientes, debido al intenso dolor al que se asocia y por la amputación en que puede devenir, en aquellos que no son tributarios de revascularización, por ello es meritoria la búsqueda de terapias que brinden una opción de recuperación a este grupo de pacientes. Se describe el caso de un paciente varón de 71 años, con isquemia crítica en miembro inferior derecho, asociado a severa ulceración e infección, con indicación de amputación, a quien se logró salvar de dicho procedimiento, mediante la aplicación intramuscular de células madre autólogas de médula ósea. La aplicación intramuscular de células madre autólogas de médula ósea podría favorecer la angiogénesis y evitar la amputación.

Palabras clave: Isquemia crónica que amenaza las extremidades; enfermedad arterial periférica; células madre adultas; trasplante de células madre hematopoyéticas; células madre; células madre hematopoyéticas. (fuente: DeCS BIREME).

Amputation salvage by application of autologous bone marrow stem cells in critical lower limb ischemia: Case report

Abstract

Critical ischemia of the lower limbs can seriously impair the quality of life of patients due to the intense pain associated with it and the amputation that can result in those who are not candidates for revascularization. Therefore, it is worthwhile to search for therapies that provide a recovery option for this group of patients. We describe the case of a 71-year-old male patient with critical ischemia in the right lower limb, associated with severe ulceration and infection, with an indication for amputation, who was saved from this procedure by the intramuscular administration of autologous bone marrow stem cells. The intramuscular administration of autologous bone marrow stem cells could promote angiogenesis and the survival of amputation.

Keywords: Chronic limb-threatening ischemia; peripheral arterial disease; adult stem cells; hematopoietic stem cell transplantation; stem cells; hematopoietic stem cells (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica de miembros inferiores (EAPMI) puede afectar hasta el 15 % de la población mayor de 60 años y, sin un tratamiento apropiado, puede evolucionar a su forma crítica (CLI) con dolor en reposo, ulceración y necrosis, cuya sobrevivida a cinco años puede ser inferior al 50 %. Si bien el procedimiento quirúrgico o la revascularización son los tratamientos de elección, cerca del 40 % de los pacientes con CLI no son tributarios de estos procedimientos, considerándolos como “no option patients” (CLINO), por ello resulta relevante evaluar nuevas terapias que les brinden la oportunidad de salvar sus miembros inferiores ⁽¹⁾.

Dentro de las terapias prometedoras destaca la terapia con células de médula ósea del propio paciente (autólogas), que contiene una variedad de componentes, sobresaliendo la célula progenitora endotelial (EPCs). Estas terapias han demostrado ser más eficientes que las terapias convencionales para tratar CLI, evidenciada en la tasa de curación de las úlceras [OR=4,31 (2,94, 6,30)], el índice brazo/tobillo [DM=0,13 (0,10, 0,17)]; la tensión de oxígeno transcutánea, TcO₂ [DM=0,13 (0,10, 0,17)]; la distancia de caminata libre de dolor, PFW [DM=178,25 (128,18, 228,31)]; la tasa de amputación [OR=0,50 (0,36, 0,69)] y puntuaciones de dolor en reposo [DM=-1,61 (-2,01, -1,21)] ⁽¹⁾, aunque los protocolos usados son heterogéneos la mayoría brindan resultados similares ⁽²⁾.

Yusoff et.al, 2019, Japón, evaluaron retrospectivamente los resultados clínicos de la inyección intramuscular de células mononucleares de médula ósea autólogas (BM-MNC) en 42 miembros inferiores de 30 pacientes con enfermedad arterial periférica aterosclerótica (EAPA). La mediana del período de seguimiento fue de 9,25 años. Las tasas globales sin amputación fueron del 73,0 y 70,4 % a los 5 y 10 años del tratamiento, respectivamente, que fueron significativamente más altas que en los controles internos e históricos ⁽³⁾. Maione et.al, 2013, Italia, realizaron un ensayo fase I para evaluar la seguridad y efectividad de la aplicación, a trece pacientes con enfermedad periférica severa de miembros inferiores, del concentrado obtenido de 170 mL de médula ósea autóloga mediante un sistema automatizado, aplicando un volumen final de 10 mL en dos ocasiones con diferencias de 45 días; obteniéndose valores basales por flujometría láser doppler de $167,42 \pm 153,4$ versus $248,62 \pm 171,43$ a los 12 meses de seguimiento ($p=0,041$), evidenciando la mejoría en el flujo sanguíneo de los pacientes ⁽⁴⁾.

Rigato M, 2017, mostró que la terapia con células madre autólogas en la enfermedad arterial periférica (EAP) podría reducir el riesgo de amputación en un 37 %, mejorar la supervivencia sin amputación en un 18 % y mejorar la cicatrización de heridas en un 59 %, sin afectar la mortalidad ⁽⁵⁾; asimismo, se ha sugerido que la terapia con células madre autólogas podría ser una opción beneficiosa para los pacientes con EAP no tributarios de revascularización ⁽⁶⁾.

Fadini, G, 2009, realizó una revisión sistemática, detectando que las células derivadas de médula ósea autólogas y aplicadas intramuscularmente podrían ser mejores que las movilizadas con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y aplicadas intraarterialmente ⁽⁷⁾.

Otra variedad de célula en el concentrado de médula ósea autóloga es la célula madre mesenquimal (MSC), con capacidad de promover la angiogénesis, incluso en el ambiente hiperglucémico de un diabético ^(8,9).

Los costos asociados a las amputaciones de los pacientes con CLI se aproximan a 10,6 billones de dólares en los Estados Unidos, generando un serio perjuicio a la salud pública, y al bienestar físico y psicológico de los pacientes. Esta problemática ha motivado la búsqueda de técnicas que promuevan la angiogénesis en los pacientes con CLI, dentro de las que destacan el uso de concentrado de células nucleadas autólogas, es decir un producto que contiene neutrófilos, monocitos, linfocitos, EPCs, MSC, y células madre hematopoyéticas CD34+ (HSC). Este concentrado es obtenido por centrifugación de la médula ósea y se prefiere actualmente a la técnica clásica del uso de mononucleares separadas por Ficoll (que contiene las mencionadas células menos los neutrófilos), debido a que podría brindar mayor concentración de estos dos últimos tipos de células, de vital importancia puesto que las HSC pueden producir factor de crecimiento endotelial (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y angiopoyetina, estimulando la formación de colaterales vasculares ⁽¹⁰⁾.

Las MSC por su parte son motivo de múltiples estudios en la actualidad, por su gran potencial y pueden generar un amplio rango de factores de crecimiento y citoquinas que median los diferentes pasos de la angiogénesis, induciendo la proliferación y migración de células endoteliales y previniendo la apoptosis ^(11,12).

Dentro de la gama de productos que las MSC son capaces de producir destacan los pertenecientes a la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento hepático (HGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor derivado del estroma tipo 1 (SDF-1). Estas células además tendrían el potencial de reducir el nivel de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de los macrófagos M1 con capacidad inflamatoria, aumentando, a su vez, el nivel de células CD206c+, macrófagos antiinflamatorios ⁽¹³⁾.

Cabe mencionar que, para el presente reporte, se respetaron los principios bioéticos y contó con el consentimiento informado del paciente.

REPORTE DE CASO

Se describe el caso de un paciente varón de 71 años, fumador habitual de 20 cigarrillos diarios, que acudió a consulta por presentar una úlcera en el pie derecho de un año de evolución, que comprometía todo el antepié (ver imagen 1), asociado a dolor intenso que no cedía con tramadol subcutáneo, y que no le permitía conciliar el sueño. El paciente tenía indicación de amputación supracondílea, debido a que concomitantemente presentaba signos de infección.

Al ingreso, el paciente presentaba úlceras con marcada necrosis, que comprometían el antepié, asociadas a secreción purulenta y mal olor. No toleraba la presión en dichas lesiones y requirió de anestesia tópica con xilocaína al 1 % para la curación con agua oxigenada, y posteriores lavados con yodopovidona en espuma y cloruro de sodio al 0,9 % (Ver Figura 1)

Hemograma realizado el día de la consulta: Leucocitos 7900 / uL, Hb 9,9 g/dL, abastionados 2 %, segmentados 75 %, linfocitos 18 %, monocitos 4 %, basófilos 1 %, plaquetas 346 000/uL. Anticuerpos anti VIH: negativo, antígeno de superficie Hepatitis B: negativo. Eco doppler arterial un día antes de consulta: flujos en arterias tibial anterior y posterior no detectables.

Se le indicó ceftriaxona 1 g endovenoso cada 12 horas, y clindamicina 600 mg endovenoso cada ocho horas, ambos por dos semanas. Curaciones diarias con agua oxigenada, y lavados con yodopovidona y cloruro de sodio al 0,9 %.

Empezó el tratamiento con células madre autólogas de médula ósea, a la tercera semana de la consulta inicial: volumen extraído de 97 mL, obtenido de ambas crestas ilíacas posteriores anestesiadas localmente con xilocaína 1 %, usando jeringas heparinizadas de 20 mL, agujas espinales punta Quincke, en diferentes áreas alrededor de ambas crestas. Volumen final concentrado: 47 mL, viabilidad de células nucleadas totales (CNT): 98 %, evaluadas con azul de tripan al 0,4 %, distribuidas en jeringas de 1 ml y aplicadas intramuscularmente en la pantorrilla derecha, en la distribución de las arterias tibiales anterior y posterior. CNT aplicadas: 916 x 10⁶, exponente recuento realizado en cámara de Neubauer usando diluyente de Türk.

Segundo tratamiento con células madre autólogas de médula ósea, obtenidas según técnica descrita anteriormente, cinco meses después de la primera sesión, volumen extraído de 170 mL, volumen final concentrado: 45 ml, distribuidos en jeringas de 1 ml, viabilidad evaluada con azul de tripan al 0,4 %: 98 %, CNT aplicadas: 1 513 x 10⁶, exponente aplicadas en la distribución de las arteriales tibiales.

A la semana del primer tratamiento con células madre, el paciente tuvo una reducción significativa del dolor haciéndose controlable con paracetamol de 1 g condicional a su presencia. Al mes de la primera sesión se apreció la aparición de tejido de granulación, que se hizo más evidente en el transcurso de los meses siguientes, así mismo conforme se fueron consolidando

las áreas de necrosis, se desarticularon las falanges afectadas (Ver Figura 2). Al año de seguimiento persiste la mejoría y existen áreas de reepitelización.

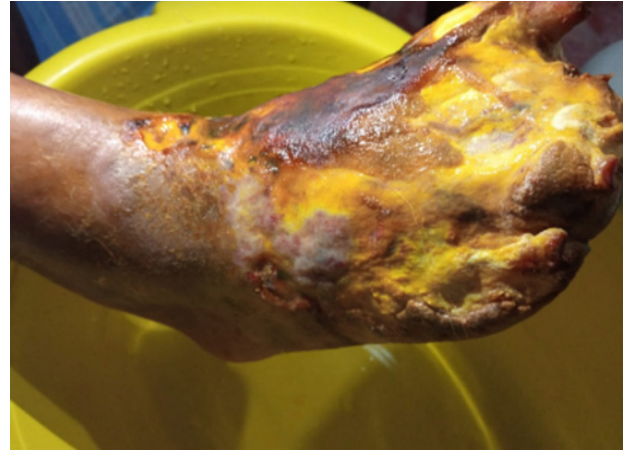


Figura 1. Lesiones necróticas y purulentas en el paciente antes de la terapia con células madre.





Figura 2. Evolución de las heridas luego de la primera aplicación de las células madre: A) un mes; B) ocho meses; C) un año.

DISCUSIÓN

En el presente caso fue llamativa la reducción precoz del dolor y la formación de tejido de granulación al mes de la aplicación de células madre. Fadini G, 2009, realizó una revisión sistemática, detectando que las células derivadas de médula ósea autólogas y aplicadas intramuscularmente podrían ser mejores que las movilizadas con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y aplicadas intraarterialmente (7). La formación de tejido de granulación podría ser favorecida por la variedad de célula existente en el concentrado de médula ósea autóloga, la célula madre mesenquimal (MSC), con capacidad de promover la angiogénesis^(8,9).

Los costos asociados a las amputaciones de los pacientes con CLI se aproximan a 10,6 billones de dólares en los Estados Unidos, generando un serio perjuicio a la salud pública, y al bienestar físico y psicológico de los pacientes. Esta problemática ha motivado la búsqueda de técnicas que promuevan la angiogénesis en los pacientes con CLI, dentro las que destacan el uso de concentrado de células nucleadas autólogas, es decir un producto que contiene neutrófilos, monocitos, linfocitos, EPCs, MSC, y células madre hematopoyéticas CD34+ (HSC). Este concentrado es obtenido por centrifugación de la médula ósea y se prefiere actualmente a la técnica clásica del uso de mononucleares separadas por Ficoll (que contiene las mencionadas células menos los neutrófilos), debido a que podría brindar mayor concentración de estos dos últimos tipos de células, de vital importancia puesto que las HSC pueden producir factor de crecimiento endotelial (EGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y angiopoyetina, estimulando la formación de colaterales vasculares⁽¹⁰⁾.

Las MSC, por su parte, son motivo de múltiples estudios en la actualidad, por su gran potencial y pueden generar un amplio rango de factores de crecimiento y citoquinas que median los diferentes pasos de la angiogénesis, induciendo la proliferación y migración de células endoteliales y previniendo la apoptosis^(11,12). Dentro de la gama de productos que las MSC son capaces de producir destacan los pertenecientes a la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento hepático (HGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y el factor derivado del estroma tipo 1 (SDF-1). Estas células, además, tendrían el potencial de reducir el nivel de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de los macrófagos M1 con capacidad inflamatoria; aumentando a su vez el nivel de células CD206+, macrófagos antiinflamatorios⁽¹³⁾.

El presente caso evidencia, que el uso de células madre autólogas derivadas de médula ósea, aplicadas intramuscularmente, podrían representar una terapia de salvataje de pacientes afectados por isquemia crítica de miembros inferiores no tributarios de revascularización.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):140. Doi: 10.1186/s13287-019-1254-5
- Franz RW, Shah KJ, Pin RH, Hankins T, Hartman JF, Wright ML. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation therapy is an effective limb salvage strategy for patients with severe peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):673-80. Doi: 10.1016/j.jvs.2015.02.059
- Yusoff FM, Kajikawa M, Matsui S, Hashimoto H, Kishimoto S, Maruhashi T, et al. Review of the Long-term Effects of Autologous Bone-Marrow Mononuclear Cell Implantation on Clinical Outcomes in Patients with Critical Limb Ischemia. *Sci Rep.* 22 de mayo de 2019;9(1):7711. Doi: 10.1038/s41598-019-44176-5
- Maione C, Botti C, Coppola CA, Silvestroni C, Lillo S, Schiavone V, et al. Effect of Autologous Transplantation of Bone Marrow Cells Concentrated with the MarrowXpress System in Patients With Critical Limb Ischemia – ScienceDirect. 2013; 45(1):402-406. Doi: 10.1016/j.transproceed.2012.10.031
- Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease. *Circ Res.* 2017;120(8):1326-40. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309045

6. Gao W, Chen D, Liu G, Ran X. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10:140. DOI: 10.1186/s13287-019-1254-5
7. Fadini GP, Agostini C, Avogaro A. Autologous stem cell therapy for peripheral arterial disease: Meta-analysis and systematic review of the literature. *Atherosclerosis* [Internet]. 2010 [Citado el 15 de Agosto del 2024];209(1):10-7. Disponible en: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(09\)00697-2/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(09)00697-2/abstract)
8. Assis A, Gellman YN, Cahn A, Haze A, Camargo S, Mitrani E. Angiogenic potential of mesenchymal stem cells derived from patients with diabetes seeded on decellularized micro fragments. *J Diabetes Complications.* 2021;35(10):108001. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108001.
9. Fujita T. Quality of cells in autologous cell transplantation for critical limb ischemia. *Surgery.* 2019;165(2):486-96. DOI: 10.1016/j.surg.2018.04.005
10. Merckx G, Hosseinkhani B, Kuypers S, Deville S, Irobi J, Nelissen I, et al. Angiogenic Effects of Human Dental Pulp and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stromal Cells and their Extracellular Vesicles. *Cells.* 2020;9(2):312. doi: 10.3390/cells9020312.
11. Wang SK, Green LA, Motaganahalli RL, Wilson MG, Fajardo A, Murphy MP. Rationale and design of the MarrowStim PAD Kit for the Treatment of Critical Limb Ischemia in Subjects with Severe Peripheral Arterial Disease (MOBILE) trial investigating autologous bone marrow cell therapy for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2017;65(6):1850-1857.e2. Doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.054
12. Ulpiano C, da-Silva C, Monteiro GA. Mesenchymal Stromal Cells (MSCs): A Promising Tool for Cell-Based Angiogenic Therapy. *Curr Gene Ther.* 2021 21(5):382-405. doi: 10.2174/1566523221666210917114353.
13. Katagiri T, Kondo K, Shibata R, Hayashida R, Shintani S, Yamaguchi S, et al. Therapeutic angiogenesis using autologous adipose-derived regenerative cells in patients with critical limb ischaemia in Japan: a clinical pilot study. *Sci Rep.* 2020;10:16045. doi: 10.1038/s41598-020-73096-y.