

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León

Facultad de Ciencias Médicas



Carrera de Medicina

Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía General

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero-agosto 2016”

Autores:

- ❖ Br. Tania Francela Matus Zúniga
- ❖ Br. Jair Jahaziel Merlo Martínez

Tutores:

- Dr. Arturo Gómez Castillo M.D.
Especialista en Cirugía Plástica: Estética y Reconstructiva
Investigador Clínico en Células Madre
Departamento de Cirugía Plástica UNAN-León

- Dr. Gregorio Matus Lacayo M.D.
Máster en Salud Pública y Epidemiología
Departamento de Salud Pública UNAN-León

19 de Octubre, 2016, León, Nicaragua



Agradecimientos

Expresamos nuestro reconocimiento y gratitud sincera a:

- ❖ Dios, por guiarnos a lo largo de nuestra formación, por darnos una vida llena de conocimientos, sabiduría y experiencias, por brindarnos la fortaleza necesaria para superar todas las adversidades y por brindarnos las condiciones para hacer de nuestros sueños una realidad.
- ❖ Nuestros padres y familiares, por los valores y la educación inculcada, por brindarnos la oportunidad de formarnos, por demostrarnos su apoyo incondicional, por confiar en nuestra dedicación y esfuerzo y por motivarnos a hacer bien el trabajo diario.
- ❖ Nuestros tutores, Dr. Arturo Gómez y Dr. Gregorio Matus, por su visión crítica y científica, por incentivar un propósito intelectual en nosotros, por su invaluable tiempo, sus amplios conocimientos y experiencias y por ser guía para llevar a cabo esta investigación.
- ❖ Los docentes que han contribuido con nuestra formación a lo largo de nuestra vida, en especial mención a Dr. Ronald Cortés, Dr. César Vargas y Dr. Marlon Ocón, por inspirarnos a conducir la sabiduría y el humanismo a la medicina y enseñarnos a trabajar por la excelencia.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Dedicatoria

El presente trabajo de tesis lo dedicamos:

- A Dios y a la Virgen María, a quienes debemos la vida entera y lo que ella significa, razón de ser y existir, quienes han iluminado nuestras vidas colmándonos de perseverancia, sabiduría y humanismo para mantenernos en el camino de la ciencia.
- A nuestros padres, pilares importantes en nuestra formación, quienes con su dedicación y esfuerzo han sido los forjadores de nuestra vida, siendo ellos los mejores guías en el camino de la sabiduría.
- A los pacientes, por su participación desinteresada y el deseo de mejorar la atención a los futuros pacientes, quienes en medio de su enfermedad contribuyen con la ciencia y que de una u otra manera dan sentido a esta vocación y hacen de este trabajo una realidad.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Opinión del tutor

El estudio de las células madre se inicia en los años 60's. Es relativamente joven. En el 2001 en la Universidad de Pittsburgh se descubre que hay células madre en cantidades 500 veces superiores que en la médula ósea y con el mismo linaje, se pueden extraer bajo un método cerrado y aplicar en el mismo momento de su preparación. Son células frescas, del mismo paciente lo que supera la reacción inmunológica y por ser el método cerrado son libres de infección.

El trabajo realizado por los bachilleres Tania Francela Matus Zúniga y Jair Jahaziel Merlo Martínez para optar al título de Médico y Cirujano es novedoso y original porque compara el tratamiento convencional con la terapia celular en pacientes del HEODRA, único hospital público en realizar esta terapia, a los que padecen de Osteoartritis e Insuficiencia Vascular.

Los resultados de este estudio son impactantes y no dejan un mínimo de duda de que la terapia celular con células madre extraídas de la grasa del mismo paciente es un tratamiento seguro, de bajo costo y alta efectividad. Es un tratamiento que revolucionará la medicina y con estudios como éste se da el disparo de partida para estudios mayores en volumen y en diversas patologías.

Enhorabuena para los autores y para el HEODRA y la Unan-León por ser pioneros en el estudio de la terapia celular en Nicaragua.

Dr. Arturo Gómez Castillo
Cirujano Plástico: Estética y Reconstructiva
Profesor de Cirugía Unan-León
Investigador Clínico en Células Madre

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Autores: Tania Francela Matus Zúniga¹, Jair Jahaziel Merlo Martínez¹, Arturo Gómez Castillo², Gregorio Matus Lacayo³.

Resumen

Las células madre constituyen una terapia con potencial beneficioso, con capacidad de regenerar tejidos condrales y vasculares y de expresar mediadores anti-inflamatorios. En Nicaragua, estas células se han iniciado a extraer del tejido graso del paciente, haciendo más conveniente su utilización en pacientes con patologías degenerativas.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de la terapia con células madre obtenidas del tejido adiposo versus la terapia convencional, en pacientes con osteoartritis de rodilla y enfermedad vascular periférica, se realizó un estudio analítico cuasiexperimental. Se estudiaron a 55 pacientes con enfermedad vascular periférica y osteoartritis de rodilla, entre las edades de 28 y 92 años, distribuidos en 2 grupos, un grupo incluye pacientes a quienes se le administró terapia celular (45%) y el otro grupo incluye pacientes quienes reciben terapia convencional (55%) entre la cual es frecuente el tratamiento con AINES (24%) y con vasoprotectores flavonoides (18%). La terapia celular muestra ser eficaz en la mejoría del dolor (91%, $P=0.001$) y otros síntomas articulares incluidos la rigidez e inflamación de la rodilla (89%, $P=0.005$), así mismo es eficaz en la mejoría del dolor de origen vascular (89 %, $P=0.000$) y en la funcionabilidad al realizar actividades físicas (88%, $P=0.001$).

La terapia con células madre obtenidas del tejido adiposo resulta eficaz para tratar enfermedades degenerativas como la osteoartritis de rodilla y la enfermedad vascular periférica en un período corto de tiempo, en comparación con el uso prolongado de tratamientos convencionales que mejoran poco la evolución clínica en la osteoartritis (26%) y en la enfermedad vascular periférica (11%).

Palabras claves: células madre, terapia convencional, osteoartritis de rodilla, enfermedad vascular periférica, evolución clínica.

¹ Estudiante de VI curso de la Carrera de Medicina

² Médico, especialista en Cirugía plástica y reconstructiva

³ Médico, maestría en Salud pública y maestría en Epidemiología



Índice

Introducción.....	1
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del problema.....	5
Hipótesis del estudio.....	6
Objetivos de investigación	7
Marco teórico.....	8
Diseño metodológico.....	27
Resultados	37
Discusión	44
Conclusiones	46
Recomendaciones	47
Referencias bibliográficas.....	48
Anexos	55



Introducción

En la actualidad las células madre se han convertido en una de las principales herramientas del campo de la terapia celular, en los procedimientos de reparación y regeneración tisular. Las células madre activan la proliferación de las propias células del tejido, la neovascularización o bien los mecanismos de supervivencia en el tejido receptor, y son capaces de generar la reparación de un tejido así como de intervenir en la regulación de la inflamación que se produce en las zonas lesionadas ⁽¹⁻⁴⁾.

En los últimos años investigadores y clínicos han promovido y potenciado los estudios dirigidos hacia la terapia celular. La obtención de células madre del tejido adiposo revela su aplicabilidad en diversas enfermedades, relacionadas con su acción trófica y con la generación de nuevo tejido ⁽⁴⁾. Estudios como los realizados por Hermida Gómez T. 2010, Caplan A y Correa D. 2011, Cruz P, Gámez A. et al. 2013, y Platas J, Guillén M. et al 2014, demuestran la seguridad de las células madre, sus efectos condro-regenerativos, anti-inflamatorios, analgésicos y la mejoría funcional de los pacientes con osteoartritis ⁽⁵⁻⁸⁾. De igual manera, se han observado efectos beneficiosos en los pacientes con insuficiencia arterial primaria o secundaria, en los estudios de Muñoz G., Salinas R., et al. 2008, Alfonso A., Feísto T., et al. 2012, Yan J., Tie G., et al. 2013, y Benítez G., Palma Í., et al. 2015, se observó mejoría en la vitalidad estructural y funcional de pacientes que incluso eran candidatos para amputación de su extremidad ⁽⁹⁻¹²⁾.

En Nicaragua se inició a utilizar células madre derivadas del tejido adiposo en el año 2013, siendo la primera vez que a nivel mundial se utilizarían células madre extraídas de este tejido, sin embargo, aún no hay reportes del impacto que ha tenido esta terapia, siendo una necesidad debido a la gran demanda de personas con enfermedades crónicas degenerativas, incapacitantes y autolimitantes que podrían aplicar a esta terapia como una mejor alternativa de tratamiento. De lo anterior, surge la necesidad de mostrar las evidencias clínicas y la eficacia del uso de la terapia con células madre del tejido adiposo en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular.



Antecedentes

La terapia basada en células madre adultas es el tratamiento más innovador para regeneración de tejidos patológicos, ausentes o deficientes y un tema de actual interés en la investigación ⁽⁴⁾, jugando un papel protagónico el cirujano plástico tanto en la extracción de células madre del abdomen mediante una liposucción manual tumescente como su aplicación en procedimientos reconstructivos tisulares ⁽¹³⁾. Dada la deficiencia de los tejidos para auto sustituir células muertas, se ha planteado el potencial de auto-renovación de las células madre, por su capacidad regeneradora tisular bajo ciertas influencias en su entorno ^(14, 15).

Diversos estudios se han realizado en torno a la capacidad regenerativa de las células madre, estudios realizados por Strauer y col. en el 2002, Schächinger y col. en el 2003 y Stamm y col. en el 2004, implementaron células madre en pacientes que sufrieron Infarto Agudo de Miocardio (IAM), obteniendo resultados positivos en la recuperación, aceptación de las mismas por el organismo y la falta de complicaciones durante la recuperación de los pacientes ^(16 - 18).

En los últimos años se ha investigado más sobre el potencial de terapias con células madre procedentes del tejido adiposo en patologías osteoarticulares y en enfermedades vasculares periféricas secundarias o primarias a diabetes mellitus, debido a la ineficiencia autoregenerativa de los epitelios mismos. La terapia celular en estas patologías parece ser un tratamiento eficaz, demostrando mejoría clínica y funcional, así como disminución de complicaciones en cuanto a su uso en el organismo ⁽¹⁹⁾.

Hermida Gómez T. 2010 demostró la diferenciación de las células madre hacia tejido condrogénico tras su aplicación en lesiones condrales de la articulación de la rodilla, mediante técnicas histológicas y de inmunohistoquímica. Caplan A y Correa D. 2011, Cruz P, Gámez A. et al. 2013, y Platas J, Guillén M. et al 2014, también demostraron la eficacia del tratamiento mediante el monitoreo de los pacientes a los que se les aplicaron las células madre, obteniendo como resultados marcadores específicos para la diferenciación condral, expresión de mediadores inmunológicos anti-inflamatorios, así como mejoría clínica de la sintomatología en los pacientes, reducción del dolor articular, alineamiento de las deformidades de menor cuantía, mejoría en la marcha y notable recuperación en cuanto a la valoración radiológica, en un lapso de seguimiento clínico por seis meses ^(5 - 8).

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Por otra parte la utilización de células madre del tejido adiposo en terapias para la enfermedad vascular periférica se ha convertido en una alternativa cada vez más recomendada debido a sus buenos resultados, en cuanto a su capacidad angiogénica mediante la expresión de factores estimulantes de la angiogénesis llevando a la formación de vasos normofuncionales⁽²⁰⁾.

Los resultados encontrados por Muñoz G., Salinas R., et al. 2008, Alfonso A., Feísto T., et al. 2012, Yan J., Tie G., et al. 2013, y Benítez G., Palma Í., et al. 2015, presentan concordancias entre sus estudios, tras la aplicación en los tejidos arteriales afectados, observaron la expresión de factores inductores de angiogénesis, y mediadores anti-inflamatorios, mediante técnicas de inmunohistoquímica, los cuales intervienen en la regeneración de los tejidos vasculares afectados. También se observó en los pacientes la negatividad de rechazo inmune hacia la terapia, no hubo complicaciones y se presentó una marcada mejoría clínica posterior a seis meses de la aplicación del tratamiento celular, cuando previo al tratamiento tenían criterios de amputación, se logró recuperar su vitalidad estructural y funcional, una mejoría en la oxigenación tisular periférica y disminución de claudicación intermitente así como mejoría en la calidad de vida de los pacientes ^(9 - 12).

Dadas estas evidencias, en los últimos años las células madre provenientes del tejido adiposo se han utilizado como tratamiento para múltiples enfermedades degenerativas, y se ha dirigido hacia estudios las terapias osteoarticulares y vasculares, dado que resaltan su potencial en la recuperación de los pacientes afectados sin complicaciones y representando una mejoría clínica notable a corto plazo, haciendo de esta manera factible su aplicación, como su seguimiento mediante estudios evaluativos para medir su eficacia.



Justificación

La enfermedad vascular periférica y la osteoartritis se encuentran dentro de las principales causas de morbilidad en personas mayores, principalmente a partir de la quinta década de la vida, las complicaciones que conllevan estas enfermedades afectan la productividad de las personas, altera su esfera biopsicosocial y disminuye significativamente la calidad de vida.

Estas patologías degenerativas y crónicas, han sido tratadas por un largo período de tiempo con terapias farmacológicas solas o combinadas, tratamientos invasivos entre los cuales se pueden mencionar las prótesis e injertos, e incluso llegan a ser tratadas radicalmente mediante amputaciones de extremidades con lesiones graves, en su mayoría estas opciones terapéuticas resultan difíciles y costosas, con poco o ningún beneficio a largo plazo principalmente cuando se trata de incidir en la mejoría clínica, funcionalidad y calidad de vida del paciente.

No obstante la introducción de la terapia regenerativa con células madre extraídas del tejido adiposo, se perfila como una nueva alternativa para controlar la evolución clínica de las patologías crónicas degenerativas, puesto que permite la auto-reconstrucción de los tejidos en los que se aplica, impidiendo a su vez el avance de la lesión, mejorando el cuadro clínico y disminuyendo las temidas y severas complicaciones que estas patologías conllevan.

Los estudios actuales han demostrado que el tejido adiposo es una fuente abundante de células madre, las cuales pueden resultar adecuadas como un nuevo tratamiento en la enfermedad vascular y en la osteoartritis, permitiendo la reparación natural con células del mismo paciente.

Con esta investigación se espera brindar conocimientos científicos sobre la eficacia de la terapia celular derivada del tejido adiposo como una nueva opción terapéutica para la osteoartritis y para la enfermedad vascular periférica, en comparación con las terapias convencionales hasta hoy utilizadas ampliamente. Se espera que la evidencia científica mostrada permita impulsar nuevas investigaciones e inversiones para poder contribuir a que más personas puedan optar a este tratamiento beneficioso y seguro.



Planteamiento del problema

La osteoartritis (OA) y la enfermedad vascular periférica (EVP) son enfermedades degenerativas que afectan en mayor frecuencia a la población de mayor edad (entre los 50 y 70 años respectivamente) y ambas afectan generalmente las extremidades inferiores, afectando de manera significativa la calidad de vida de los pacientes, y el desempeño en labores cotidianas del hogar y el trabajo. Estas patologías también infieren un alto costo económico en los pacientes que la padecen, al tener que utilizar analgésicos de diversos tipos, cambiar su dieta y desempeñarse en labores menos extenuantes para ellos, evitando agravar su patología.

También existen tratamientos quirúrgicos para tratar ambas patologías como el reemplazo articular de forma total o parcial para OA, y angioplastia transluminal percutánea con balón para la EVP, no obstante estos tratamientos resultan ser una importante inversión económica para el paciente, así como una medida no del todo efectiva, pudiendo sufrir complicaciones como rechazo inmune de la terapia, con el tiempo deterioro de su función o amputación del miembro. Esto repercute en gran medida en el estado mental del paciente, y en su economía en general.

La terapia de células madre derivada del tejido adiposo en OA y EVP, es una nueva alternativa, que implica mayores beneficios, con mejoría clínica a corto y largo plazo, por lo que probablemente sea una solución costo-efectiva para su aplicación en los pacientes.

De lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Es más eficaz la terapia con células madre derivadas del tejido adiposo en comparación con la terapia convencional utilizada en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello?



Hipótesis del estudio

Los pacientes con osteoartritis y/o con enfermedad vascular periférica que reciben tratamiento con células madre tienen un mejor pronóstico en la evolución clínica de su enfermedad a corto plazo en relación con los pacientes que reciben terapia convencional.



Objetivos de investigación

Objetivo general

1. Evaluar la eficacia de la terapia con células madre obtenidas del tejido adiposo versus la terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica, del servicio de ortopedia y cirugía vascular del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero-agosto 2016.

Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas de los pacientes estudiados.
2. Describir las características clínicas de los pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica.
3. Evaluar la evolución clínica de los pacientes con diagnóstico de osteoartritis y enfermedad vascular periférica, tratados con células madres y terapia convencional.



Marco teórico

1. Osteoartritis

Las enfermedades reumáticas, constituyen un grupo de alrededor de 250 padecimientos que afectan al sistema músculo esquelético y en algunas ocasiones otros órganos y sistemas; la *osteoartritis (OA)* es un padecimiento secundario a degradación del cartílago articular, que dependiendo de la región anatómica afectada provoca síndromes regionales específicos, con alta incidencia en adultos mayores. Está caracterizada por la pérdida progresiva del cartílago articular seguida de cambios reactivos en los márgenes articulares y afección del hueso subcondral. Clínicamente se manifiesta por dolor, rigidez y aumento del volumen articular con disminución de la movilidad y limitación funcional, que repercute la calidad de vida ⁽²¹⁾.

Es una enfermedad multifactorial teniendo como principal agente efector, la edad, obesidad, traumatismos, género y predisposición genética, que en cualquiera de los casos conlleva a degeneración del cartílago articular y la célula que lo produce (condrocito). Con forme la OA progresa, el cartílago sufre fracturas perpendiculares a la superficie, disminuye la síntesis de colágena y proteoglicanos, los condrocitos se agrupan en sus lagunas, quedando lagunas vacías por una variante de la apoptosis ⁽²²⁾.

El cartílago articular es un tejido avascular, aneural y alinfático, compuesto por condrocitos rodeados por una matriz extracelular (MEC) que secretan por sí mismos. Los condrocitos se sitúan en unas lagunas dentro de la MEC, con capacidad para producirla y despolimerizarla para enlazar sus lagunas. La MEC está compuesta por agua, colágeno, proteoglicanos y glucoproteínas. Una de las principales funciones del cartílago son la lubricación y mecanismo de carga, las cuales pueden disminuir de acuerdo a la calidad del líquido sinovial, deformación de una capa de fluido, efusión del líquido desde el cartílago. Lo que le permite impedir en gran medida el daño articular secundario a la carga mecánica generada por el movimiento, gracias a que disminuye fricción, resiste tensión, compresión, y se adapta a condiciones cambiantes ⁽²³⁾

El cartílago está diseñado para soportar cambios articulares y la carga mecánica a la que es sometido constantemente; la aplicación de fuerzas elásticas prolongadas y fuerzas cíclicas constantes genera alteraciones en la producción de matriz y aumento del catabolismo, teniendo como respuesta atrofia paulatina en las zonas de mayor fricción y presión, hasta



tornarse hipotrófico en las zonas de menor presión, gracias a la reorganización de las fibras constituyentes del cito esqueleto, desencadenada por mecano-transducción iniciada por los cambios de osmolaridad; a la producción del daño mecánico es aumentado por la agregación de factores endógenos que contribuyen al daño celular del condrocito, como son las enzimas metaloproteasas y agrecanasas, al igual que citosinas pro inflamatorias como *factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)* y la *interleucina 1-beta (IL-1 β)* que inhiben la expresión de Colágena II e inducen la apoptosis del condrocito a través de incrementar la sintasa de óxido nítrico ^(21, 23).

1.1. Clasificación

1. Idiopática

1.1. OA localizada

- 1.1.1. Manos: nodular (Heberden y Bouchard). Rizartrosis (1ra art carpometacarpiana)
- 1.1.2. Hallux valgus
- 1.1.3. Rodilla (compartimiento externo, interno, fémoro-rotuliano)
- 1.1.4. Cadera (Excéntrica o superior, concéntrica (axial, interna) y difusa (coxa senilis)
- 1.1.5. Columna vertebral (articulaciones apofisiarias, discos, osteofitos, enfermedad de Forestier
- 1.1.6. Otras localizaciones (glenohumeral, acromioclavicular, sacroilíaca y tèmoro-mandibular)

2. Secundaria

- 2.1. Traumatismos (agudos, crónicos)
- 2.2. Congénita o del desarrollo (legg-Calvé-Pertes, luxación congénita de cadera) factores mecánicos (varo-valgo, hipermovilidad y displasias óseas)
- 2.3. Metabólicas (ocronosis o alcaptonuria, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, enfermedad de Gaucher)
- 2.4. Endocondrosis (sarcolema, hiperparatiroidismo, DM, obesidad e hipotiroidismo)
- 2.5. Enfermedad de depósito del calcio (apatía y pirofosfato de calcio)
- 2.6. Otras enfermedades óseas y articulares.



1.2. Cuadro clínico del paciente

1.2.1. Dolor: molestia que puede mejorar con ligera movilidad articular, que progresa continuamente a medida que la enfermedad avanza con mejorías al reposo relativo y exacerbaciones a la movilización. Está asociada con la alteración de la morfología normal y local del cartílago asociado con incremento de la actividad del hueso subcondral y formación de osteofitos marginales. Crea alteraciones articulares que forman una sinovitis, que tiene a su vez repercusión sobre los estímulos desde el sistema nervioso periférico y luego centrales en el proceso del dolor; el dolor disfuncional creado por la OA da opción a ser tratado solamente para ser aliviado mediante analgésicos potentes y moleculares que bloquean el dolor. A menudo está asociado con rigidez, el patrón de afectación articular está relacionado con el sexo de la persona afectada, en el sexo femenino se afectan fundamentalmente rodillas ^(21, 23, 24).

1.2.2. Rigidez articular e incapacidad funcional: principalmente identificado como rigidez matinal o al reposo o un período largo de inactividad, la cual logra mejorar con la movilización del miembro. La incapacidad funcional se puede presentar a lo largo de semanas o meses producto del dolor y disminución de los arcos de movilidad por reducción del espacio interarticular, se puede clasificar en cuatro grados:

- Grado I** Realiza actividades diarias sin problemas.
- Grado II.** Realiza actividades diarias con dolor y ciertas limitaciones
- Grado III** Hay dolor, incapacidad funcional y amerita ayuda mecánica
- Grado IV** El paciente está confinado a silla de ruedas

El conjunto de estas sintomatologías a menudo se asocia con depresión, insomnio y disminución de la calidad de vida del paciente ^(21,25).

1.2.3. Calidad de vida: definida por la OMS como la percepción personal de un individuo sobre su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses, siendo un fenómeno de principal repercusión en procesos de morbilidad y el tiempo que esta interviene en la vida de la persona, siendo en el caso de OA de rodilla un factor que repercute en la percepción del paciente hacía sí mismo dada la cronicidad y avance



degenerativo de la misma, por lo que constituye parte de la sintomatología en el cuadro clínico del paciente con enfermedad osteoarticular ^(24, 26, 27).

1.3. Tratamiento

Se ha orientado principalmente a la remisión sintomatológica, disminución del dolor y rigidez, siendo en primera instancia el optar por mejorar estilos de vida del paciente, disminuir de peso, evitar realizar actividades extenuantes y medidas preventivas higiénico-dietéticas.

El tratamiento convencional indicado en estos pacientes, consiste en terapias bajas de AINES en acción tópicas, con un incremento gradual en relación con el grado de sintomatología que presente el paciente, así como el implemento de terapias a base de Corticosteroides e incluso procedimientos más invasivos como los son las prótesis articulares.

- 1.3.1. *Ejercicio físico:*** en base a la severidad, dolor o incapacidad funcional, objetivo de tonificar y fortalecer los músculos periarticulares y el ejercicio aeróbico.
- 1.3.2. *Pérdida de peso:*** reduce la sobrecarga aplicada sobre los lechos condrales interarticulares
- 1.3.3. *Agentes tópicos:*** sin necesidad de receta para su uso, de dos tipos: los que contienen capsaicina obtenida de los pimientos morrones y los AINEs, dentro de los más comercializados, los que contienen diclofenac.
- 1.3.4. *Medicamentos sistémicos:*** paracetamol, siendo el principal eje para su tratamiento, por un amplio margen de eficacia-efectividad.
- 1.3.5. *Antiinflamatorios no esteroideo:*** inhiben isoformas de la ciclooxigenasa, son los que se prescriben con mayor frecuencia en OA por su mayor efecto analgésico y antiinflamatorio, los de uso común son: ibuprofeno, naproxen y diclofenac, entre otros
- 1.3.6. *Inyección de corticoides local:*** tratamiento de reumatismo extra-articular, eficaces sobre todo en la rodilla y en sujetos con afección monoarticular y con proceso inflamatorio secundario.
- 1.3.7. *Tratamiento quirúrgico:*** pacientes con OA grado IV y con clase funcional III que no respondan al tratamiento médico establecido son candiditos ^(21, 24, 24).



2. Enfermedad vascular periférica

Es un trastorno de la circulación que se desarrolla lenta y progresivamente, incluye todas las enfermedades en cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón y las enfermedades de los vasos linfáticos, entre los que se encuentran la trombosis venosa profunda (TVP), venas varicosas e insuficiencia venosa crónica ⁽²⁴⁾.

Se caracteriza por un estrechamiento de los vasos sanguíneos, la causa más común es aterosclerosis, que reduce la cantidad de sangre que fluye a las extremidades y el oxígeno y los nutrientes disponibles para los tejidos. Los traumatismos en brazos y piernas, irregularidades en la anatomía de los músculos o ligamentos o infecciones ⁽²⁸⁾.

2.1. Trastornos asociados con la enfermedad vascular periférica

2.1.1. Arteriosclerosis: acumulación de placa en la pared interior de una arteria. Formada por depósitos de grasas, colesterol, productos de desechos de las células, calcio y fibrina, engrosando la pared arterial, perdiendo así su elasticidad y engrosando sus paredes.

2.1.2. Insuficiencia venosa crónica: trastorno prolongado en el que una o más venas no transportan un retorno sanguíneo adecuado desde las extremidades al corazón a causa de daños en las válvulas venosas. La causa principal es la estasis venosa, lesión valvular, dilatación varicosa y síndrome postflebítico o la presencia de fístulas arterio-venosas ya sean congénitas o postraumáticas ⁽²⁸⁾.

2.1.3. Trombosis venosa profunda: es un coágulo que se produce en una vena profunda y puede desprenderse, ser transportado a los pulmones, obstruir una arteria pulmonar (embolia pulmonar) y originar un cuadro potencialmente fatal.

2.1.4. Fenómeno de Raynaud: enfermedad de la microvasculatura en la que las arteriolas de las manos y pies se contraen cuando se exponen al frío o como resultado de algún trastorno emocional.

2.1.5. Tromboflebitis: formación de una coágulo en una vena inflamada de las piernas o brazos; el coágulo puede encontrarse cerca de la piel o en un nivel más profundo del músculo, a consecuencia de una acumulación de sangre, una lesión en la pared venosa o una alteración en la coagulación sanguínea ^(28, 29).



Dentro de las manifestaciones clínicas los pacientes pueden sentir dolor en las pantorrillas, muslos o nalgas, en general la intensidad del dolor es un signo de la gravedad de la obstrucción, en casos más extremos puede llegar a notarse cianosis en los dedos del pie, hasta el punto de tornar necrotizante la extremidad, produciéndose gangrena, lo que llevaría a la amputación de la extremidad ⁽²⁷⁾.

2.2. Factores de riesgo asociados a la enfermedad vascular periférica

El actual estilo de vida occidentalizado, un incremento en la prevalencia del sedentarismo, alimentación rica en grasas saturadas e hidratos de carbono, tabaquismo, hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipidemia, provocó un incremento en las enfermedades no transmisibles, específicamente las enfermedades del aparato circulatorio, siendo estos los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedad vascular periférica ⁽³⁰⁾.

2.3. Tratamiento

Su principal objetivo terapéutico va a ser conseguir la remisión clínica de la sintomatología, mantener esa mejoría obtenida, evitar la progresión de la enfermedad, prevenir la recurrencia.

Tratamiento médico: Control de factores de riesgo, orientar al paciente hacia cambios en los patrones de vida más saludables, controlando los factores etiopatogénicos: abstención del tabaco, combatir el stress, control de dislipidemia, control de diabetes, la hiperuricemia, HTA y el sedentarismo del paciente

Medicación antiagregantes: Dado el importante papel desempeñado por las plaquetas en la formación del trombo. Los principales son: ácido acetilsalicílico (ASA), dipiridamol, trifusal, ticlopidina, prostaglandinas y eicosanoides (ácidos grasos omega-3)

Medicación hemorreológica: Aumentar el flujo sanguíneo tisular, mediante la reducción de la viscosidad sanguínea y aumentando la deformidad del hematíe

Medicación anticoagulante: Las heparinas en sus diversas formas (sódica, cálcica, bajo peso molecular) están principalmente limitadas a formas agudas o críticas de la isquemia ^(29, 31).



Técnicas endoluminales: Eliminación del trombo quirúrgicamente, y de la estenosis u obstrucción del vaso mediante la utilización de catéteres percutáneos que disponen de un balón autoinflable expansible o malla metálica capaz de dilatar la luz del vaso ⁽³¹⁾.

3. Células Madre

3.1. Definición

Las células madre (CMs) son células especializadas que poseen la capacidad de auto-renovación, capaces de generar una o más células maduras diferenciadas (también conocidas como stem cells: ing. células troncales). Desde el punto de vista embriológico, en estadios tempranos del desarrollo se pueden identificar y aislar células con capacidad “totipotencial”, término que se emplea para indicar que a partir de ellas se pueden generar todos los tipos celulares del organismo adulto ^(31, 32)

Su historia remonta alrededor del año 1850, cuando se descubrió que existían células que podían generar otros tipos de células. Alrededor de 1900 se descubrió las primeras células madre cuando se encontró que algunas células podían generar células sanguíneas, pero fue el histólogo ruso Alexander Maksimov que propuso la denominación de células madre en el Congreso de la Sociedad de Hematología en Berlín, propuso la existencia de las células madre hematopoyéticas, en el año 1908. Hace más de 30 años (Martín, 1981; Evans et al., 1981; Bradley et al., 1984) aislaron y caracterizaron líneas celulares pluripotentes, obtenidas de la masa interna de embriones de ratón en estadios tempranos del desarrollo ^(31, 32)

Las células madre pueden dividirse potencialmente sin límite para reponer otras células que se hayan dañado. Una célula madre se divide asimétricamente dando lugar a dos células hijas, cada nueva célula tiene el potencial de permanecer como célula madre o convertirse en otro tipo más especializado de célula ⁽³³⁾. Además en determinadas circunstancias, las células diferenciadas pueden “revivir” su estado indiferenciado y transformarlo en una situación en la que se consigue la proliferación celular y la capacidad de generar un número reducido de tipos celulares ⁽³⁴⁾.

Las características más importantes de las células madre son dos. La primera, que en condiciones adecuadas tienen capacidad ilimitada de divisiones manteniendo sus mismas características. La segunda es que son capaces de generar varios de los linajes celulares de un



individuo ^(2, 4). En principio los científicos trabajaron con dos tipos de células madre de animales y humanos, células madre embrionarias (CMe) y células madre adultas (CMA), que tienen diferentes funciones y características ⁽³³⁾.

Hasta el momento se han diferenciado células madre de tres orígenes distintos: CMe y células madre embrionarias germinales (CMg), células madre procedentes de carcinomas embrionarios (CMtc [terato-carcinomas]) y células madre procedentes de los tejidos somáticos y aislados en individuos adultos (CMA). En la actualidad se pueden obtener células con capacidad similar a las células madre gracias a tecnologías de reprogramación genética a partir de células adultas (iPS; induced Pluripotent Stem Cells) ⁽³⁵⁾.

3.2. Ambiente de las CMs

Pese a las innovaciones tecnológicas en cultivo de células madre, resulta difícil el mantenerlas en un estado indiferenciado a complacencia del investigador dada su naturaleza de diferenciación, la misma puede ser reconocida descubriendo los mecanismos que la regulan, conociendo el microambiente o nicho que las rodea y les permite permanecer en un estado quiescente.

El nicho ejerce un control sobre la célula madre mediante secreción de factores de crecimiento y mantenimiento, inducidos selectivamente. Los cuatro tipos celulares mencionados poseen varias características en común, como algunos marcadores moleculares como la isoenzima de la fosfatasa alcalina, un dominio del factor de transcripción Oct4, alta actividad de la telomerasa y varios marcadores de membrana reconocidos por anticuerpos monoclonales, la función de muchos es aún desconocida, no obstante Oct4 es determinante en el establecimiento y mantenimiento de su pluripotencialidad. La capacidad para transcribir la telomerasa se correlaciona con la expectativa de vida de un linaje, ésta es una ribonucleoproteína que adiciona repeticiones teloméricas a los extremos de los cromosomas ^(36, 37).

En los diferentes nichos el Factor Transformante de Crecimiento b-relacionado (TGF-b) y el factor Wnts, activadores de la transcripción, participan en la diferenciación de las CMs ⁽³⁸⁾, su adhesión a la membrana basal del nicho es mediada por moléculas como las integrinas a y b que son la más caracterizadas, con capacidad de activar factores de crecimiento, su



descohesión con ellas puede provocar diferenciación o apoptosis. La membrana basal y la matriz extracelular que ayuda a estructurar los nichos, también ayuda a modular la concentración de estas moléculas ⁽³⁹⁾

3.3. Factores de transcripción y autorregulación involucrados con las CMs

Los nichos por su parte pueden modificar su actividad reguladora en respuesta a ciertos factores, permitiendo divisiones sincrónicas para mantener una población celular estable. Los factores Notch, Shh y Wnt son los principales señalizadores que promueven auto-renovación de las CMs, también se ha visto involucrado el Factor inhibidor de Leucemia (LIF), que a su vez promueve la expresión de Oct4 ⁽⁴⁰⁾.

3.3.1. Vía Wingles (Wnt)

Es un miembro de una amplia familia de cisteína, proteína de señalización glicosilada que media diversos procesos de desarrollo como control de la proliferación celular, adhesión, polaridad celular, y establecimiento del destino celular. Generalmente secretadas al medio actúan como ligando que se unen a receptores específicos de membrana de las células productoras y adyacentes. Los receptores para los ligando Wnt son codificados por los genes de la familia Frizzled (Fz) y la Proteína relacionada con el receptor de lipoproteína (LRP) que al unirse puede formar un complejo tetramérico, las proteínas relacionadas con Frizzled (FRP) pueden antagonizar la acción de las Wnt, bloqueando su acción ^(41, 42).

La cascada de renovación de las CMs se restringe en principio por la vía de β -catenina mediante translocación nuclear, es un activador transcripciones del factor de transcripción celular específico/ factor de unión linfoide (TCF/LEF), reemplaza los co-represores de la familia del gen Groucho (GRG), recluta proteínas como CBP (Cilindric AMP bindingprotein), BRG1 (gen relacionado con brama-1) y p300 se unen a genes que intervienen en la proliferación celular, activándolos. Cuando la β -catenina se encuentra en bajas concentraciones se une a correceptores de TCF/LEF suprimiendo genes blanco de Wnt ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

En la translocación nuclear se transfiere la proteína Dishevelled (DVL) a la membrana celular cuando los ligando Wnt se unen con su receptor, conduce a la disociación del complejo GSK3B y axina evitando la fosforilación de β -catenina, produciendo su acumulación y translocación al núcleo ^(45, 46).



3.3.2. Vía Notch

Conformado por 4 proteínas transmembrana con un dominio extracelular activador por ligando llamadas Notch 1, 2, 3 y 4 que actúan con diversos ligando los cuales pueden agruparse como receptores, represores, co-represores y factores de transcripción por una parte y por otra las proteínas reguladores que modulan la respuesta celular e influyen en la duración de la señal recibida gracias a enzimas como la glucoroniltransferasa, proteasa, metaloproteasa y ubiquitina-ligasa ^(47, 48).

La activación de esta vía se inicia el ligando de una célula de decisión primaria activa al receptor transmembrana Notch de la célula adyacente, formando una vesícula endocítica (acción de proteína dinamina), liberando N^{IC} (Notch intracelular activo) y formando así un heterodímero con el factor de transcripción Su(H) [Supresor de Hairless], complejo que migra al núcleo, convirtiéndose en un complejo activador, induce la expresión de genes específicos en la célula coordinando cito diferenciación y organogénesis durante el desarrollo temprano y tardío del embrión ^(49, 50).

Cuando H (Hairless) se encuentra presente, recluta a los correceptores Gro (Groucho) y CtBP (Proteína de unión C-terminal), complejo que atrapa Su(H), causando una represión transcripcional de los genes inducidos por Notch ^(51, 52).

La activación de la vía Notch se da por la acción combinada de dos vías la vía Wnt involucrado por el gen Axin2 que mediante una cinasa regula negativamente al gen Lunaticfringe (Lfring), y por otra parte FGF (factor de crecimiento fibroblástico) activa la familia de genes T-box (Tbx) que codifica factores reguladores de transcripción ^(9, 50).

3.3.3. Vía Hedgehog (hh)

Es una proteína transmembrana con un dominio N-terminal como unidad de señalización como un precursor molecular y un dominio C-terminal auto catalítico que permite la activación de la señalización del dominio Hh denominado HhNp ⁽⁴¹⁾. La vía de señalización del Hedgehog (hh) influencia la transcripción de muchos genes, participa en el desarrollo de numerosos tejidos y órganos, en adultos está directamente relacionado con la persistencia de ciertas células troncales. Tres de sus ligando son relevantes Sonic Hedgehog (Shh), Deserthedgehog (Dhh) e Indianhedgehog (Ihh) que se unen a la proteína de internación



hedgehog 1 (Hh) y Patched (Ptch); dos ptc genes (Ptc 1 y 2); y tres ci homólogos (Gli1, 2 y 3), los tres ligando son expresados en diferentes tejidos, en diferentes estados del desarrollo y puede tener diferente actividad biológica ^(46, 53).

El principal responsable de la activación celular por Hh es mediante los dedos de zinc de la proteína Gli. Estas en su forma completa pueden actuar como activadores transcripcionales, pero convertidos en bajo peso molecular como represores transcripcionales generando respuestas que controlan el crecimiento y diferenciación celular en el tejidos, principalmente Gli2 y Gli3, mediante su translocación al núcleo para controlar la transcripción de genes blanco como los que codifican las ciclinas D y proteína Myc, como múltiples factores de crecimiento; posteriormente una proteína es secretada por el tejido en respuesta a altas concentraciones de Hh, induciendo proteínas como Ptc (patched) e HIP (Proteína de Integración Hh 1) que atenúan el efecto de Hh sobre los tejidos, permitiendo un efecto de feedback-negativo necesario para el desarrollo de un tejido en presencia de Hh ⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

3.4. Tipos de células madre

3.4.1. Células madre embrionarias

Captan mucho la atención debido a que presentan un casi ilimitado potencial de desarrollo. Son células en estados temprano del desarrollo incluso antes de que la implantación se dé en el útero, estando en un estado indiferenciado (blastómeros), sin actuar o verse como un tejido especializado del adulto. Cada blastómero tiene potencial de dar origen a cualquier célula en el cuerpo ^(34, 56).

Para que puedan crecer indiferenciadas mantener su estado indiferenciado, se utiliza en los cultivos, una proteína matriz con contenido de bFCG previamente condicionado con una capa alimentadora de fibroblastos embrionarios de ratón y suplemento de LIF (factor inhibidor de leucemia) para aprovechar su actividad bloqueadora de la diferenciación. La activación de la vía Wnt por 6-bromoindirubina-3-oxime (BIO) promueve la auto renovación de las CMs en la presencia de bFGF, en ausencia de alimentadores TGFβ, LIF y bFGF pueden mantener algunas líneas de CMs ⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

El estado de genes inexpressado (epigenéticamente modificado) y la estabilidad en varias condiciones del medio siguen sin ser estudiadas a fondo en CMeh (CMe humanas), que



representan un problema potencial si son usadas en terapias de regeneración celular. Se puede lograr la derivación de CMs humanas usando la técnica de transferencia somática nuclear (SCNT). El núcleo somático humano es transferido en un oocito, que previamente ha sido extirpado de su propio material genético, y el resultado de transferencia ha sido cultivado in vitro, una vez cumplido 5 a 10 días, el complejo tiene alrededor de 40 células, al cabo de meses las CMs del individuo se han dividido en millones de células saludables en un estado de blastocito, obteniendo una línea de CME; dada la compatibilidad genética del donante, ésta no es rechazada por el sistema inmune del donante y así usada en terapia de trasplante ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

3.4.2. Células madre procedentes de carcinomas embrionarios (CMtc)

Las células del teratocarcinoma son CMs malignas que son capaces de diferenciarse in vivo en una gran variedad de tipos celulares, las líneas de células madre que son aisladas del mismo también son conocidas como líneas de células del carcinoma embrionario. Presentan una morfología, bioquímica y propiedades inmunológicas comunes con las células embrionarias multipotentes, por lo que se han usado in vitro como un modelo para el estudio del desarrollo embrionario. CMs extraídas de teratocarcinoma pueden participar en el desarrollo de una estructura normal adulta ^(60, 61).

Típicamente las CMtc se dividen en seminomas que consiste en células germinales de re ensamble primordial, y no seminomas, son histológicamente heterogéneas, y frecuentemente contienen tejidos somáticos como nervios, hueso, músculo, etc.; contienen elementos histológicos indiferenciados que en contacto con su medio provocan su diferenciación o no ^(60, 62).

Su diferenciación celular mediante tratamiento con ácido retinoico y cAMP durante un desarrollo temprano es ampliamente conocida. Las células tumorales aparecieron como consecuencia de un estable, pero reversible cambio epigenético in células embrionarias pluripotentes normales. Como células “transformadas” continúan proliferando en un estado indiferenciado porque la conversión neoplásica ha reducido su eficiencia de respuesta a las señales de diferenciación normales ^(60, 61).

Al aislar las CMtc, varias líneas fueron subsecuentemente estabilizadas, notablemente TERA1, TERA2 y SuSa, mostraron pequeña capacidad de diferenciación. El amplio uso de la



sublíneaclonal TERA2, NTERA2 cl.D1, fue re-aislada después de pasar por un medio de buena diferenciación de TERA2. La importancia de las CMtc, es que permitieron ampliar, y fueron la vanguardia de estudio en el campo de las CM; plantearon interrogantes en la diferenciación celular y su interacción en un medio que permitiera el desarrollo final de un tejido con estructuras adultas ^(60, 62).

3.4.3. Células madre adultas (CMA)

Su origen es de todos los tipos celulares somáticos presentes en el organismo adulto, las células pluripotentes de la masa interna del blastocito. La mayoría se encuentran en estado posmitótico (que raramente se dividen y multiplican), ejerciendo las funciones para lo que fueron programadas. Solo hay cuatro órganos en el ser humano que obvian esta regla, las células de la médula ósea, gónadas, hígado y los epitelios sobre todo el intestinal y el epidérmico, que están en continua renovación, presentes en micro-entornos definidos que regulan sus propiedades plásticas. Por otro lado varios estudios han demostrado su eficacia para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades mediante inoculación de las mismas sobre el tejido a tratar, convirtiéndose en una esperanza para el futuro de la medicina regenerativa ^(31, 34).

3.4.3.1. Células madre linfohematopoyéticas

Derivan de un precursor más primitivo, común con el linaje endotelial, hemangioblasto, cuya existencia ha sido confirmada por diversos estudios experimentales en distintos estadios del desarrollo. Son originarias de la región del mesodermo denominado aorta-gónada-mesonefros (AGM), derivada de la esplacnopleura para-aórtica. Están presentes en la médula ósea y en menor cantidad en la sangre periférica, se caracterizan por una gran relación núcleo: citoplasma, ausencia de marcadores de linaje (Lin-), bajo marcaje con tintes como Hoechst 33342 y la presencia de varios marcadores de superficie como CD34, CD90, CD117 (c-kit) y CD113. Estas células contribuyen a la reconstrucción de todas las líneas hematopoyéticas; han demostrado la capacidad para diferenciarse en linajes no conectivos como el endotelial y neuronal. Se han aislado CM hematopoyéticas a partir de médula ósea, cordón umbilical, sangre periférico e hígado fetal. Uno de los aspectos más controvertidos es su capacidad para diferenciarse a células musculares cardíacas como en hepatocitos, sin embargo no hay estudios que demuestren la diferenciación celular hacia un tejido diferente al hematopoyético por tanto no se les puede considerar como versátiles ^(31, 63).



3.4.3.2. *Células madres no-linfohematopoyéticas*

3.4.3.2.1. *Células madre epidérmicas*

En la capa basal de la epidermis se localizan dos tipos de queratinocitos con capacidad proliferativa, CM epidérmicas con capacidad proliferativa limitada y células amplificadoras transitorias o TAC, con capacidad proliferativa más limitada, ambas con fenotipo p63+, también existen en el interior de los folículos pilosos, en el bulbo, de características más primitivas, con fenotipo CD34+/queratina15+/integrina $\alpha 6$ +, capaces de diferenciarse no solo en queratinocitos, sino también en folículos y glándulas sebáceas. Al aislarse éstas células pueden mantenerse en cultivo durante más de 12 meses sin diferenciarse y puede inducirse diferenciación in vitro a neuroectodermo o linajes mesodérmicos ^(31, 64, 65).

3.4.3.2.2. *Células madres neurales*

Su descubrimiento constituyó una gran sorpresa de la biología en inicios del siglo. Presentes en el cerebro adulto, tienen su origen de la cresta neural, principalmente en la región subventricular, el bulbo olfatorio y en la zona subgranular del giro dentado del hipocampo. Su principal marcador es la nestina y su aislamiento mediante el cultivo celular en presencia de factores como EGF, bFGF, crecen como agregados esféricos en suspensión, neuroesferas, y representan agregados de células heterogéneas con células capaces de autorrenovarse y diferenciarse, que permiten obtener grandes cantidades de CM neurales, en células neuronales como de la glía. Estudios han demostrado que al implantarse en diferentes lugares del cerebro son capaces de adaptarse al microambiente e integrarse con el resto de las células. Las CM neurales presentan también capacidad in vitro para diferenciarse en células endoteliales en ausencia de fusiones celulares y por tanto demostrando un grado de versatilidad importante ^(31, 63, 66).

3.4.3.2.3. *Células madres mesenquimales*

La médula ósea contiene otro tipo de CM denominadas CM mesenquimales o estromales, las cuales son fibroblastoides precursoras de todos los tipos de tejidos conectivos no hematopoyéticos. No solo están confinadas a la médula ósea, sino también en el estroma de virtualmente todos los órganos, por ejemplo en el tejido adiposo subcutáneo o el cartílago articular. Se han descrito distintos marcadores de superficie que han permitido identificar y aislar CM mesenquimales, como SH2, SH3, CD29, CD44, CD71, CD90 y CD106; son capaces de diferenciarse en tejidos mesodérmicos funcionales, como osteoblastos,



condroblastos, adipocitos, mioblastos esqueléticos y en algunos casos células derivadas del neuroectodermo sin embargo no está demostrado que adquieran características funcionales de éstas últimas. Constituyen un modelo muy útil en aplicaciones clínicas para un número de enfermedades en terapia regenerativa. Una característica interesante es que poseen actividad inmunoreguladora, como inhibición de la activación de células T, B, NK y maduración de células dendríticas. Otros estudios han demostrado que pueden desempeñar una acción paracrina beneficiosa para la reparación de los tejidos mediante la secreción de moléculas bioactivas tales como los factores de crecimiento, citosinas y quimiocinas. Dada su relativa facilidad de obtención y elevada capacidad de diferenciación son uno de los tipos de CM más empleados en terapias regenerativas dado que presentan un potencial terapéutico prometedor (31, 34, 63, 66).

4. Terapia celular con CM adultas

Los avances con células madre han sido enormes en la última década, aunque a paso lento dada la fragilidad como materia de investigación sin contar con que no es completamente eficaz el control que se tiene sobre los sistemas de desarrollo. Las aplicaciones de células madre las podemos dividir en terapias regenerativas, como en patologías neurodegenerativas, patologías cardíacas, diabetes, traumatología, etc; y en terapias de conducción genética, en enfermedades monogénicas como la hemofilia o incluso en terapias antitumorales o antiangiogénicas; la tecnología asociada a la manipulación de células madre está comenzando a tomar fuerza y nos plantea un futuro prometedor en todos estos campos (31, 39, 63, 67).

4.1. Terapias regenerativas con CMa:

Tiene como objetivo estimular o regenerar células, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal. Se basa en el injerto de células nativas del tejido (ej., miocitos o condrocitos, etc.) o células madre capaces de diferenciarse en células somáticas, se mantiene como una gran promesa para el tratamiento de enfermedades degenerativas crónicas, si los obstáculos clínicos no se interpusieran, en especial su posible propiedad tumoral. La regeneración de daño a tejidos u órganos implica la existencia de células capaces de proliferar, diferenciarse y dar una contribución funcional al proceso regenerativo. No solo se limita al empleo de células madre, también incluye la aplicación de diversos factores estimuladores y otros elementos insolubles que intervienen en procesos biológicos (67, 68).

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



En la medicina regenerativa, cuatro importantes cuestiones debe tomarse en cuenta: 1) la elección de las células con capacidad regenerativa; 2) si es necesaria la elección de estructuras apropiadas para el trasplante; 3) el papel de las moléculas bioactivas, como citosinas y demás factores que interactúan en el medio para la formación del tejido; 4) injertando y haciendo estudios seguros ⁽⁶⁷⁾.

Enfermedad vascular periférica: La isquemia de miembros inferiores, causa un decremento del flujo sanguíneo en la extremidad inferior junto a un intenso dolor e hinchazón. Estudios realizados han demostrado que el implante de células progenitoras y células madre mesenquimales como endoteliales se han convertido en un buen tratamiento, sin efectos adversos y lo más importante es que han desarrollado una notable mejoría clínica, incluyendo pruebas de marcha, presión de oxígeno, angiografía y calidad de vida. El uso de CMA en terapias a pacientes con isquemia, permite el desarrollo de nuevas capilares maduros y estables, además de su propiedad de diferenciación a endotelio y músculo, las CMA han demostrado producir una significativa cantidad de factor de crecimiento vascular, importante para garantizar la mejoría clínica de los pacientes tratados ^(63, 69, 70).

Alteraciones de hueso y cartílago: A causa del elevado aumento en la prevalencia de osteoartritis y enfermedades degenerativas del cartílago, las terapias de células madre para articulaciones y cartílagos han aumentado. Dada la limitada capacidad de auto-renovación del cartílago, el reparar defectos causados por enfermedades auto-degenerativas o lesiones traumáticas, representan un desafío real para restaurar su funcionalidad. Actualmente la FDA aprueba terapias celulares para corregir defectos en los condrocitos. Muchos estudios han demostrado la eficacia del uso de células madre mesenquimales ya sean derivadas de la MO o del tejido adiposo como potencial terapéutico para terapias regenerativas condrógenas. Otros estudios plantea que el papel de los factores de crecimiento, citosinas, receptores y señalizadores transmembrana, y proteínas adhesivas en las interacciones con CM mesenquimales, son importantes para el desarrollo cartilaginoso e implican una significativa regeneración mesenquimal y condroprotección en su desarrollo durante las terapias de regeneración ^(63, 71, 72).

Potencial de las CMs derivadas de la grasa en terapias regenerativas: Actualmente la literatura está repleta con evidencia que el tejido adiposo contiene fácilmente disponible,



abundante, y una expansible fuente de CMA que pueden ser dirigidas hacia muchos linajes diferentes. Un gramo de tejido adiposo produce aproximadamente 5,000 CM, que es 500 veces más que el número de CM aisladas de un gramo de MO, por lo que el tejido adiposo es fácilmente una rica fuente de CMA⁽⁷³⁾.

El tejido adiposo, como la MO, derivan del mesodermo embrionario y contienen una población heterogénea de células estromales; Esta población celular, llamada “*proprocessed lipoaspirates (PLA)*”, que pueden ser aisladas del tejido adiposo en una cantidad significativa y exhibe un crecimiento estable y proliferación en su medio, se pueden diferenciar in vitro en linajes osteogénicos, adipogénico, miogénico y condrogénico cuando son estabilizadas en factores específicos de linaje; en similitud con CMm presenta una serie de marcadores CD, CD29, CD44, CD71, CD90, CD105/SH2, SH3 y CD106, algunos fueron identificados como funcionales en el proceso de hematopoyesis, así como otros para coadyuvar en el proceso de diferenciación hacia otros linajes; estas similitudes, junto con la identificación de CMm en muchos tejidos, hacen posible el concepto de que una población de CM pueda ser aisladas del tejido adiposo humano^(64, 65)

Las células madre del tejido adiposo (ACS; del inglés Adipose Stem Cells) se obtienen del tejido adiposo subcutáneo tras un proceso de lavado, digestión enzimática (colagenasa) y centrifugación que finalmente permiten obtener un *pellet* o sedimento en la zona terminal del tubo que contiene la fracción vascular estromal (SVF). La SVF contiene los diferentes componentes del tejido adiposo excepto la mayoría del volumen de adipocitos y la parte oleosa que se descartan en el sobrenadante, dependiente de la zona de obtención del tejido adiposo, el porcentaje del ASC difiere; tejido adiposo del abdomen 5% y cadera o muslo 1%. Para obtener las ASC, la SVF se coloca en un cultivo en medio estándar y suero bovino fetal (10%), y se selecciona en sucesivos lavados las células adherentes al plástico, purificando la población de ASC de otros tipos celulares presentes en la SVF^(13, 74).

5. Método de obtención de las ACM

El tejido adiposo es obtenido de un proceso de liposucción electivo bajo anestesia local. En este procedimiento, una cánula de punta roma es introducida en el espacio subcutáneo a través de una pequeña incisión (~1cm). La cánula es unida a una suave succión y se mueve a través del compartimiento adiposo, separando mecánicamente el tejido graso. Una solución de salino



y epinefrina vasoconstrictor es perfundida al compartimiento adiposo para minimizar la pérdida sanguínea y contaminación del tejido por células de la sangre periférica. El lipoaspirado crudo (~300cc) es procesado de acuerdo con metodologías de estabilización para obtener la Fracción Vascular Estromal (SVF). Para aislar el SVF, el lipoaspirado es lavado extensivamente con volúmenes iguales de fosfato-tamponado salino (PBS) y las ECM son digeridas a 37°C por 30 minutos con 0.075% de colagenasa. La actividad enzimática es neutralizada con Medio Eagle Dulbecco modificado (DMEDM), contiene 10% FBS y centrifugado a 1200xg por 10 minutos para obtener una gran masa de SVF. La masa es resuspendida en 150 mM de NH₄Cl y encubado a temperatura ambiente por 10 minutos para lisar células rojas contaminantes. El SVF es recolectado por centrifugación, filtrado a través de una malla de nylon de 100µm para remover restos celulares, y encubado durante la noche a 37°C/5%CO₂ en medio de control (DMEM, 10% FBS, 1% solución antibiótico/antimicótico). Continuando con la incubación, los platos son lavados extensivamente con PBS para remover residuos no adheridos a células rojas. Las poblaciones celulares resultantes son nombradas como lipoaspirado procesado (PLA), para distinguirlas de la SVF obtenida del exceso de tejido adiposo. Las células PLA son mantenidas en a 37°C/5%CO₂ en medio de control no inductivo. Las células no requieren FBS específicos para expandirse y diferenciarse ⁽⁷³⁾.

Investigadores han postulado un número de mecanismos no exclusivos a través de los cuales ASC pueden ser usadas para reparar y regenerar tejidos. Primero, ASC sobre una lesión o una patología sobre un tejido puede secretar citosinas y factores de crecimiento que estimulan la recuperación de una forma paracrina. Podría estimular el microambiente en el cual es implantada, estimulando el reclutamiento de células madre endógenas al sitio y promoviendo su diferenciación a lo largo de la línea que lo necesite. Pueden ofrecer antioxidantes químicos, radicales libres scavengers, y proteínas de shock térmico en un sitio de isquemia. Todos estos factores permiten su supervivencia en un microambiente como ayudar en la maduración y diferenciación de las células en los tejidos lesionados ^(73, 74).

Capacidad regenerativa de ASC en terapias osteoarticulares: La introducción de células PLA con medios osteogénicos (OM), conteniendo dexametasona, resultan en la aparición de actividad adipo-proliferativa (AP) y un incremento en la mineralización de la matriz. Distintas fases en la proliferación de PLA, síntesis de matriz, y mineralización puede ser discernida como osteo-inducción de medios PLA. La actividad AP aparece en PLA osteo-inducida y

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



MSC entre 2 y 3 semanas tras la inducción. Mediante RT-PCR se ha demostrado la expresión de varios factores de transcripción que inducen la expresión de genes osteogénicos como OC, CBFA1, AP, ON, OP, BMP-2, c-fos y CNI. Por otro lado las inducciones condrogénicas resultan en una condensación celular a las 12hrs después de la inducción, con identificación de sulfato de proteoglicano sin la matriz. Específicamente, la formación del nódulo de células PLA depende de la presencia de TGFβ1 y puede no ser inducido en medios monocapas, esta inducción se mantiene positiva en presencia de keratan y condroitina-4-sulfato. Se observa la expresión de la isoforma del colágeno tipo II; todas estas interacciones e inducciones llevan a la expresión de genes asociados con condrogénesis y proteínas extracelulares como sox-9 entre otras, así como inducción de proteoglicanos asociados con el tejido conectivo condrogéno, que nos orienta hacía una eficacia en cuanto a un medio apropiado para la diferenciación y por tanto la regeneración osteo-articular ^(13, 74).



Diseño metodológico

Tipo de estudio

El estudio de “Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional” corresponde a un estudio analítico cuasi experimental, el cual se llevó a cabo mediante la valoración de pacientes que fueron sometidos a la terapia celular derivada del tejido adiposo versus pacientes que son tratados con terapia convencional, a quienes se evaluó clínicamente mediante la aplicación de la encuesta KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) para los pacientes con diagnóstico de osteoartritis y el cuestionario VascuQol (Vascular Quality of Life Questionnaire) para los pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular periférica.

Lugar de estudio

El municipio de León es uno de los 13 municipios del departamento de León en el noroccidente de Nicaragua, ubicado a 93 km de la capital, Managua. La población alcanza los 203, 701 habitantes (Proyección poblacional INIDE 2014). El municipio tiene un hospital público ubicado en la zona central, que funciona en carácter de hospital escuela y regional, el hospital Escuela Dr. Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), que atiende a la población urbana y rural.

Período de estudio

El estudio se realizó en el período de enero a agosto del año 2016.

Población a estudio

La población estudiada corresponde a 55 pacientes que asisten a la consulta externa del HEODRA para seguimiento de patología osteoarticular o vascular, se seleccionaron dos grupos de pacientes, el primer grupo corresponde a 25 personas a quienes se les administró células madre, de las cuales 10 tienen diagnóstico de enfermedad vascular periférica (5 con problemas de grandes vasos y 5 con problema de pequeños vasos) y 15 presentan osteoartritis de rodilla. El segundo grupo incluye 30 pacientes que no recibieron la terapia con células madre pero reciben terapia tradicional, de los cuales 15 presentan osteoartritis de rodilla y 15 tienen enfermedad vascular periférica.



Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

Se incluyó en el estudio a pacientes mayores de 18 años, que cumplieron con los criterios diagnósticos para patología vascular (macrovascular o microvascular), o con diagnóstico de osteoartritis de rodilla grado I y II, que recibieron la terapia celular y asisten a la consulta externa del HEODRA para seguimiento de su patología.

Patología vascular

Patología macrovascular:

- Pacientes con isquemia de la extremidad, con presentación clínica de acuerdo a las categorías 2-6 de Rutherford, definida por la Sociedad de Cirujanos Vasculares, o correspondiente a las etapas II, III o IV según la clasificación de Leriche-Fontaine.
- Pacientes con isquemia y ulceración isquémica, con compromiso vascular.
- Pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios diagnósticos: índice tobillo-braquial < 0.5 mmHg, TCpO₂ < 20 mmHg en posición supina y respirando oxígeno 21 % o ulcera sin sanar debido a compromiso arterial local.
- Pacientes con dolor en reposo o al menos una ulcera isquémica de la extremidad confirmado por un cirujano.

Patología microvascular:

- Pacientes con isquemia de la extremidad inferior y ulceración por más de 3 meses.
- Pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios diagnósticos: presión arterial al tobillo > 50 mmHg, presión al dedo 30-100 mmHg, índice tobillo-braquial < 0.9 mmHg o > 1.3 mmHg, TCpO₂ 20-40 mmHg en posición supina y respirando oxígeno 21%.

Exclusión:

Se excluyeron del estudio a pacientes del grupo de terapia con células madre, fallecidos, pacientes que estaban programados para administrar terapia celular pero no se les realizó el procedimiento, pacientes que no pudieron ser evaluados debido a que no se encontró datos personales suficientes para su localización y seguimiento.



Fuente de información

La fuente de información utilizada es de tipo primaria, la obtención de datos de los pacientes seleccionados para el estudio se realizó a través de encuestas validadas internacionalmente. Los fundamentos teóricos se obtuvieron de fuentes secundarias, mediante revisión bibliográfica de artículos científicos, revista médicas, libros de texto, y páginas web como Google académico, bases de datos de HINARI, Pubmed, New England Journal of Medicine, National Institute for Health and Care Excellence, Cochrane, OMS, Elsevier, Scielo.

Aspectos éticos

Se solicitó permiso al director del HEODRA, Dr. Ricardo Cuadra Solórzano, a través de una carta (ver Anexo 1), explicando el tema, los objetivos, beneficios e importancia del estudio, para la obtención de información y acceso a los expedientes clínicos de los pacientes.

Antes de aplicar la encuesta, se les explicó a los participantes el objetivo y la finalidad del estudio. Se indicó al paciente instrucciones para contactar a los responsables del estudio, en caso que tuviese preguntas u observaciones. Se les entregó la hoja de consentimiento informado (ver Anexo 2) el cual fue leído y aprobado por los pacientes. Se asignó a los participantes un código alfanumérico para ingresar la información recolectada en la base de datos. Se pidió número telefónico para poder contactar a los pacientes, a quienes voluntariamente se realizó una evaluación clínica y aplicación del instrumento.

Metodología para la obtención de información

Para la obtención de la información se trabajó con los pacientes a quienes se les administró células madre en el HEODRA, como tratamiento alternativo para la osteoartritis de rodilla y la enfermedad vascular periférica, se contactó a los pacientes con el objetivo de informarles la finalidad del estudio y al mismo tiempo se coordinó fecha para valoración clínica y aplicación del instrumento. El consentimiento informado firmado se obtuvo antes de realizar el asesoramiento clínico y la aplicación del instrumento, se dio una copia firmada al paciente y la otra la conservaron los responsables del estudio.

Se evaluó el estado clínico de los pacientes y se aplicó el instrumento de recolección de datos, en visitas programadas durante el período de estudio establecido. En la evaluación al paciente se realizó una revisión de la historia médica del paciente y revisión de medicamentos, para los

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



pacientes diagnosticados con enfermedad vascular además se categorizó según las clasificaciones Leriche-Fontaine y Rutherford (ver Anexos 3 y 4).

La información se obtuvo mediante la aplicación de encuestas validadas y estandarizadas, se aplicó la encuesta KOOS a los pacientes con diagnóstico de osteoartritis de rodilla y el cuestionario VascuQol a los pacientes con enfermedad vascular periférica, ambos para evaluar la evolución clínica de su patología relacionándola con la terapia recibida (células madre o tratamiento convencional).

La encuesta KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) (ver Anexo 5) es un instrumento de medición resultado del reporte de pacientes, desarrollado por Ewa Roos y co-autores, para evaluar la opinión del paciente sobre su rodilla y problemas asociados a la osteoartritis. El instrumento KOOS evalúa la evolución o consecuencias de la osteoartritis, de lesión primaria y secundaria, tanto a corto como largo plazo, está destinado para evaluar cambios de semana a semana inducidos por el tratamiento (médico, quirúrgico, terapia física, etc.) o más años debido a la lesión primaria o consecuencias de la osteoartritis (postraumática). La encuesta KOOS, contiene 42 ítems y proporciona datos sobre cinco aspectos: síntomas como la rigidez articular, dolor articular, función en actividades diarias, función en deportes y actividades recreativas y calidad de vida.

El cuestionario VascuQol (Vascular Quality of Life Questionnaire) (ver Anexo 6) fue desarrollado en London, en el King's College Hospital, para evaluar pacientes con patología vascular. VascuQol contiene 25 preguntas divididas en cinco ámbitos: dolor, síntomas, actividad, social y emocional. La validez y la confiabilidad de la prueba han sido evaluadas, resultando ser altas.

Procesamiento de información

La información obtenida fue procesada y analizada mediante el software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22. La información obtenida permitió crear una base de datos en este software, para realizar el análisis de las variables a estudio.



Plan de análisis

Los datos se agruparon según las categorías de edad, sexo y origen para describir la distribución de la población, calculando medidas de frecuencia como proporción de sexo, edad y origen, para la edad se calculó las medidas de centro: media, mediana y moda. Las características clínicas de los pacientes se obtuvieron calculando medidas de frecuencia para las diferentes categorías incluidas en las clasificaciones Leriche-Fontaine y Rutherford, utilizadas para la evolución clínica de la enfermedad vascular. Se calculó medidas de frecuencia para describir los diferentes tratamientos farmacológicos empleados como terapia convencional para patología osteoarticular y vascular.

Los ítems del cuestionario KOOS, para evaluar la osteoartritis de rodilla, se agruparon en cinco subescalas: dolor, otra sintomatología, actividades cotidianas, actividades físicas y calidad de vida; a cada ítem se le asignó una puntuación de 0 a 4, siendo 0 el mejor valor y 4 el peor. Se calculó la puntuación media de los ítems individuales de cada subescala, se suman los valores de cada ítem de la subescala correspondiente y se aplica la siguiente fórmula: $[100 - (\text{valor obtenido en la suma de los ítems} * 100) / (4 * \text{la cantidad de ítems de la subescala})]$, lo que se traduce como 100 menos el número obtenido por los ítems en la subescala, multiplicados por 100, dividido por el valor máximo que representa la subcategoría (9 ítems * 4 = 36), quedando como resultado un valor del 0 al 100, siendo 0 el peor valor y 100 el mejor valor esperado en cuanto a eficacia. Para cada subescala se calculó una puntuación normalizada, de 0 a 100, en la cual se estandarizó valores de 70 a 100 para la eficacia y menor de 70 hasta 0 la ineficacia del tratamiento recibido según los grupos de pacientes seleccionados.

Los ítems de la encuesta VascuQol, para evaluar la enfermedad vascular, se agruparon en cinco subescalas que corresponden a: dolor, otra sintomatología, estado emocional, actividades físicas y actividades sociales; a cada ítem se le asignó una puntuación de 0 a 6, siendo 0 el mejor valor y 6 el peor. Se calculó la puntuación media de los ítems individuales de cada subescala, se suman los valores de cada ítem de la subescala correspondiente y se aplica la siguiente fórmula: $[100 - (\text{valor obtenido en la suma de los ítems} * 100) / (6 * \text{la cantidad de ítems de la subescala})]$. Para cada subescala se calculó una puntuación normalizada, de 0 a 100, en la cual se estandarizó valores de 70 a 100 para la eficacia y menor de 70 hasta 0 la ineficacia del tratamiento recibido según los grupos de pacientes seleccionados.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Para evaluar la eficacia de la terapia celular en comparación con la terapia convencional se estandarizó que un tratamiento es eficaz cuando cumple de 4 a 5 subescalas con puntuación de 70 a 100. Se utilizaron pruebas de significancia estadística para la eficacia de la terapia con células madre y para la terapia convencional, usadas en las patologías osteoarticular y vascular, mediante la prueba exacta de Fisher, considerándose significancia estadística un valor de $P < 0.05$.



Operacionalización de variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala de valores</i>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha que ingresa en el período de estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • 23-52 años • 53-60 años • 61-70 años • Mayores de 70 años
Sexo	Condición natural, biológica y fisiológica que distingue a los seres humanos, que define las características genotípicas y fenotípicas que diferencian a las personas.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
Aplicación de células madre	Administración de células madres en el tejido vascular u osteoarticular como tratamiento para una patología degenerativa subyacente.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Terapia convencional	Tratamiento actualmente aceptado y ampliamente usado para enfermedad vascular u osteoartritis de rodilla, con base en los resultados de investigaciones pasadas. Pueden ser vasoprotectores, anticoagulantes orales, AINES o combinaciones de estos para patología vascular. Se han utilizado tratamientos sintomáticos para la osteoartritis como AINES, corticoides, opiáceos.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Osteoartritis	Enfermedad articular degenerativa que afecta al cartílago articular. En la cual la capa superior del cartílago se rompe y desgasta, pudiendo variar la extensión y grosor del mismo.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Enfermedad vascular	Un daño u obstrucción en los vasos sanguíneos periféricos, causando disminución del flujo sanguíneo arterial o venoso, lo que produce hipoxia en la extremidad, traduciéndose en dolor, parestesia y dificultad en la marcha.	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No



Operacionalización de variables

Dolor osteoarticular	Sensación dolorosa en la rodilla en los 7 días previos, a la rotación, torsión, doblar la rodilla, caminar, estar en reposo, bajar escaleras.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguno (0) • Un poco (1) • Moderado (2) • Severo (3) • Extremo (4)
Otra sintomatología osteoarticular	Presencia de hinchazón, rigidez articular, crepitaciones en la rodilla, en los 7 días previos a la aplicación del instrumentos	<ul style="list-style-type: none"> • Nunca (0) • Rara vez (1) • Algunas veces (2) • Frecuentemente (3) • Siempre (4)
Actividades cotidianas	Dificultad que ha sentido en su funcionamiento físico al sentarse o levantarse, estar sentado, ir de compras, caminar, levantarse después de estar sentado, durante los últimos siete días debido a su rodilla afectada	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna (0) • Un poco (1) • Moderada (2) • Severa (3) • Extrema (4)
Actividades físicas dependientes de la rodilla	Funcionamiento físico cuando está haciendo actividades intensas como sentarse en cuclillas, correr, saltar, arrodillarse. De acuerdo al grado de dificultad que ha sentido durante los últimos siete días debido a su rodilla.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna (0) • Un poco (1) • Moderada (2) • Severa (3) • Extrema (4)
Calidad de vida	Como afecta el problema de su rodilla en su vida, de manera que evite actividades cotidianas y físicas, y que este genere preocupación.	<ul style="list-style-type: none"> • De ninguna manera (0) • Un poco (1) • Moderadamente (2) • Seriamente (3) • Totalmente (4)



Operacionalización de variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala de valores</i>
Dolor vascular	Sensación dolorosa en la pierna o pie, que ocasione preocupación e lesión, en las últimas dos semanas.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna vez (0) • Rara vez (1) • Pocas veces (2) • En algún momento (3) • Una buena parte del tiempo (4) • La mayoría del tiempo (5) • Todo el tiempo (6)
Otra sintomatología vascular	Ha percibido frío en los pies, cansancio o debilidad en las piernas, sensación punzante o entumecimiento en piernas o pies, úlceras en piernas o pies.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna vez (0) • Rara vez (1) • Pocas veces (2) • En algún momento (3) • Una buena parte del tiempo (4) • La mayoría del tiempo (5) • Todo el tiempo (6)
Estado emocional	La lesión vascular en piernas o pies provoca preocupación, angustia, culpabilidad por contar con amigos o familiares, sensación de peligro.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna vez (0) • Rara vez (1) • Pocas veces (2) • En algún momento (3) • Una buena parte del tiempo (4) • La mayoría del tiempo (5) • Todo el tiempo (6)
Actividades físicas con repercusión vascular	La lesión vascular en piernas o pies ha causado algún grado de dificultad al ejercitar, reposar, caminar, descansar, subir escaleras, hacer los quehaceres del hogar, ir de compras.	<ul style="list-style-type: none"> • Ninguna vez (0) • Rara vez (1) • Pocas veces (2) • En algún momento (3) • Una buena parte del tiempo (4) • La mayoría del tiempo (5) • Todo el tiempo (6)



Operacionalización de variables

<i>Variable</i>	<i>Definición</i>	<i>Escala de valores</i>
Actividades sociales	La lesión vascular en piernas o pies ha causado algún grado de dificultad al formar parte actividades sociales, al pasar tiempo con amigos o familiares.	<ul style="list-style-type: none"> • Sin limitaciones (0) • Muy levemente limitado (1) • Un poco limitado (2) • Moderadamente limitado (3) • Muy limitado (4) • Extremadamente limitado (5) • Totalmente limitado (6)
Eficacia del tratamiento	Capacidad de alcanzar efectos positivos en sintomatología clínica, calidad de vida, actividades sociales, estado emocional, que se espera tras la aplicación de una terapia para enfermedad vascular periférica u osteoarticular de rodilla.	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz • No eficaz



Resultados

Las edades predominantes de los pacientes a estudio oscilan entre 23-52 años y los mayores de 70 años con 27% respectivamente, se observa una mediana de edad de 60 años y una moda de edad de 58 años (Tabla 1). Estos pacientes son procedentes de 7 lugares, en su gran mayoría de la ciudad de León (82%), seguido de Managua y El Sauce (5% y 4%, respectivamente), el sexo femenino predomina en un 85% de la población estudiada (Tabla 2).

Tabla 1. Edad de los pacientes estudiados que ingresaron al HEODRA en el periodo de enero a agosto de 2016 (n=55)

Variable	Número	Porcentaje (%)
Rangos de edad de los pacientes	23 - 52 años	27
	53 - 60 años	24
	61 - 70 años	22
	Mayores de 70 años	27
	Total	100

Edad	Valor
Mínimo	23
Máximo	92
Mediana	60
Moda	58

En los pacientes estudiados el tratamiento que más se emplea es la terapia convencional en un 55% (Tabla 3). Entre los diferentes tratamientos convencionales que reciben los pacientes, los más utilizados son los AINEs (43%), usados principalmente en pacientes con osteoartritis, y los vasoprotectores flavonoides (37%) usados en pacientes con enfermedad vascular periférica (Tabla 4).



Tabla 2. Características sociodemográficas, sexo y procedencia de los pacientes (n=55)

Variable	Número	Porcentaje (%)
• Sexo		
Hombre	8	15
Mujer	47	85
• Procedencia		
Chinandega	1	2
Chichigalpa	2	3
León	45	82
Managua	3	5
Rivas	1	2
Sauce	2	4
Télica	1	2

Tabla 3. Tratamiento administrado a los pacientes (n=55)

Variable	Número	Porcentaje (%)
Terapia con células madre	25	45
Tratamiento convencional	30	55
Total	55	100.0

Tabla 4. Tratamientos convencionales que reciben los pacientes (n=30)

Tratamiento que emplea el paciente	Número	Porcentaje (%)
Vasoprotector flavonoide	11	37
Anticoagulante oral	2	7
Flavonoide y anticoagulante oral	2	7
AINEs	13	43
AINEs y corticoides inyectados	2	6



Los pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular periférica se clasificaron de acuerdo con la severidad de su sintomatología, según la escala de Leriche-Fontaine la mayoría de los pacientes presentan enfermedad vascular periférica *grado III* (48%), seguida por el grado I (24%) (Tabla 5.) De acuerdo a la clasificación de Rutherford para enfermedad vascular periférica, los pacientes se encontraban principalmente en categoría 4 (36%), la cual refiere presencia de dolor al reposo, seguida por la categoría 1 (24%) que incluye patología vascular con claudicación leve (Tabla 6).

Tabla 5. Clasificación de Leriche-Fontaine para los pacientes con enfermedad vascular periférica (n=25)

Clasificación	Número	Porcentaje (%)
Grado I	6	24
Grado IIa	3	12
Grado IIb	4	16
Grado III	12	48

Tabla 6. Clasificación de Rutherford para los pacientes con enfermedad vascular periférica (n=25)

Clasificación	Número	Porcentaje (%)
Categoría 0, Asintomático	2	8
Categoría 1, Claudicación leve	6	24
Categoría 2, Claudicación moderada	5	20
Categoría 3, Claudicación severa o incapacitante	2	8
Categoría 4, Dolor en reposo	9	36
Categoría 5, Pérdida mínima del tejido	1	4



Los pacientes con enfermedad vascular periférica a quienes se les administró células madre en su mayoría se encontraban en una categoría clínica leve, de acuerdo a la clasificación de Leriche-Fontaine una gran proporción presenta patología vascular grado I (78%), y según la clasificación de Rutherford la mayoría se encuentra en la categoría 1 (67%) que incluye enfermedad vascular con claudicación leve. Los pacientes con patología vascular que reciben tratamiento conservador, presentan un grado clínico más severo, de acuerdo a la clasificación de Leriche-Fontaine la mayoría presentan enfermedad vascular periférica grado III (69%) y según la escala de Rutherford se encuentran principalmente en categoría 4 (50%) en la cual se incluye pacientes con presencia de dolor en reposo (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación clínica de la enfermedad vascular periférica y tratamiento administrado a los pacientes (n=25)

		<i>Clasificación de Leriche-Fontaine (%)</i>			
		Grado I	Grado IIa	Grado IIb	Grado III
Terapia con células madre		78	11	0	11
Tratamiento conservador		0	12	19	69

		<i>Clasificación de Rutherford (%)</i>					
		Categoría 0	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Terapia con células madre		0	67	22	0	11	0
Tratamiento convencional		13	0	19	12	50	6

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



El grupo en estudio estaba formado por 30 pacientes con enfermedad osteoarticular de los cuales se dividieron en dos grupos, el primer grupo corresponde a 15 pacientes (50%), a los cuales se les aplicó terapia de células madre frente a 15 (50%) del segundo grupo manejados con terapias convencionales. Se observó en el primer grupo una mejoría del 91% en cuanto al dolor en contraposición al 9% observado en las terapias convencionales, siendo esta relación significativamente estadística con un valor de $P < 0.05$; así como una mejoría notable en cuanto a otra sintomatología osteoarticular en 89% ($P = 0.005$) (Tabla 8).

Tabla 8. Eficacia del tratamiento aplicado a pacientes con osteoartritis de rodilla en relación a la evolución clínica (n=30)

		<i>Eficacia del tratamiento (%)</i>		P
		No eficaz	Eficaz	
Dolor articular	Terapia convencional	74	9	0.001
	Células madre	26	91	
Otra sintomatología osteoarticular	Terapia convencional	67	11	0.005
	Células madre	33	89	
Actividades cotidianas	Terapia convencional	65	20	0.020
	Células madre	35	80	
Actividades físicas	Terapia convencional	62	41	0.269
	Células madre	38	59	
Calidad de vida	Terapia convencional	53	47	0.715
	Células madre	47	53	

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Los pacientes con enfermedad vascular periférica (n= 25) incluyen dos grupos de pacientes, el primer grupo corresponde a 10 pacientes (45%), a los cuales se les aplicó terapia de células madre frente a 15 pacientes (55%) del segundo grupo quienes reciben tratamientos convencionales. Se observó en el primer grupo, tratado con células madre, una mejoría del 89% en cuanto al dolor de origen vascular, superior al 11% conseguido en el segundo grupo, presentando esta relación una alta significancia estadística (valor de P= 0.000). Así mismo se presenta una mejoría de otra sintomatología vascular en 89%, en los pacientes tratados con células madre el grupo, en relación con el 11% de los pacientes que reciben terapia convencional, relación significativamente estadística con un valor de P < 0.05.

Tabla 9. Eficacia del tratamiento aplicado a pacientes con enfermedad vascular periférica en relación a la evolución clínica (n=25)

		<i>Eficacia del tratamiento (%)</i>		P
		No eficaz	Eficaz	
Dolor de origen vascular	Terapia convencional	87	11	0.000
	Células madre	13	89	
Otra sintomatología vascular	Terapia convencional	87	11	0.000
	Células madre	13	89	
Estado emocional	Terapia convencional	67	43	0.275
	Células madre	33	57	
Actividades físicas	Terapia convencional	82	12	0.001
	Células madre	18	88	
Actividades sociales	Terapia convencional	82	12	0.001
	Células madre	18	88	



Tabla 10. Eficacia del tratamiento aplicado a los pacientes (n=55)

		<i>Eficacia del tratamiento (%)</i>		P
		Eficaz	No eficaz	
Osteoartritis de rodilla	Con células madre	74	9	0.001
	Tratamiento conservador	26	91	
Enfermedad vascular periférica	Con células madre	89	12	0.000
	Tratamiento conservador	11	88	

En cuanto a la eficacia de los tratamientos que recibieron los pacientes con osteoartritis se demostró que el uso de células madre presenta una mayor eficacia, en un 74%, y un 89% en los pacientes con enfermedad vascular periférica, con una notable significancia estadística (P= 0.001 y P= 0.000, respectivamente).



Discusión

La osteoartritis como la insuficiencia vascular periférica son patologías que afectan a las personas de mayor edad, a partir de la quinta década de la vida, trayendo consigo repercusiones en el estilo de vida de los pacientes e infiriendo un alto costo económico debido a la cronicidad y por tanto el extensivo tratamiento sintomatológicos de los que las padecen, producto de las terapias convencionales. La terapia de células madre derivadas del tejido adiposo es una alternativa nueva, con mayores beneficios a corto y largo plazo, resultando más costo efectiva que las terapias convencionales. En éste estudio la media de la edad de los pacientes es de 60 años y el sexo femenino predomina sobre el masculino debido a que en ésta etapa de la vida es donde son más notorias las repercusiones en el desgaste sinovial y articular como las alteraciones vasculares tanto en la colágena y elastina que conforman y en condiciones normales mantienen la estructura y elasticidad vascular, que concuerda con estudios realizados por *Cruz-Sánchez et al* ⁽¹⁴⁾.

En cuanto a la sintomatología hay una notable mejoría de la misma en los pacientes que fueron tratados con terapia de células madre en un 89% tanto en osteoartritis como enfermedad vascular periférica, en comparación con los que recibieron terapias convencionales, esto es producto de la regeneración celular en los tejidos a los que se aplicó la terapia celular, logrando de ésta forma un alivio sintomatológico y una mejoría significativa en la funcionalidad del aparato implicado, esto concuerda con lo que nos plantean *Hermida Gómez, Capland A, Lara-Hernández y Yan J.* en sus respectivos estudios, no obstante se presenta una ligera discordancia en cuanto a alteración en el estado psicológico del paciente en cuanto a insuficiencia vascular periférica y el estudio presentado por *Alfonso-Simón et al.*, esto es producto de una reducida muestra en nuestro estudio y que los pacientes que refirieron poca mejoría en cuanto a temor, preocupación y percepción de mejoría subjetiva, era calificada negativamente debido a que a pesar de la remisión clínica de su sintomatología, seguían presentando miedo a recidivar en una alteración vascular u osteoarticular, por el relativamente, corto lapso que existía en la administración de la terapia ^(12, 13, 16, 18, 19).

Los resultados nos demuestran que sí hay eficacia en el tratamiento con células madre derivadas del tejido adiposo y la remisión clínica de la enfermedad vascular periférica y la osteoartritis en contraposición al tratamiento con terapias convencionales, utilizado rutinariamente, concordante con lo planteado por *Alfonso-Simón, Benítez-Arvizu, Lara-*

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Hernández, Cruz-Sánchez y Socarras-Ferrer en sus respectivos estudios sobre el uso de células madre como terapias en estas patologías, dado a que además de constituir una alternativa fiable para el cuadro clínico también resulta factible de manera costo-efectiva puesto que después de su aplicación a los tejidos afectados y posterior cuidado, no es necesario el uso de otras terapias farmacológicas para evitar una recidiva ^(14, 16, 18) .

Por lo que es necesario mayor apoyo e iniciativa en cuanto a la investigación con células madre, para tratar de seguir demostrando su eficacia en estados de morbilidad vascular y osteoarticular y de esa forma facilitarla a los grupos poblacionales más afectados por estas patologías como un recurso factible y alcanzable por los pacientes que han caído en la cronicidad de las mismas.



Conclusiones

El presente estudio abarcó una población de 55 pacientes con patologías osteoarticular y enfermedad vascular periféricas, de los cuales el 55% reciben terapias convencionales para el seguimiento de su patología, en su mayoría la población era procedente de León, del sexo femenino y la mediana de edad es de 60 años.

De la población total, un 55% de los pacientes presentaban osteoartritis, distribuido equitativamente en dos grupos de 15 pacientes, a un grupo se le aplicó terapia de células madre y el otro que reciben terapias convencionales. El 45% restante, de la población estudiada, presentaban enfermedad vascular periférica, de estos el 55% utilizaban terapias convencionales y en su mayoría presentaron patología vascular en categorías clínicas severas, de acuerdo a la escala de Leriche-Fontaine predominantemente en grado III y categoría 4 según Rutherford.

A lo largo de esta investigación se logró demostrar la eficacia del tratamiento con células madre en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular tanto en la remisión sintomatológica y del dolor en ambas así como en la calidad de vida, mostrándonos que resulta ser eficaz a corto plazo, como tratamiento para enfermedades autodegenerativas crónicas.



Recomendaciones

Al Ministerio de Salud:

- Continuar con las investigaciones sobre células madre, realizando estudios experimentales de ensayo clínico, que incluyan poblaciones controladas y amplias y otras patologías crónicas degenerativas de problema en la Salud Pública.
- Evaluar el costo-beneficio de la terapia con células madre, a largo plazo, en comparación con los tratamientos convencionales, en las patologías crónicas degenerativas, y su incidencia en la morbilidad y evolución clínica de los pacientes.
- Monitorear a los pacientes con patologías crónicas degenerativas y el tratamiento para las mismas, valorando los efectos terapéuticos y el beneficio y tiempo de uso del tratamiento, para gestionar terapéuticas alternativas más beneficiosas en caso de que los tratamientos convencionales no mejoren la calidad de vida del paciente a corto y largo plazo.



Referencias bibliográficas

1. Chun Yang DL, Zhongqiu Wen, Huiying Yang, Meichun Yu, Hui Tao, Rongmei Qu, Yikuan Du, Yong Huang, Ou Sha, Jingxing Dai, Lin Yuan. Transplanted adipose-derived stem cells delay d-galactose-induced aging in rats. *Neural Regeneration Research* 2011(34):8.
2. Tobita M, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells: current findings and future perspectives. *Discov Med.* 2011;11(57):160-70.
3. Lalu MM, McIntyre L, Pugliese C, Fergusson D, Winston BW, Marshall JC, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (SafeCell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One.* 2012;7(10):25.
4. Serna-Cuéllar E, Santamaría-Solís L. Protocolo de extracción y procesamiento de células madre adultas del tejido adiposo abdominal: coordinadas del cirujano plástico en la investigación traslacional. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana.* 2013;39:s44-s50.
5. Tamara HG. Estudio descriptivo de las células madre mesenquimales en la articulación artrósica y su aplicación en terapia celular para reparar cartílago articular humano. Universidad de Coruña. 2010(978-84-649-4960-8):175. Epub Jun 02 2010.
6. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011;9(1):11-5.
7. Cruz-Sánchez PM, Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta CdIA, González Portales Y, López González E, Pérez Mesa DS, et al. Impacto del tratamiento con células madre adultas en la osteoartrosis de la rodilla. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2013;29:272-83.
8. Platas Julia GMI, Mirabet Vicente, Pérez del Caz María Dolores, Gomar Sancho Francisco, Alcaraz María José. Efectos antiinflamatorios del medio acondicionado de células madre de tejido adiposo en condrocitos humanos osteoartríticos. *Sociedad Española de Farmacología : Fundación Teófilo Hernando* 2014. 2014;12(1):4. Epub Marzo 2014.
9. Muñoz Maldonado Gerardo Enrique SDR, Gómez Almaguer David, Guzmán López Santos, Villarreal Pérez Jesús Zacarías, Campos Coy Mario Alberto, Cuéllar Barboza Alfredo B, Arias Valencia Samuel Andrés. Trasplante autólogo de células hematopoyéticas de médula ósea para el tratamiento de isquemia crítica en la



- insuficiencia arterial periférica en el paciente diabético. *Med Univer.* 2008;10(38):7. Epub 2008.
10. Alfonso-Simón A, Feísto-Castex T, Llopiz-Casanova L, Hernández-Ramírez P. Calidad de vida en pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores tratados con células madre adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 2012;28:398-403.
 11. Yan J, Tie G, Xu TY, Cecchini K, Messina LM. Mesenchymal stem cells as a treatment for peripheral arterial disease: current status and potential impact of type II diabetes on their therapeutic efficacy. *Stem Cell Rev.* 2013;9(3):360-72.
 12. Benítez-Arvízua Gamaliel P-LÍ, Vazquez-Camposb René, Sesma-Villalpandob Raimundo Alfonso, Parra-Barrerac Alberto, Gutiérrez-Iglesiasc Gisela. Células troncales mesenquimales autólogas e injerto cutáneo autólogo para tratamiento de una úlcera crónica secundaria a diabetes mellitus tipo 2. *Cirugía y Cirujanos.* 2015;3. Epub July 9 2015.
 13. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001;7(2):211-28.
 14. Písal JMaR. Chapter 17 - The Basic Principles of Stem Cells. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences.* 2014:11. Epub 07/11/2014. *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences.*
 15. Dudas JR, Losee JE, Penascino VM, Smith DM, Cooper GM, Mooney MP, et al. Leporine-Derived Adipose Precursor Cells Exhibit In Vitro Osteogenic Potential. *Journal of Craniofacial Surgery.* 2008;19(2):360-8.
 16. Schachinger V, Assmus B, Britten MB, Honold J, Lehmann R, Teupe C, et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction: final one-year results of the TOPCARE-AMI Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1690-9.
 17. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernandez A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002;106(15):1913-8.
 18. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet.* 2003;361(9351):45-6.



19. Banyard DA, Salibian AA, Widgerow AD, Evans GRD. Implications for human adipose-derived stem cells in plastic surgery. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2015;19(1):21-30.
20. Lara-Hernández R, Lozano-Vilardell P, Cordobés-Gual J. Nuevos tratamientos de la enfermedad arterial periférica oclusiva no revascularizable: angiogenia terapéutica. *Medicina Clínica*. 2008;131(17):665-9.
21. Ling SM, Bartholomew J. Osteoarthritis clinical presentation. Johns Hopkins Arthritis Center on Line, 2002 (Disponible en: <http://hopkins-arthritis.com/edu/acr/acr.html>).
22. Aigner T, Haag J, Martin J, Buckwalter J. 2007. Osteoarthritis: ageing of matrix and cells going for a remedy. *Curr Drug Targets*.;8:325-331
23. Kraan PM van den, Berg WB van den. Osteoarthritis in the context of aging and evolution. Loss of chondrocyte differentiation block during ageing. *Ageing Res Rev*. Jan 2008;5(3)265
24. San Martín H. Calidad de Vida. Concepto, representación, medición, importancia en medicina. *Epidemiología de la vejez*. Madrid-Ed. McGraw Hill Interamericano.1990
25. Solís C, Hernández C, Prada D, Hernández A y Ulloa A. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con osteoartritis. *Revista Cubana de Reumatología*.2013;9(3):153-9
26. Goycochea MV, López VM, Marín MC, et al. Guía clínica para la atención de osteoartrosis de rodilla y cadera. Instituto Mexicano de Seguro Social. Hospital Gabriel Mancera.2003;1(41):99-104
27. Alvarez LA, Casanova MC, Gracia L. Fisiopatología, clasificación y diagnóstico de la osteoartritis de rodillos. *Rev Cubana Ort y Traumatol* 2004;18(1):42-5
28. España Caparrós Gabriel. Enfermedad vascular periférica: Isquemia de miembros inferiores. Hospital Grl UGM-Madrid, España;2010;1;162-66
29. Consenso de enfermedad vascular periférica, sociedad argentina de cardiología, área de consensos y normas. *Rev Arg Card*. Buenos Aires, Argentina.2015;83(3);8-34
30. González TE, Sánchez CS. Enfermedad vascular periférica: Problemas venosos de miembros inferiores. Hospital Grl UGM-Madrid, España;2010;1;174-82
31. Serrano HF, Martín CA. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol Madrid, España*.2007;60(9):69-82



- Bernard A. Biología de las células madre. *Biotecnología Aplicada a la Salud Humana*. 2011;4(52):39-54. Epub 2011.
32. Bethesda. Stem Cells Basics. [World Wide Web site] Stem Cells Information: NIH; 2015 [updated March 5 2015; cited 2015 Friday, September 4, 2015]; March 5 2015:[Available from: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics1.aspx>.
 33. Verfaillie C. Pluripotent stem cells. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2009;16(2):65-9. Epub 2009.
 34. Izpisua JC. Células madre, reprogramación celular y medicina regenerativa: ¿Realidad o ciencia ficción? Universidad Católica San Antonio. 2014:17-62. Epub 2014.
 35. Park IH, Lerou PH, Zhao R, Huo H, Daley GQ. Generation of human-induced pluripotent stem cells. *Nat Protoc*. 2008;3(7):1180-6.
 36. Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):92-7.
 37. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-7.
 38. Watt FM, Hogan BL. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science*. 2000;287(5457):1427-30.
 39. Giraldo JP, Madero JI, Ávila M, López C, Escobar M, Aparicio A, et al. Las células madre. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2003;54:87-96.
 40. Wurmser AE, Gage FH. Stem cells: cell fusion causes confusion: *Nature*. 2002 Apr 4;416(6880):485-7.
 41. Nusse R. Wnts and Hedgehogs: lipid-modified proteins and similarities in signaling mechanisms at the cell surface. *Development*. 2003;130(22):5297-305.
 42. Pennica D, Swanson TA, Welsh JW, Roy MA, Lawrence DA, Lee J, et al. WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(25):14717-22.
 43. Van Den Berg DJ, Sharma AK, Bruno E, Hoffman R. Role of members of the Wnt gene family in human hematopoiesis. *Blood*. 1998;92(9):3189-202.
 44. Staal FJ, Clevers HC. WNT signalling and haematopoiesis: a WNT-WNT situation. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(1):21-30.



45. Takemaru K, Yamaguchi S, Lee YS, Zhang Y, Carthew RW, Moon RT. Chibby, a nuclear beta-catenin-associated antagonist of the Wnt/Wingless pathway. *Nature*. 2003;422(6934):905-9.
46. Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature*. 2003;423(6938):409-14.
47. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science*. 1999;284(5415):770-6.
48. Baron M, Aslam H, Flaszka M, Fostier M, Higgs JE, Mazaleyrat SL, et al. Multiple levels of Notch signal regulation (review). *Mol Membr Biol*. 2002;19(1):27-38.
49. Alejandro Zentella RA. Importancia de los dominios de interacción proteica en la formación de complejos en los sistemas de transducción. *REB*. 2003;22(3):117-29. Epub Sep 2003.
50. Baron M. An overview of the Notch signalling pathway. *Semin Cell Dev Biol*. 2003;14(2):113-9.
51. Haines N, Irvine KD. Glycosylation regulates Notch signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4(10):786-97.
52. Santos L, León-Galván MF, Marino-Marmolejo EN. Vía de señalización Notch y nuevas estrategias para el tratamiento de cáncer. *Salud Pública de México*. 2006;48:155-65.
53. Hooper JE, Scott MP. Communicating with Hedgehogs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):306-17.
54. Ingham PW. Hedgehog signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2012 2012/06//; 4(6).
55. Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(12):903-11.
56. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2004;20:0-.
57. Junying Yu, Thomson JA. Embryonic Stem Cells. National Institutes of Health: NIH; 2010 [updated Thursday, September 16, 2010; cited 2015 Friday, September 4, 2015]; Available from: http://stemcells.nih.gov/info/Regenerative_Medicine/Pages/2006Chapter1.aspx.



58. Amit M, Shariki C, Margulets V, Itskovitz-Eldor J. Feeder layer- and serum-free culture of human embryonic stem cells. *Biol Reprod.* 2004;70(3):837-45.
59. Woo Suk Hwang SIR, Byeong Chun Lee, Sung Keun Kang, Dae Kee Kwon, Sue Kim, Sun Jong Kim, Sun Woo Park, Hee Sun Kwon, Chang Kyu Lee, Jung Bok Lee, Jin Mee Kim, Curie Ahn, Sun Ha Paek, Sang Sik Chang, Jung Jin Koo, Hyun Soo Yoon, Jung Hye Hwang, Youn Young Hwang, Ye Soo Park, Sun Kyung Oh, Hee Sun Kim, Jong Hyuk Park, Shin Yong Moon, Gerald Schatten. Patient-Specific Embryonic Stem Cells Derived from Human SCNT Blastocysts. *Science.* 2005;308(5729):1777-83. Epub May 19 2015.
60. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(12):7634-8.
61. Weigel RJ, Devoto SH, Nevins JR. Adenovirus 12S E1A gene represses differentiation of F9 teratocarcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(24):9878-82.
62. Andrews PW. From teratocarcinomas to embryonic stem cells: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2002 Apr 29;357(1420):405-17. doi:10.1098/rstb.2002.1058.
63. F. Prósper, Verfaillie CM. Células madre adultas. *Anales Sis San Navarra.* 2003;26(3):345-54. Epub Dic 2003.
64. Janes SM, Lowell S, Hutter C. Epidermal stem cells. *J Pathol.* 2002;197(4):479-91.
65. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:339-73.
66. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlstrom H, et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science.* 2000;288(5471):1660-3.
67. Stoltz JF, de Isla N, Li YP, Bensoussan D, Zhang L, Huselstein C, et al. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21th Century. *Stem Cells Int.* 2015;734731(10):2.
68. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Revista Cubana de Medicina.* 2011;50:338-40.
69. Sengenès C, Miranville A, Maumus M, de Barros S, Busse R, Bouloumie A. Chemotaxis and differentiation of human adipose tissue CD34+/CD31- progenitor cells: role of stromal derived factor-1 released by adipose tissue capillary endothelial cells. *Stem Cells.* 2007;25(9):2269-76.



70. Faustini M, Bucco M, Chlapanidas T, Luccioni G, Marazzi M, Tosca MC, et al. Nonexpanded mesenchymal stem cells for regenerative medicine: yield in stromal vascular fraction from adipose tissues. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(6):1515-21.
71. Hiraoka K, Grogan S, Olee T, Lotz M. Mesenchymal progenitor cells in adult human articular cartilage. *Biorheology*. 2006;43(3-4):447-54.
72. Stoltz JF, Huselstein C, Schiavi J, Li YY, Bensoussan D, Decot V, et al. Human stem cells and articular cartilage tissue engineering. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(15):2682-91.
73. Katz Adams, Mericli A. Stem Cells Derived from Fat. In: Anthony Atala RL, James A. Thomson, Robert Nerem, editor. *Principles of Regenerative Medicine*. 2 ed: Academic Press; 2010. p. 365-81.
74. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002;13(12):4279-95



Anexos

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Anexo 1.

Enero del año 2016, León, Nicaragua

Dr. Ricardo Cuadra Solórzano
Especialista en Medicina Interna
Director HEODRA

Estimado doctor:

Reciba un cordial saludo, de parte de Tania Francela Matus Zúniga y Jair Jahaziel Merlo Martínez, ambos estudiantes de VI curso de la carrera de Medicina, con números de carnet 11-02298-0 y 11-01807 respectivamente.

El motivo de la presenta es para que nos brinde la oportunidad de realizar en el HEODRA, nuestra tesis para optar al título de Médico y Cirujano general.

El tema de estudio es “Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el período de enero-agosto 2016”, por lo cual solicitamos su permiso para la obtención de la información de los pacientes a los cuales se les administró células madre derivadas del tejido adiposo en el período 2013-2014 con la colaboración de GID e información de pacientes que acuden a consulta externa para seguimiento de su patología osteoarticular o vascular a quienes se les brinda terapia convencional, así mismo solicitamos permiso para la revisión de los expedientes médicos de dichos pacientes. El estudio tiene la finalidad de aportar nuevos conocimientos a la medicina, en el tema de la terapia celular derivada del tejido adiposo, tanto a estudiantes de medicina como a médicos generales y especialistas.

Esperando una respuesta positiva, nos despedimos deseándole éxito en sus actividades cotidianas.

Br. Tania Francela Matus Zúniga

Br. Jair Jahaziel Merlo Martínez



Anexo 2.

Consentimiento para investigación

Hoja de información para el participante de la investigación

Se entrega una copia de la hoja explicativa al participante. Dos ejemplares de la hoja firmada: una para el participante y una para los responsables de la investigación.

I. Para ser leído por el investigador:

Somos estudiantes de VI curso de la carrera de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León, estamos realizando una investigación sobre la eficacia de la terapia con células madre derivadas del tejido adiposo versus la terapia convencional utilizada en la osteoartritis y la enfermedad vascular.

El estudio investigativo involucra la evolución clínica de los pacientes con osteoartritis y de pacientes con enfermedad vascular tras la terapia de células madre derivadas del tejido adiposo o tras el tratamiento convencional. Queremos saber si el tratamiento con células madre mejora la sintomatología, la función de la persona y la calidad de vida en relación con la enfermedad, en comparación con la terapia convencional. Para esto vamos a investigar a pacientes que asisten a la consulta del HEODRA.

Con esta investigación esperamos brindar conocimientos científicos sobre la terapia celular derivada del tejido adiposo como un tratamiento alternativo y eficaz para la osteoartritis y para la enfermedad vascular, para poder contribuir a que más personas puedan optar a este tratamiento beneficioso y seguro.

Por esa razón, le solicitamos su colaboración. Usted está siendo considerado para la participación del estudio porque tiene diagnóstico de osteoartritis o de enfermedad vascular y se le ha administrado la terapia celular como un nuevo tratamiento alternativo o recibe fármacos o terapias de uso convencional.

Su participación es totalmente voluntaria. En cualquier momento tiene derecho a negarse a continuar y esto no va a resultar en problemas ni para usted ni su familia.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Si participa, le aseguramos que la información obtenida de usted se mantendrá en estricta confidencialidad. Su nombre no aparecerá en ningún informe o publicaciones que puedan resultar de este estudio. Los resultados obtenidos serán manejados con un código alfanumérico, identificador del paciente, que corresponderá a las iniciales de su nombre más la fecha de nacimiento (Ejemplo: CESR220880). Los resultados del estudio serán exclusivamente para el estudio y no como parte de su cuidado regular, no serán incluidos en su expediente médico.

Si usted acepta participar, tendrá que firmar un formulario de consentimiento y luego se evaluará su estado de salud e implicará lo siguiente:

1. Revisión de su historia médica y los medicamentos que esté tomando.
2. Se evaluará su función en las actividades diarias que realiza.
3. Se aplicará un cuestionario con preguntas en relación a los síntomas de su enfermedad, su función en actividades diarias y la calidad de vida en relación a la enfermedad.

Cada entrevista junto con la evaluación clínica toma como máximo una hora de su tiempo. No habrá ningún gasto directo por formar parte en este estudio.

Usted se preguntará si esta investigación implica riesgos:

1. Con la aplicación del cuestionario usted no tiene ningún riesgo físico. Le haremos preguntas de índole personal, guardando su completa confidencialidad.

Usted se preguntará si su participación en la investigación tiene beneficios:

Con su participación usted no puede cambiar la enfermedad básica que posee, sin embargo estaría colaborando para conocer más sobre la evolución clínica que se obtiene tras la aplicación de células madre o tras el tratamiento tradicional. Este conocimiento es de gran utilidad y ayudará a que se obtengan más conocimientos para promover nuevos tratamientos a personas con enfermedades osteoarticulares y vasculares.

Esta investigación durará aproximadamente 7 meses. Se espera realizar una visita de evaluación, durante el período de estudio, sin embargo usted tiene la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



Por otra parte, si usted tiene alguna pregunta o duda en cualquier momento durante esta consulta o posteriormente puede llamarnos en cualquier momento, durante el tiempo en que se realice el estudio. No dude en llamarnos, para asegurarle que podremos atenderle, estaremos disponibles los doctores Jair Merlo y Tania Matus para contestar sus preguntas todos los viernes entre 4 y 8 p.m. a los teléfonos 88993984 (compañía Movistar) y 58021955 (compañía Claro).

Los expedientes de los participantes y documentación relacionada con esta investigación están disponibles con su debida custodia y controles de calidad para ser revisados por un evaluador y cualquier miembro del comité de ética en el momento que se requiera.

Las firmas:

Formar parte en este estudio es su opción. Si usted firma este formulario significa que desea formar parte en esta investigación. Solo firme abajo si usted entiende la información brindada a usted sobre la investigación y decide tomar parte. Asegúrese que cualquier pregunta se ha contestado y que usted entiende la finalidad del estudio.



Hoja de consentimiento para el participante de la investigación

Yo doy por entendido de que me han explicado verbalmente en un lenguaje que yo comprendo, la hoja de información del participante del estudio y que el investigador me ha explicado la naturaleza y los propósitos de este estudio y las posibles molestias que me cause el estudio. Yo he tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta con respecto a los procedimientos y la encuesta, y todas las preguntas que formulé fueron respondidas a mi satisfacción. Yo he considerado cuidadosamente toda la información que se me proporcionó en relación al estudio en su totalidad, por propia voluntad. Soy de mente sana y capaz de tomar esta decisión.

_____ Nombre completo del participante	_____ Edad
_____ Firma del participante	_____ Fecha
_____ Nombre completo del testigo	_____ Edad
_____ Firma del testigo	_____ Fecha
_____ Nombre del investigador	_____ Firma



Anexo 3.

“Clasificación Leriche-Fontaine”

Utiliza criterios para establecer cuatro categorías de severidad de patología macrovascular. El objetivo es determinar el nivel de limitaciones a las actividades diarias del paciente impuestas por la enfermedad vascular periférica.

- Clase I: paciente sin síntomas
- Clase II: calambres al caminar afectando la pierna, se determina por la distancia (número de cuadras) para producir los síntomas. Según como este dolor afecta al estilo de vida, el paciente se clasifica en IIa o IIb.
- Clase III: dolor en reposo. Ocurre con frecuencia en la noche, despertando al paciente. A menudo dejar colgar la extremidad al lado de la cama provoca alivio. El pie a menudo presenta un color rojo profundo o rojo-violáceo.
- Clase IV: la etapa final de isquemia es pérdida de la extremidad, ocasionada por necrosis. Su primera señal es una úlcera no curable o gangrena. Clase IV junto con dolor en reposo representa una extremidad amenazada.

Anexo 4.

“Clasificación Rutherford”

Establece seis categorías de enfermedad vascular periférica basadas en síntomas. Los pacientes con categoría 0-1 no han sido elegidos para aplicación de terapia con células madre derivadas del tejido adiposo.

- Categoría 0: no hay patología vascular
- Categoría 1: asintomático
- Categoría 2: claudicación menor
- Categoría 3: claudicación severa
- Categoría 4: dolor en reposo
- Categoría 5: pérdida menor de tejido
- Categoría 6: pérdida mayor de tejido



Anexo 5.

Encuesta KOOS sobre la rodilla

Código: _____

Fecha actual: _____

Instrucciones

Esta encuesta hace preguntas sobre su rodilla. Esta información nos mantendrá informados de cómo se siente acerca de su rodilla y sobre su capacidad para hacer sus actividades diarias. Responda a cada pregunta haciendo una marca en la casilla apropiada. Marque sólo una casilla por cada pregunta. Si no está seguro(a) de cómo contestar la pregunta, por favor dé la mejor respuesta posible.

Síntomas

Deberá responder a estas preguntas pensando en los síntomas que tuvo en su rodilla durante los últimos siete días.

S1. ¿Tuvo hinchazón en la rodilla?

Nunca Rara vez Algunas veces Frecuentemente Siempre

S2. ¿Sentía fricción o escuchó algún sonido o ruido en su rodilla cuando la movía?

Nunca Rara vez Algunas veces Frecuentemente Siempre

S3. ¿Su rodilla se trababa o quedaba colgada cuando la movía?

Nunca Rara vez Algunas veces Frecuentemente Siempre

S4. ¿Podía enderezar totalmente su rodilla?

Siempre Frecuentemente Algunas veces Rara vez Nunca

S5. ¿Podía doblar totalmente su rodilla?

Siempre Frecuentemente Algunas veces Rara vez Nunca

Rigidez

Las siguientes preguntas son en relación a la intensidad de la rigidez que ha sentido durante los últimos siete días en su rodilla. Rigidez es la sensación de restricción o lentitud que siente cuando mueve la articulación de su rodilla.

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



S6. ¿Qué tan severa fue la rigidez en su rodilla al despertarse en la mañana?

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

S7. En el transcurso del día, ¿qué tan severa ha sido la rigidez en su rodilla al estar sentado(a), recostado(a) o haber descansado?

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

Dolor

¿Cuánto dolor ha sentido en su rodilla en los últimos siete días durante las siguientes actividades?

P1. ¿Con qué frecuencia ha sentido usted dolor en la rodilla?

Nunca Una vez al mes Una vez a la semana A diario Siempre

P2. Torciendo/rotando su rodilla

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P3. Enderezando totalmente su rodilla

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P4. Doblando totalmente su rodilla

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P5. Al caminar en una superficie plana

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P6. Al subir o bajar escaleras

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P7. Por la noche, al estar en la cama

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

P8. Al estar sentado(a) o recostado(a)

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo



P9. Al estar de pie

Ninguno Un poco Moderado Severo Extremo

Funcionamiento en actividades cotidianas

Las siguientes preguntas se refieren a su funcionamiento físico en general o sea, a su habilidad para moverse y tener cuidado de sí mismo(a). Para cada una de las siguientes actividades por favor indique el grado de dificultad que ha sentido en su funcionamiento físico durante los últimos siete días debido a su rodilla afectada.

A1. Al bajar las escaleras

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A2. Al subir las escaleras

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

Para cada una de las siguientes actividades, por favor indique el grado de dificultad que ha sentido en su funcionamiento durante los últimos siete días debido a su rodilla afectada.

A3. Al levantarse después de estar sentado(a)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A4. Al estar de pie

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A5. Al agacharse en cuclillas a recoger un objeto del piso

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A6. Al caminar en una superficie plana

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A7. Al subirse o bajarse de un carro

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A8. Al ir de compras

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



A9. Al ponerse los calcetines o las medias

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A10. Al levantarse de la cama

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A11. Al quitarse los calcetines o las medias

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A12. Al estar recostado(a) en la cama (cuando se voltea y al mantener la posición de la rodilla)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A13. Al entrar o salir del baño (ducha)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A14. Al estar sentado(a)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A15. Al sentarse o levantarse del inodoro (excusado)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

Para cada una de las siguientes actividades, por favor indique el grado de dificultad que ha sentido en su funcionamiento durante los últimos siete días debido a su rodilla afectada.

A16. Trabajo pesado en la casa (moviendo cajas pesadas, fregando el piso, etc.)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

A17. Trabajo liviano en la casa (cocinando, desempolvando, etc.)

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema



Funcionamiento en actividades deportivas y recreación

Las siguientes preguntas se refieren al funcionamiento físico cuando está haciendo actividades intensas. Debería contestar las preguntas pensando en el grado de dificultad que ha sentido durante los últimos siete días debido a su rodilla.

SP1. Sentándose en cuclillas

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

SP2. Corriendo

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

SP3. Saltando

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

SP4. Torciendo/rotando en su rodilla afectada

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

SP5. Arrodillándose

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

Calidad de vida

Q1. ¿Con qué frecuencia está consciente del problema en su rodilla?

Nunca Una vez al mes Una vez a la semana A diario Siempre

Q2. ¿Ha cambiado su estilo de vida para evitar actividades que podrían ser peligrosas para su rodilla?

De ninguna manera Un poco Moderadamente Seriamente Totalmente

Q3. ¿Qué tanto le preocupa la falta de confianza en su rodilla?

De ninguna manera Un poco Moderadamente Seriamente Totalmente

Q4. Generalmente, ¿cuánta dificultad tiene con su rodilla?

Ninguna Un poco Moderada Severa Extrema

Muchas gracias por contestar a todas las preguntas en este cuestionario.



Anexo 6.

Cuestionario de Calidad de Vida Vascular

Instrucciones: Se le harán preguntas de cómo ha sido afectado por la pobre circulación en sus piernas en las últimas dos semanas. Se le preguntaran los síntomas que ha tenido, la forma en que sus actividades han sido afectadas y como se ha sentido. Por favor lea cada respuesta y elija una que aplique mejor a usted. Si está inseguro acerca de cómo responder la pregunta, por favor de la mejor respuesta que pueda.

No hay respuesta correcta ni equivocada.

Por favor responda cada pregunta. Gracias.

1. En las últimas dos semanas He tenido dolor en la pierna (o pie) cuando camino...
 - 1.1. Todo el tiempo 1
 - 1.2. La mayoría del tiempo 2
 - 1.3. Una Buena parte del tiempo 3
 - 1.4. En algún momento 4
 - 1.5. Pocas veces 5
 - 1.6. Rara vez 6
 - 1.7. Ninguna vez 7

2. En las últimas dos semanas He estado preocupado que pueda lesionar mi pierna...
 - 2.1. Todo el tiempo 1
 - 2.2. La mayoría del tiempo 2
 - 2.3. Una buena parte del tiempo 3
 - 2.4. En algún momento 4
 - 2.5. Pocas veces 5
 - 2.6. Rara vez 6
 - 2.7. Ninguna vez 7

3. En las últimas dos semanas frío en los pies me han dado...
 - 3.1. Un muy gran grado de incomodidad y angustia 1
 - 3.2. Un gran grado de incomodidad y angustia 2
 - 3.3. Un buen grado de incomodidad y angustia 3
 - 3.4. Un moderado grado de incomodidad y angustia 4

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



- 3.5. Algo de incomodidad y angustia 5
- 3.6. Muy poca incomodidad y angustias 6
- 3.7. Sin incomodidad ni angustia 7
4. En las últimas dos semanas, a causa de la pobre circulación en mis pies, mis habilidades para ejercitarme o jugar algún deporte ha sido...
- 4.1. Totalmente limitado, no puedo ejercitar del todo 1
- 4.2. Extremadamente limitado 2
- 4.3. Muy limitado 3
- 4.4. Moderadamente limitado 4
- 4.5. Un poco limitado 5
- 4.6. Solo muy levemente limitado 6
- 4.7. Sin limitaciones 7
5. En las últimas dos semanas he sentido mis piernas cansadas o débiles...
- 5.1. Todo el tiempo 1
- 5.2. La mayor parte del tiempo 2
- 5.3. Una buena parte del tiempo 3
- 5.4. En algún momento 4
- 5.5. Pocas veces 5
- 5.6. Raras veces 6
- 5.7. Ninguna vez 7
6. En las últimas dos semanas, por la pobre circulación de mis pies, se me ha impedido pasar tiempo con mis amigos o familiares...
- 6.1. Todo el tiempo 1
- 6.2. La mayor parte del tiempo 2
- 6.3. Una buena parte del tiempo 3
- 6.4. En algún momento 4
- 6.5. Pocas veces 5
- 6.6. Raras veces 6
- 6.7. Ninguna vez 7



7. En las últimas dos semanas he tenido dolor en los pies (o piernas) después de ir a la cama por la noche...
- 7.1. Todo el tiempo 01
 - 7.2. La mayor parte del tiempo 02
 - 7.3. Una buena parte del tiempo 03
 - 7.4. En algún momento 04
 - 7.5. Pocas veces 05
 - 7.6. Raras veces 06
 - 7.7. Ninguna vez 07
8. En las últimas dos semanas he sentido alfileres y agujas o entumecimiento en mis pies (o piernas) que me han causado...
- 8.1. Un muy gran grado de incomodidad y angustia 01
 - 8.2. Un gran grado de incomodidad y angustia 02
 - 8.3. Un buen grado de incomodidad y angustia 03
 - 8.4. Un moderado grado de incomodidad y angustia 04
 - 8.5. Algo de incomodidad y angustia 05
 - 8.6. Muy poca incomodidad y angustias 06
 - 8.7. Sin incomodidad ni angustia 07
9. En las últimas dos semanas la distancia que puedo caminar ha mejorado...
- 9.1. No del todo
(Elija esta si la distancia no ha cambiado o ha disminuido) 01
 - 9.2. Un poco 02
 - 9.3. Algo 03
 - 9.4. Moderadamente 04
 - 9.5. Un buen grado 05
 - 9.6. Un alto grado 06
 - 9.7. Un muy alto grado 07

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



En las últimas dos semanas, por la pobre circulación en mis piernas, mi habilidad para caminar sido...

- 9.8. Totalmente limitado, no puedo caminar del todo 01
- 9.9. Extremadamente limitado 02
- 9.10. Muy limitado 03
- 9.11. Moderadamente limitado 04
- 9.12. Un poco limitado 05
- 9.13. Solo muy levemente limitado 06
- 9.14. Sin limitaciones 07

10. En las últimas dos semanas el no poder salir de casa se ha convertido en una preocupación para mi

- 10.1. En muy gran medida 01
- 10.2. Una gran medida 02
- 10.3. Gran medida 03
- 10.4. Moderadamente 04
- 10.5. De alguna forma 05
- 10.6. Un poco 06
- 10.7. Para nada 07

11. En las últimas dos semanas me ha preocupado a cerca de tener déficit de circulación en mis piernas...

- 11.1. Todo el tiempo 01
- 11.2. La mayor parte del tiempo 02
- 11.3. Una buena parte del tiempo 03
- 11.4. En algún momento 04
- 11.5. Pocas veces 05
- 11.6. Raras veces 06
- 11.7. Ninguna vez 07



12. En las últimas dos semanas he tenido dolor en los pies (o piernas) mientras descanso...

- 12.1. Todo el tiempo 01
- 12.2. La mayor parte del tiempo 02
- 12.3. Una buena parte del tiempo 03
- 12.4. En algún momento 04
- 12.5. Pocas veces 05
- 12.6. Raras veces 06
- 12.7. Ninguna vez 07

13. En las últimas dos semanas, por la pobre circulación en mis piernas, mi habilidad para subir escaleras ha sido...

- 13.1. Totalmente limitado, no puedo subir escaleras del todo 01
- 13.2. Extremadamente limitado 02
- 13.3. Muy limitado 03
- 13.4. Moderadamente limitado 04
- 13.5. Un poco limitado 05
- 13.6. Solo muy levemente limitado 06
- 13.7. Sin limitaciones 07

14. En las últimas dos semanas, por la pobre circulación de mis piernas, **mi habilidad para tomar parte de actividades sociales ha sido...**

- 14.1. Totalmente limitado, no puedo socializar del todo 01
- 14.2. Extremadamente limitado 02
- 14.3. Muy limitado 03
- 14.4. Moderadamente limitado 04
- 14.5. Un poco limitado 05
- 14.6. Solo muy levemente limitado 06
- 14.7. Sin limitaciones 07

15. En las últimas dos semanas, por la pobre circulación de mis piernas, **mi habilidad para hacer los quehaceres del hogar ha sido...**

- 15.1. Totalmente limitado, no puedo hacer deberes del todo 01

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



- 15.2.Extremadamente limitado 02
- 15.3.Muy limitado 03
- 15.4.Moderadamente limitado 04
- 15.5.Un poco limitado 05
- 15.6.Solo muy levemente limitado 06
- 15.7.Sin limitaciones 07

16. En las últimas dos semanas **ulceras en las piernas (o pies) me han causado dolor y preocupación...**

- 16.1.Todo el tiempo 01
- 16.2.La mayor parte del tiempo 02
- 16.3.Una buena parte del tiempo 03
- 16.4.En algún momento 04
- 16.5.Pocas veces 05
- 16.6.Raras veces 06
- 16.7.Ninguna vez 07

17. A causa de la pobre circulación de en mis piernas, **el rango en general de actividades que me hubiera gustado hacer hace dos semanas ha sido...**

- 17.1.Gravemente limitado- muchas actividades sin hacer 01
- 17.2.Muy limitado 02
- 17.3.Moderadamente limitado 03
- 17.4.Levemente limitado 04
- 17.5.Muy levemente limitado 05
- 17.6.Raramente limitado 06
- 17.7.No limitado del todo 07

18. En las últimas dos semanas **la pobre circulación de mis piernas me ha hecho sentir frustrado**

- 18.1.Todo el tiempo 01
- 18.2.La mayor parte del tiempo 02
- 18.3.Una buena parte del tiempo 03

“Eficacia de la terapia con células madre del tejido adiposo versus terapia convencional en pacientes con osteoartritis y enfermedad vascular periférica del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello”



- 18.4. En algún momento 4
- 18.5. Pocas veces 5
- 18.6. Raras veces 6
- 18.7. Ninguna vez 7
19. En las últimas dos semanas **cuando tengo dolor en mis piernas (o pies) me ha dado...**
- 19.1. Un muy gran grado de incomodidad y angustia 1
- 19.2. Un gran grado de incomodidad y angustia 2
- 19.3. Un buen grado de incomodidad y angustia 3
- 19.4. Un moderado grado de incomodidad y angustia 4
- 19.5. Algo de incomodidad y angustia 5
- 19.6. Muy poca incomodidad y angustia 6
- 19.7. Sin incomodidad ni angustia 7
20. En las últimas dos semanas **he sentido culpable por tener que contar con amigos o familiares...**
- 20.1. Todo el tiempo 1
- 20.2. La mayor parte del tiempo 2
- 20.3. Una buena parte del tiempo 3
- 20.4. En algún momento 4
- 20.5. Pocas veces 5
- 20.6. Raras veces 6
- 20.7. Ninguna vez 7
21. En las últimas dos semanas, por la pobre circulación de mis piernas, **mi habilidad para ir de compras o cargar bolsas ha sido...**
- 21.1. Totalmente limitado, no puedo ir de compras del todo 1
- 21.2. Extremadamente limitado 2
- 21.3. Muy limitado 3
- 21.4. Moderadamente limitado 4
- 21.5. Un poco limitado 5
- 21.6. Solo muy levemente limitado 6



- 21.7. Sin limitaciones 7
22. En las últimas dos semanas **me he preocupado que pueda estar en peligro de perder mi pierna o pie**
- 22.1. Todo el tiempo 1
- 22.2. La mayor parte del tiempo 2
- 22.3. Una buena parte del tiempo 3
- 22.4. En algún momento 4
- 22.5. Pocas veces 5
- 22.6. Raras veces 6
- 22.7. Ninguna vez 7
23. En las últimas dos semanas **la distancia que puedo caminar ha sido menos...**
- 23.1. En muy gran medida 1
- 23.2. Una gran medida 2
- 23.3. Gran medida 3
- 23.4. Moderadamente 4
- 23.5. De alguna forma 5
- 23.6. Un poco 6
- 23.7. Para nada- elija, si la distancia no cambia o ha aumentado 7
24. En las últimas dos semanas **me he sentido deprimido sobre el déficit de circulación en mis piernas**
- 24.1. Todo el tiempo 1
- 24.2. La mayor parte del tiempo 2
- 24.3. Una buena parte del tiempo 3
- 24.4. En algún momento 4
- 24.5. Pocas veces 5
- 24.6. Raras veces 6
- 24.7. Ninguna vez 7

Gracias. Esto completa el Cuestionario de Deterioro de la Marcha y Calidad de Vida Vascular