



***Estudio de los Efectos de la Terapia
con Células Madre en la
Regeneración Vascular Post-
Isquemia: Revisión Sistemática***

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor: Anne-Marie Boyson Baquero

Tutor: M^a Lourdes del Río Solá

Institución: Departamento de cirugía

Facultad de Medicina de Valladolid

Índice

1.Resumen.....	3
2.Introducción.....	4
3.Objetivos.....	5
4.Material y métodos.....	6
5.Resultados.....	8
6.Discusión.....	16
7.Conclusión.....	19
8.Bibliografía.....	20
9.Anexo.....	22

1. Resumen

Resumen: La terapia con células madre ha surgido como una estrategia prometedora para la regeneración vascular en pacientes con isquemia al promover la angiogénesis y mejorar la perfusión tisular. En esta revisión sistemática se va a evaluar la eficacia y seguridad del uso de diferentes tipos de células madre en la regeneración vascular post-isquemia.

Métodos: Se ha realizado una lectura comprensiva de bases de datos como Pubmed y Web of Science y se ha utilizado la guía PRISMA 2020 para realizar una revisión sistemática comprensiva y de calidad.

Resultados: Se revisaron un total de ocho estudios que indican que la terapia con células madre es efectiva a la hora de disminuir el dolor, el tamaño de las úlceras y el estadio de Rutherford. También aumenta la TcPO₂, el TWD, el ABPI, la calidad de vida y el MAFS.

Conclusiones: Esta revisión demuestra una creciente base de conocimiento sobre la terapia que respalda la seguridad de su uso y su beneficio clínico a la hora de tratar pacientes con isquemia crítica. También se presenta como buena alternativa ante tratamientos mas agresivos como la amputación. Sin embargo, es necesario realizar ensayos a gran escala que consoliden la evidencia ya disponible.

Palabras clave: isquemia, células madre, isquemia miembro inferior, EAP.

2.Introducción

La isquemia consiste en una patología que afecta a los tejidos que han sufrido una reducción o interrupción del flujo sanguíneo. Esto provoca una carencia de oxígeno y de nutrientes, que si es prolongada va a conducir a un daño tisular que compromete la funcionalidad del órgano afectado.

En el contexto de la angiología y la cirugía vascular, la isquemia es muy prevalente. La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología común y su mal control puede llevar a eventos trombóticos. La EAP se caracteriza por una obstrucción progresiva del flujo sanguíneo predominantemente en extremidades inferiores. La etiología más frecuente es la aterosclerosis, la formación de placas ateromatosas que poco a poco van obstruyendo la luz de la arteria hasta que no permite el paso de sangre. Cuando el flujo de sangre es obstruido se presenta una isquemia crítica de miembros inferiores (ICMI). Esto se caracteriza por la presencia de dolor isquémico, úlceras no cicatrizantes e incluso gangrena. La ICMI implica un alto riesgo de amputación por la muerte tisular. (1)

El tratamiento de la isquemia critica en miembros inferiores suele consistir en una revascularización quirúrgica o endovascular. En caso de fracaso terapéutico o no opción a tratamiento (por contraindicación por comorbilidades o estado funcional) se tendrá que realizar una amputación. En este contexto, la terapia con células madre ha surgido como una alternativa terapéutica prometedora. (2)

Se ha estudiado el uso de diversos tipos de células madre para su uso como terapia ante la isquemia. Entre las más notables están las células madre mesenquimales (MSC), células madre derivadas de sangre periférica y las células madre pluripotenciales. (4)

La terapia con MSC muestra potencial a la hora de contrarrestar la isquemia en miembros inferiores ya que secretan factores pro-angiogénicos (como VEGF, bFGF y MCP-1) que estimulan la proliferación y migración de células endoteliales, promoviendo la formación de nuevos capilares, favoreciendo así la reperusión del tejido y la angiogénesis. (5)

Hay diversos tipos de células madre mesenquimales según su origen tisular. Entre ellos están de médula ósea (BM-MSC), de tejido adiposo (AD-MSC), de gelatina de Wharton (WJ-MSC), de sangre del cordón umbilical (UC-MSC) y de placenta (P-MSC) entre otros. (8)

Las células madre pluripotenciales inducidas (iPSC) presentan una capacidad para estimular la formación de células de músculo liso vascular, células endoteliales y otras células vasculares, favoreciendo así la regeneración vascular y la angiogénesis. También secretan factores paracrinos (VEGF, bFGF...) que modulan el ambiente isquémico y promueven la proliferación de células endoteliales, reducen la inflamación y protegen contra la apoptosis inducida por hipoxia, (7)

También existen células madre obtenidas directamente de la sangre periférica mediante un proceso de movilización con fármacos (como el G-CSF). Este fármaco hace que las células madre salgan de la médula ósea y entren en la circulación. Estás

células son: PBDSC (peripheral blood derived stem cells y PCC (purified peripheral blood derived stem cells). Las PBDSC contienen varios tipos celulares como células hemotopoyéticas y MSC, mientras que las PCC son procesadas para aislar una subpoblación, como células CD34+. Tienen capacidad de estimular la angiogénesis mediante la secreción de VEGF y otros factores proangiogénicos y la capacidad de reparación tisular e inmunomodulación reduciendo la inflamación y liberando factores tróficos.

En los últimos años ha surgido la terapia con células madre como alternativa ante tratamientos más extremos como la amputación. Diversos ensayos clínicos han demostrado que su administración, ya sea intramuscular o intraarterial, puede mejorar los síntomas y también reducir la necesidad de amputar. Sin embargo, los resultados han sido variables por lo que es necesario la realización de más estudios.

Ante esto, haremos una revisión sistemática para sintetizar la bibliografía disponible y evaluar la eficacia y seguridad de esta terapia. Así podremos establecer recomendaciones clínicas y guiar futuras investigaciones.

3. Objetivos

La revisión de la bibliografía disponible sobre el uso de células madre como tratamiento para la isquemia y su eficacia a la hora de promover la angiogénesis y perfusión tisular.

El objetivo, por lo tanto, es resumir el estado actual del conocimiento sobre este campo y ofrecer una perspectiva para que se puedan identificar las oportunidades de avance y los desafíos a la hora de desarrollar terapias con células madre para la regeneración vascular.

Para realizar esta revisión se han formulado tres hipótesis que constituyen los puntos críticos de análisis. Con estas hipótesis se van a abordar los aspectos fundamentales que deben ser explorados a la hora de realizar la revisión.

1. Determinar el impacto clínico de las terapias con células madre en comparación con los tratamientos estándar en términos de desenlaces como supervivencia, calidad de vida y tiempos de recuperación, e identificar en qué subgrupos de pacientes se observa mayor beneficio.
2. Analizar las ventajas e inconvenientes de usar los distintos tipos de células madre, así como los costes y la complejidad de su obtención y expansión in vitro, en función del tipo de célula madre.
3. Examinar el estado actual del tratamiento con células madre para la isquemia y explorar los avances y perspectivas futuras en este campo.

4.Material y Métodos

• Diseño

Este estudio se ha llevado a cabo mediante una revisión sistemática exhaustiva de la bibliografía disponible para seleccionar los artículos más relevantes sobre este tema que nos van a proporcionar una respuesta a nuestras preguntas de investigación. Se ha llevado a cabo en dos bases de datos: Pubmed y Web of Science.

Para su elaboración y para conseguir una revisión de calidad se han seguido las guías PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.

Se han utilizado términos MeSH a la hora de realizar la búsqueda: (ischemia) AND (stem cell therapy) AND (limb ischemia).

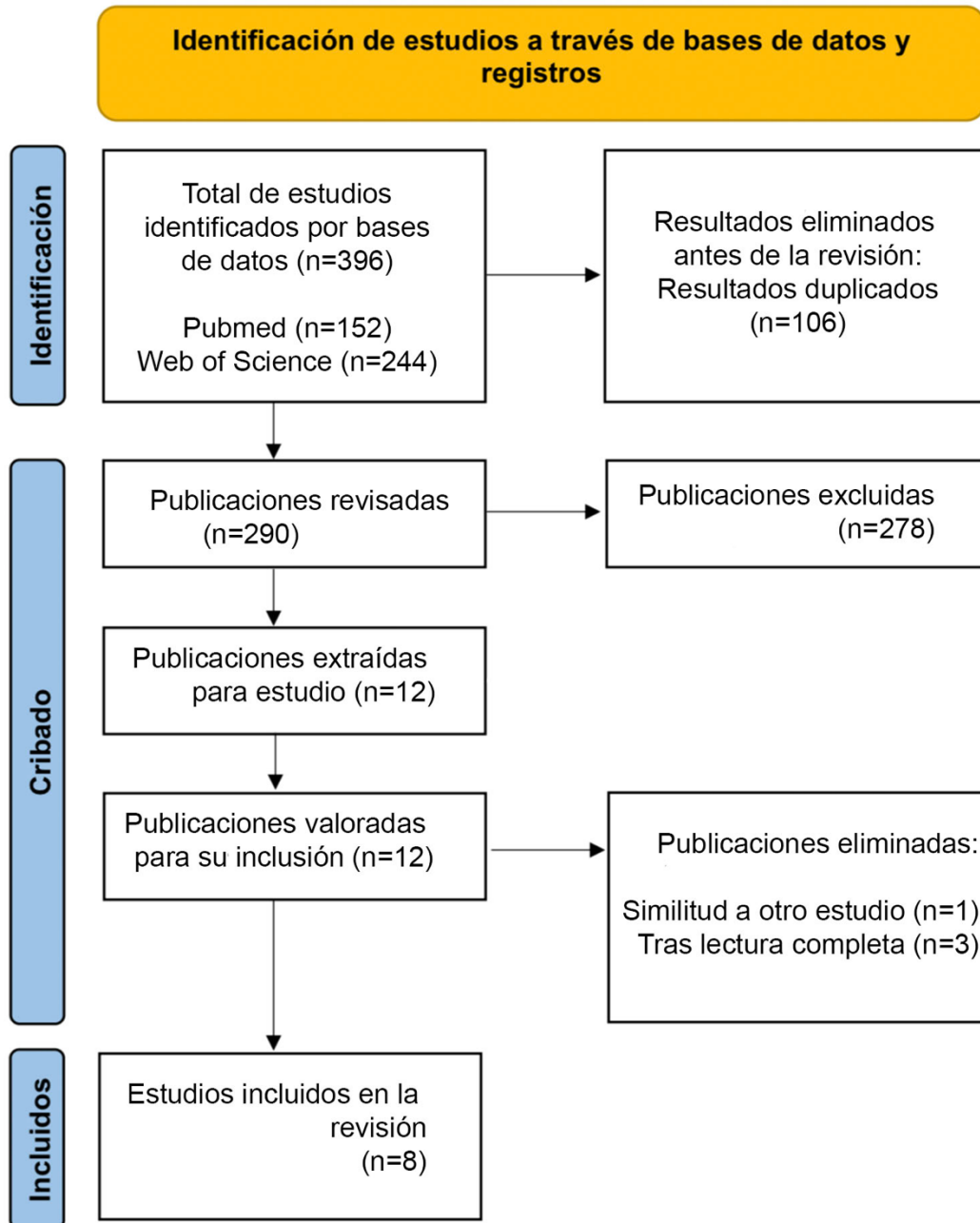
Los términos de exclusión e inclusión han sido los siguientes:

➤ **Criterios de exclusión:**

- Lengua distinta al inglés.
- No acceso a la versión completa.
- Estudios preclínicos.

➤ **Criterios de inclusión:**

- Estudios redactados en inglés.
- Estudios posteriores al 2020.
- Estudios que incluyen las palabras clave de la búsqueda.
- Estudios en los cuales la población diana hayan sufrido un proceso de isquemia relacionado con EAP.
- Estudios que incluyan artículos originales, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios observacionales tipo cohorte y caso /control.
- Estudios en humanos.
- Estudios con un alto nivel de evidencia científica.



5.Resultados

Referencia Del Estudio N° 1	Arango-Rodríguez, M.L., Mateus, L.C., Sossa, C.L. et al. A novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. Stem Cell Res Ther 14, 221 (2023). https://doi.org/10.1186/s13287-023-03427-z
Tipo de estudio	ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes diabéticos con ICLI en estadio avanzado y TcPO₂ (transcutaneous oxygen pressure) menor de 30mmHg.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> n=24 pacientes</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 1 año, con revisiones a los 1, 3, 6 y 12 meses.</p> <p>Evaluación de clasificación de Rutherford, TcPO₂, porcentaje de cerrado de herida, dolor (VAS), distancia de marcha sin dolor, necesidad de revascularización y amputación y calidad de vida.</p>
Control	Placebo: solución salina 1mL (n=10 pacientes)
Intervención	<p>15 inyecciones auto-BM-MNC ($7.197 \times 10^6 \pm 2.984 \times 10^6$ cells/mL) (n = 7 pacientes)</p> <p>15 inyecciones allo-WJ-MSCs (1.333×10^6 cells/mL) (n = 7 pacientes)</p> <p>Inyección en la capa periadventicia arterial por eco-Doppler.</p>
Resultado	No se produjeron eventos adversos. Tras la inyección, ya en el primer mes los pacientes inyectados con auto-MB-MNC y allo - WJ-MSC mostraron clara mejora en las características de evaluación. Al año habían mejorado en todos los aspectos y un 100% de los pacientes inyectados con auto-MB-MNC y allo-WJ-MSC no necesitaron revascularización ni amputación. Por otro lado, un 60% de los pacientes inyectados con placebo requirieron amputación.
Conclusiones	Los resultados indican que auto-MB-MNC y allo-WJ-MSC son seguros y que pueden desencadenar angiogenesis y promover la generación de tejido nuevo. Sin embargo, el estudio muestra que el efecto terapéutico benéfico es mayor y mas rápido a la hora de usar allo-WJ-MSC. Recomiendan realizar más estudios con mayor población para investigar mas en profundidad los efectos terapéuticos de estas terapias.

Referencia Del Estudio Nº 2	Fang, G., Jiang, X., Fang, Y. et al. Autologous peripheral blood-derived stem cells transplantation for treatment of no-option angitis-induced critical limb ischemia: 10-year management experience. Stem Cell Res Ther 11, 458 (2020). https://doi.org/10.1186/s13287-020-01981-4
Tipo de estudio	ECA: ensayo clínico aleatorizado y análisis retrospectivo
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes con NO-AICLI (no option angitis induced critical limb ischemia)</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 160 pacientes</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 10 años. Del 2009 a 2019 con un seguimiento mas intensivo durante el primer año y anual a partir del segundo año.</p>
Control	No
Intervención	<p>A 82 pacientes se le administró unas inyecciones intramusculares bajo anestesia de PCC (células purificadas derivadas de la sangre) de 0,5mL cada una por toda la zona afectada.</p> <p>A 78 pacientes se le realizó lo mismo, pero con inyecciones de PBMNC (células mononucleares no purificadas perifericas)</p>
Resultado	<p>Ambos grupos de pacientes mostraron una clara mejoría al poco tiempo. No hubo eventos adversos críticos, aunque si se registraron 15 efectos adversos incluyendo: fiebre, dolor de espalda, dolor de cabeza y prurito, con recuperación total.</p> <p>Los valores TcPO₂, PFWT (pain free walking time) y calidad de vida mejoraron exponencialmente, manteniéndose a los 5 años tras el ensayo. Un 60% de los pacientes presentaron una curación completa de las lesiones y el MAFS (major amputation free survival) a los 5 años fue de un 94%.</p>
Conclusiones	La inyección intramuscular de PCC y PBMNC autologous podría disminuir exponencialmente las tasas de amputación mayor y mejorar la calidad de vida en pacientes con NO-AICLI, sin existir una clara diferencia terapéutica entre los dos tipos celulares

Referencia Del Estudio Nº 3	Gupta, P.K., Shivashankar, P., Rajkumar, M. et al. Label extension, single-arm, phase III study shows efficacy and safety of stempeucel® in patients with critical limb ischemia due to atherosclerotic peripheral arterial disease. Stem Cell Res Ther 14, 60 (2023). https://doi.org/10.1186/s13287-023-03292-w
Tipo de estudio	ECA fase III
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes con ICMI por EAP, con Rutherford V o VI, ankle-bradial blood pressure (ABPI, índice tobillo-brazo) menor de 0,6 y tener al menos una úlcera.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 24 pacientes.</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 12 meses</p> <p>Evaluación de disminución de dolor (VAS) y tamaño de úlcera, ABPI, TWD (total walking distance), MAFS y calidad de vida</p>
Control	No
Intervención	<p>Administración de 40-60 inyecciones en el músculo gastrocnemio con un volumen de 0,5-1mL dependiendo del peso del paciente.</p> <p>También se administraron inyecciones de 2-3mL en los alrededores de la úlcera.</p>
Resultado	<p>Hubo una clara mejoría en todos los aspectos estudiados. Disminución del dolor a los 12 meses. Un 82% de las úlceras con curación completa y un 14,3% con curación parcial. Aumento estadísticamente significativo de ABPI, TWD y calidad de vida. ($p < 0,0001$)</p> <p>No eventos adversos críticos.</p>
Conclusiones	<p>La terapia células con MSC alogénicas en pacientes con EAP muestra mejoras notables a largo plazo, tanto en la isquemia como en la reducción de la necesidad de amputación. Es una opción viable para el tratamiento de estos pacientes.</p>

Referencia Del Estudio Nº 4	Rica Tanaka, Satoshi Fujimura, Makiko Kado, Taro Fukuta, Kayo Arita, Rie Hirano-Ito, Tomoya Mita, Hirotaka Watada, Yoshiteru Kato, Katsumi Miyauchi, Hiroshi Mizuno, Phase I/IIa Feasibility Trial of Autologous Quality- and Quantity-Cultured Peripheral Blood Mononuclear Cell Therapy for Non-Healing Extremity Ulcers, <i>Stem Cells Translational Medicine</i> , Volume 11, Issue 2, February 2022, Pages 146–158, https://doi.org/10.1093/stcltm/szab018
Tipo de estudio	ECA fase I/IIa
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes con diabetes con úlceras crónicas que no curan y un Rutherford de V o VI.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 9 pacientes.</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 1 año. Estudio de dolor en reposo (VAS), ABPI, TcPO₂, SPP (skin perfusion pressure), MAFS y recurrencia de úlcera al año.</p>
Control	No
Intervención	Se administró bajo anestesia una inyección intramuscular dentro de una circunferencia de 20cm alrededor de la úlcera en hasta 20 sitios de inyección. Las inyecciones tenían una concentración de MNC-QQ 2×10^7 .
Resultado	<p>No hubo eventos adversos críticos. Se produjo el cierre de la lesión en 9 pacientes a los 91,6 días.</p> <p>El SPP y TcPO₂ aumentaron exponencialmente, estadísticamente significativo ($p < 0,0039$)</p> <p>También hubo una disminución del dolor significativa ($p < 0,0078$)</p> <p>Por otro lado, no hubo cambio importante en los valores de ABPI.</p>
Conclusiones	<p>Es un proceso seguro y mínimamente invasivo y que es una terapia efectiva para pacientes con isquemia crítica de las extremidades y con úlceras crónicas que no curan.</p> <p>Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos mas amplios para poder establecer definitivamente la seguridad y eficacia.</p>

Referencia Del Estudio Nº 5	Shirbaghaee, Z., Heidari Keshel, S., Rasouli, M. et al. Report of a phase 1 clinical trial for safety assessment of human placental mesenchymal stem cells therapy in patients with critical limb ischemia (CLI). Stem Cell Res Ther 14, 174 (2023). https://doi.org/10.1186/s13287-023-03390-9
Tipo de estudio	Ensayo clínico fase I
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes con isquemia crítica de extremidades no elegibles para tratamiento quirúrgico o endovascular.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 9 pacientes.</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 1 año</p> <p>Estudio de posibles efectos adversos tras la administración de la terapia. También control de valores como: dolor (VAS), ABPI, TWD, MAFS y calidad de vida.</p>
Control	No
Intervención	<p>Administración bajo anestesia o sedación de inyecciones intramusculares de células madre mesenquimales derivadas de placenta (P-MSC). Se administraron dos dosis, la segunda dos meses tras la primera.</p> <p>Hubo dos grupos: el primero de tres personas recibió una dosis menor (20×10^6) y el segundo de 6 personas que recibieron una dosis mayor de (60×10^6)</p>
Resultado	<p>No hubo eventos adversos críticos ni graves, si alguno de menor importancia como prurito o diarrea.</p> <p>Disminuyeron los niveles de IL-1 e IFN-γ ($p < 0,05$) y el nivel de dolor que referían los pacientes ($p < 0,0001$).</p> <p>Por otro lado, aumentó el TWD ($p < 0,001$) y la calidad de vida ($p < 0,0001$).</p> <p>No hubo cambios en los valores de ABPI.</p> <p>A los 6 meses había un 40% de amputaciones menores en el grupo, aunque se pudieron evitar amputaciones mayores,</p>
Conclusiones	Lo estudiado indica que el tratamiento intramuscular con dosis altas de P-MSC es seguro y bien tolerado. Sin embargo, es necesario llevar a cabo sayos clínicos de mayor tamaño para estudiar los beneficios de esta terapia.

Referencia Del Estudio Nº 6	Liu, H., Pan, T., Liu, Y. et al. The peripheral blood mononuclear cells versus purified CD34 ⁺ cells transplantation in patients with angiitis-induced critical limb ischemia trial: 5-year outcomes and return to work analysis—a randomized single-blinded non-inferiority trial. Stem Cell Res Ther 13, 116 (2022). https://doi.org/10.1186/s13287-022-02804-4
Tipo de estudio	ECA
Características	<u>Población de estudio:</u> Pacientes con AICLI (angitis induced critical limb ischemia) <u>Tamaño muestral:</u> 50 pacientes. <u>Duración seguimiento:</u> 60 pacientes. Evaluación de la eficacia de PCCs frente a PBMNC. El criterio principal de eficacia fueron la amputación mayor y menor. También se evaluaron el ABI, TcPO3, calidad de vida, recurrencia y nuevas lesiones.
Control	No
Intervención	Se dividió aleatoriamente los pacientes en dos grupos. Grupo 1 (n=25): recibió terapia de PCC autólogos. Grupo 2 (n=25): recibió terapia de PBMNC autólogos. Ambos fueron bajo anestesia mediante inyecciones intramusculares de 0,5mL en cada sitio de inyección.
Resultado	Mejoría del dolor, PFWT y TBI consistente durante los 5 años. La TcPO2 solo mostró mejoría a los 6 meses de la inyección. A los 5 años el MAFS fue de 92% en PBMNC y 91,7% en PCC. En total hubo 3 amputaciones mayores y 9 menores. También mejora a los 5 años la clasificación de Rutherford habiendo un 88% de pacientes de PBMNC y un 76% de PCC sin isquemia crítica de extremidades.
Conclusiones	Los efectos a largo plazo de este estudio demuestran una eficacia similar entre los dos tipos celulares. Sin embargo, hay una mayor probabilidad de sobrevivir a los 5 años sin nuevas lesiones con PBMNC (100%) que con PCC (83,3%) Se necesita más evidencia llevando a cabo estudios con mayor cantidad de pacientes.

Referencia Del Estudio Nº7	<p>Zhang, C., Huang, L., Wang, X. et al. Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up. <i>Stem Cell Res Ther</i> 13, 451 (2022). https://doi.org/10.1186/s13287-022-03143-0</p>
Tipo de estudio	ECA fase I
Características	<p><u>Población de estudio</u>: Pacientes con EAP, con diabetes mellitus II y con pie diabético.</p> <p><u>Tamaño muestral</u>: 14 pacientes.</p> <p><u>Duración seguimiento</u>: 3 años.</p> <p>Estudio de la seguridad de terapias con células madre mesenquimales derivadas de cordón umbilical (UC-MSc) y evaluación de su eficacia mediante la medición de: cierre de herida, amputación y supervivencia.</p>
Control	No
Intervención	<p>Se administraron 3 dosis de UC-MSc:</p> <p>1º dosis: "tópica" inyección superficial de 0,5-1mL alrededor de la úlcera.</p> <p>2ª dosis: administración por vía intravenosa en el pie afectado al séptimo día tras primera dosis.</p> <p>3ª dosis: administración por vía intravenosa 28 días tras primera dosis.</p>
Resultado	<p>No hubo eventos adversos críticos, pero si se observaron dos casos de fiebre que resolvieron sin necesidad de tratamiento. Disminuyó el valor de Rutherford ($p < 0,003$) y al mes y medio 14 de las 15 úlceras habían curado al completo, mientras que la restante había cerrado en un 95%.</p> <p>Todos los pacientes sobrevivieron sin amputaciones a los 3 años del estudio.</p> <p>Por otro lado, no hallaron evidencia tomográfica de mejoría en la obstrucción de vasos de las extremidades.</p>
Conclusiones	<p>Los hallazgos confirman la seguridad de la administración tópica e intravenosa de UC-MSc en pacientes con EAP y pie diabético.</p> <p>Síntomas de isquemia crítica de las extremidades fueron aliviados con la curación de úlceras en un mes y medio.</p> <p>Los hallazgos a largo plazo también fueron favorables, sin ninguna amputación.</p> <p>Se deben realizar ensayos clínicos de mayor tamaño para establecer los beneficios y usos clínicos de esta terapia.</p>

Referencia Del Estudio Nº 8	Pawan Kumar Gupta, Santanu Dutta, Sanjay Kala, Muralikrishna Nekkanti, Sanjay C. Desai, Subhendu S. Mahapatra, Anita Dhar, Radhakrishnan Raju, Rajkumar M., Arunanshu Behera, Shivashankar P., N.S. Raviraja, Pachaiyappan Viswanathan, Mithun Chandrashekar, Charan Thej, Prasanth K.V., Jijy Abraham, Hema Boggarapu, K. Udaykumar, Phase IV Postmarketing Surveillance Study Shows Continued Efficacy and Safety of Stempeucel in Patients with Critical Limb Ischemia Due to Buerger's Disease, Stem Cells Translational Medicine, Volume 10, Issue 12, December 2021, Pages 1602–1613, https://doi.org/10.1002/sctm.21-0197
Tipo de estudio	ECA fase IV
Características	<p><u>Población de estudio:</u> Pacientes con traomboangeítis obliterante (TOA) o enfermedad de Buerger e isquemia crítica de extremidades y Rutherford de 5 o 6.</p> <p><u>Tamaño muestral:</u> 50 pacientes.</p> <p><u>Duración seguimiento:</u> 1 año</p> <p>Se evalúan dolor (VAS), ABPI, estado y curación de úlcera y SPP.</p> <p>También los posibles efectos adversos que ocurran tras la administración.</p>
Control	No
Intervención	<p>Administración de 40-60 inyecciones de 0,5-1mL de Stempeucel® en el músculo gastrocnemio de la pierna afectada.</p> <p>Stempeucel®: tratamiento de células madre mesenquimales derivadas de medula ósea alogénicas.</p>
Resultado	<p>Hubo una reducción estadísticamente significativa del dolor a los 12 meses ($p < 0,0001$) y una curación total de las úlceras del 73%. No hubo nuevas úlceras en este periodo.</p> <p>También se observó un aumento de la ABPI y SP estadísticamente significativo ($p < 0,0001$).</p> <p>Tampoco hubo eventos adversos críticos y si que se notificaron leves, pero se determinó que no estaban relacionados con el estudio.</p>
Conclusiones	<p>El uso de Stempeucel® mejora el dolor, curación de úlceras y aumenta ABPI y SPP hasta un año después de administrarse. No provoca efectos adversos tras la administración.</p> <p>Demuestra que la administración intramuscular de Stempeucel® es segura, tolerable y efectiva a la hora de tratar pacientes con ICE por TOA sin opción a tratamiento.</p>

6. Discusión

En los últimos años ha habido un auge en la investigación de terapias con células madre para pacientes que sufren de isquemia crítica de las extremidades por EAP. Se plantea como una alternativa a opciones agresivas como la amputación, cuando no se es candidato a técnicas de revascularización quirúrgica o endovascular. Este interés es debido al potencial angiogénico, regenerativo e inmunomodulador de los distintos tipos de células madre. Con esto se busca promover y mejorar la perfusión tisular y la angiogénesis en casos que previamente solo contaban con la amputación e incluso cuidados paliativos.

Como hemos visto en los ensayos revisados, esta terapia es capaz de reducir el dolor, mejorar la oxigenación tisular y la cicatrización e incluso ayudar a evitar la amputación. Estos resultados son alentadores, sin embargo, la variabilidad entre tipos celulares, protocolos y criterios de inclusión dificultan la comparación directa entre estudios.

Teniendo en cuenta estas cuestiones y la comparación de los estudios llevada a cabo, vamos a responder a las interrogaciones planteadas en los objetivos para combinar los hallazgos de los ocho estudios que se han revisado.

1. ¿Cuál es el impacto clínico de las terapias con células madre en comparación con los tratamientos estándar en términos de desenlaces como supervivencia, calidad de vida y tiempos de recuperación, y en que subgrupos de pacientes se observa mayor beneficio?

Los pacientes incluidos en los estudios revisados eran, por lo general, “no option” es decir, no eran candidatos a técnicas de revascularización quirúrgica o endovascular.

En estos pacientes las tasas combinadas de supervivencia al año y de amputación mayor oscilan entre 30% y 40%. Incluso tras las técnicas de revascularización hay una tasa de entre 8,2%-21,5% de amputación en 6 años y un 14,6% que requieren una segunda revascularización.

Según los estudios revisados, todos presentaban una mejoría en la supervivencia y preservación del miembro, muchos de ellos presentando valores de MAFS de entre 90 y 100%. Es decir, la supervivencia sin amputación mayor era casi de un 100% en estudios de hasta casi 5 años tras la administración de la terapia. Esto, frente a un riesgo de amputación de más del 25% es una mejoría significativa. (11,12,13,16)

También había aumentos estadísticamente significativos en cuanto a la calidad de vida y funcionalidad que referían los pacientes. (11,13,16)

Por otro lado, la velocidad de recuperación era exponencial en los ocho estudios. En todos los estudios, pacientes con úlceras crónicas y dificultad de curación terminaban el año tras la terapia con un cierre total de la herida. Teniendo en cuenta que en un par de los estudios destacaban que algunos pacientes presentaban indicación quirúrgica de amputación y lograron salvar la extremidad es un resultado muy favorable. (14,15,17)

Se observó una mejor evolución clínica en pacientes con Rutherford menor (grado 4 o 5). Este hallazgo sugiere la necesidad de realizar ensayos clínicos adicionales en pacientes con estadios mas avanzados de la escala de Rutherford. Así se podría evaluar con mayor precisión la eficacia terapéutica. (11,12,16)

2. En cuanto al tipo de célula madre ¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes de usar los distintos tipos de células madre y los costes y complejidad de su obtención y expansión in vitro?

En cuanto a las ventajas e inconvenientes de cada tipo de célula madre hay diversos temas que se pueden tratar.

Hemos visto dos tipos de célula en cuanto al lugar de donde se obtienen: autólogas (del propio paciente que las va a recibir) y alogénicas (proviene de otro individuo como donación). Las autólogas proporcionan una mayor seguridad inmunológica al disminuir la probabilidad de rechazo, pero al mismo tiempo, puede dificultarse la extracción debido a la funcionalidad del paciente (edad avanzada, diabetes...) En cambio, las alogénicas conllevan un mínimo riesgo de una respuesta inmunológica y mas necesidad de controles. También permiten la producción de productos estandarizados como el Stempeucel. (18)

Podría surgir un dilema ético si se utilizasen células madre embrionarias, pero en los estudios revisados no hacen uso de ellas. Las células madre adultas (medula ósea, sangre, cordón, placenta...) requieren un consentimiento informado por parte del paciente y del donante.

También podemos enfocar las ventajas e inconvenientes en cuanto a la complejidad de su obtención. Las BM-MNC y PB-MSC tienen un nivel mínimo de manipulación realizándose una centrifuga o aféresis para la separación del tipo celular deseado. Por otra parte, las MSC perinatales (WJ, umbilical, placenta) se procesan mediante un método enzimático para liberar las células y un explante colocándolo en placas de cultivo para que crezcan in vitro. Tienen un alto nivel de manipulación y un periodo de

cultivo mas prolongado. También algunas células requieren procesos de purificación (PCC) que alargan mas el procedimiento.

Así, las terapias de mínima manipulación van a tender a presentar menor coste de producción que las de alta manipulación.

En resumen:

- Las BM-MNC y PB-MSc son fáciles de obtener y presentan un menor coste. Sin embargo, el efecto es dependiente del estado del paciente, por lo que posiblemente no serian la mejor opción en pacientes diabéticos. (12,13,18)
- Las MSc perinatales tienen una potente acción angiogenica e inmunomoduladora, pero requieren un cultivo celular complejo y alargado en el tiempo. (11,15)
- Las PCC (CD34+) al ser purificadas tienen mayor manipulación sin tampoco tener una clara superioridad sobre las PB-MNC. (16)

3. Actualmente, ¿En que punto se encuentra el tratamiento de células madre para la isquemia y que futuro y avances podemos esperar?

El tratamiento de células madre actualmente se encuentra en un estado “intermedio”. Esta en una fase de transición entre la investigación avanzada y la implementación clínica. Todos los estudios revisados confirman la seguridad y viabilidad de distintos tipos celulares y muestran una eficacia al tratar la isquemia. A pesar de ello no hay una aprobación global (aunque si hay un producto aprobado a escala nacional en la india, Stempeucel), ya que persisten algunos interrogantes como la duración del beneficio, la selección de pacientes y el tipo celular. Por ello, aun son necesarios ensayos a gran escala y controlados que consoliden la evidencia ya disponible y se pueda implementar la terapia al uso clínico.

Hay varios ensayos en fase III y IV recién completados o en marcha. El Stempeucel en la india es recién completado y se ha autorizado su uso. (18)

El ensayo SALAMANDER (REX-001) de PB-MNC enriquecidas se trata de dos ensayos de fase III controlados y multicéntricos que se están llevando a cabo en Europa. Se prevé que los resultados finales estén disponibles entre 2025 y 2026 y el objetivo es de ser registrado por la agencia europea del medicamento (EMA) en caso de éxito. (21)

Otro ensayo en fase III multicéntrico y controlado: PACE (PLX-PAD) con objetivo de tiempo libre de amputación o muerte de 12-36 meses. También se esperan los resultados en 2026. (22)

En cuanto a avances y nuevas tecnologías se está investigando el uso de la terapia génica mediante CRISPR/Cas9 para la generación de líneas hipo-inmunogénicas que no estimulan linfocitos T ni células NK. De esta manera se obtendrían progenitores vasculares con la capacidad de formar nuevos capilares y vasos sin provocar un rechazo inmunológico. Esto ya se está probando en ensayos con animales y si pasa a ensayos humanos podría apuntar a la habilidad de saltarse la barrera inmunológica a la hora de usar la terapia con células madre.

7.Conclusión

En base a los estudios incluidos en esta revisión sistemática, el uso de la terapia con células madre muestra resultados muy favorables, especialmente en los últimos años. Esta revisión demuestra una creciente base de conocimiento sobre la terapia que respalda la seguridad de su uso y su beneficio clínico a la hora de tratar pacientes con isquemia crítica. También se presenta como buena alternativa ante tratamientos mas agresivos como la amputación.

Sin embargo, aun son necesarios ensayos a gran escala y controlados que consoliden la evidencia ya disponible y se pueda implementar la terapia al uso clínico.

Bibliografía

1. Cabrera Zamora JL, Durand Paz E, Hernández Seara A, Viña Cisneros H, Jaime Cabrera Z, Puentes Madera IC. Isquemia arterial aguda trombótica de los miembros inferiores. RCACV [Internet]. 20 de enero de 2023 [citado 20 de junio de 2025];24(1)
2. .Nathaly Dayana Morillo Castellano, Pullas Tufiño MF, Mosquera López ED, Villacís Flores NA, Vaca Almendáriz AL, Sánchez Gordón ES. Isquemia crítica de miembros inferiores: diagnóstico y manejo - Revisión bibliográfica . IBEROJHR [Internet]. 31º de maio de 2024 [citado 20º de junho de 2025];4(s):72-81
3. Uccioli, L., Meloni, M., Izzo, V., Giurato, L., Merolla, S., & Gandini, R. (2018). Critical limb ischemia: current challenges and future prospects. *Vascular health and risk management*, 14, 63–74. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S125065>
4. Soria-Juan B, Escacena N, Capilla-González V, Aguilera Y, Llanos L, Tejedo JR, Bedoya FJ, Juan V, De la Cuesta A, Ruiz-Salmerón R, Andreu E, Grochowicz L, Prósper F, Sánchez-Guijo F, Lozano FS, Miralles M, Del Río-Solá L, Castellanos G, Moraleda JM, Sackstein R, García-Arranz M, García-Olmo D, Martín F, Hmadcha A, Soria B; Collaborative Working Group “Noma Project Team”. Cost-Effective, Safe, and Personalized Cell Therapy for Critical Limb Ischemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10:1151. doi: 10.3389/fimmu.2019.01151. Erratum in: *Front Immunol*. 2020 Sep 02;11:2029. doi: 10.3389/fimmu.2020.02029. PMID: 31231366; PMCID: PMC6558400.
5. Chen, J., Shen, Z., Chen, B. et al. Apoptotic vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells increase angiogenesis in a hind limb ischemia model via the NAMPT/SIRT1/FOXO1 axis. *Stem Cell Res Ther* 16, 105 (2025).
6. Arderiu, G., Civit-Urgell, A., & Badimon, L. (2023). Adipose-Derived Stem Cells to Treat Ischemic Diseases: The Case of Peripheral Artery Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16752.
7. Wang, S., Qu, X. & Zhao, R.C. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol* 5, 19 (2012). <https://doi.org/10.1186/1756-8722-5-19>
8. Gao, X., Gao, M., Gorecka, J., Langford, J., Liu, J., Luo, J., Taniguchi, R., Matsubara, Y., Liu, H., Guo, L., Gu, Y., Qyang, Y., & Dardik, A. (2021). Human-Induced Pluripotent Stem-Cell-Derived Smooth Muscle Cells Increase Angiogenesis to Treat Hindlimb Ischemia. *Cells*, 10(4), 792. <https://doi.org/10.3390/cells10040792>
9. Gertz MA. Current status of stem cell mobilization. *Br J Haematol*. 2010 Sep;150(6):647-62. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08313.x. PMID: 20636438.
10. Cagliani J, Grande D, Molmenti EP, Miller EJ, Rilo HLR. Immunomodulation by Mesenchymal Stromal Cells and Their Clinical Applications. *J Stem Cell Regen Biol*. 2017;3(2):10.15436/2471-0598.17.022. doi: 10.15436/2471-0598.17.022. Epub 2017 Apr 10. PMID: 29104965; PMCID: PMC5667922.
11. Arango-Rodríguez, M.L., Mateus, L.C., Sossa, C.L. et al. A novel therapeutic management for diabetes patients with chronic limb-threatening ischemia: comparison of autologous bone marrow mononuclear cells versus allogenic Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* 14, 221 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03427-z>
12. Fang, G., Jiang, X., Fang, Y. et al. Autologous peripheral blood-derived stem cells transplantation for treatment of no-option angitis-induced critical limb ischemia: 10-year management experience. *Stem Cell Res Ther* 11, 458 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01981-4>
13. Gupta, P.K., Shivashankar, P., Rajkumar, M. et al. Label extension, single-arm, phase III study shows efficacy and safety of stempeucel® in patients with critical limb ischemia due to atherosclerotic peripheral arterial disease. *Stem Cell Res Ther* 14, 60 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03292-w>

14. Rica Tanaka, Satoshi Fujimura, Makiko Kado, Taro Fukuta, Kayo Arita, Rie Hirano-Ito, Tomoya Mita, Hirotaka Watada, Yoshiteru Kato, Katsumi Miyauchi, Hiroshi Mizuno, Phase I/IIa Feasibility Trial of Autologous Quality- and Quantity-Cultured Peripheral Blood Mononuclear Cell Therapy for Non-Healing Extremity Ulcers, Stem Cells Translational Medicine, Volume 11, Issue 2, February 2022, Pages 146–158, <https://doi.org/10.1093/stcltm/szab018>
15. Shirbaghaee, Z., Heidari Keshel, S., Rasouli, M. et al. Report of a phase 1 clinical trial for safety assessment of human placental mesenchymal stem cells therapy in patients with critical limb ischemia (CLI). Stem Cell Res Ther 14, 174 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03390-9>
16. Liu, H., Pan, T., Liu, Y. et al. The peripheral blood mononuclear cells versus purified CD34⁺ cells transplantation in patients with angiitis-induced critical limb ischemia trial: 5-year outcomes and return to work analysis—a randomized single-blinded non-inferiority trial. Stem Cell Res Ther 13, 116 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02804-4>
17. Zhang, C., Huang, L., Wang, X. et al. Topical and intravenous administration of human umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with diabetic foot ulcer and peripheral arterial disease: a phase I pilot study with a 3-year follow-up. Stem Cell Res Ther 13, 451 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-03143-0>
18. Pawan Kumar Gupta, Santanu Dutta, Sanjay Kala, Muralikrishna Nekkanti, Sanjay C. Desai, Subhendu S. Mahapatra, Anita Dhar, Radhakrishnan Raju, Rajkumar M., Arunanshu Behera, Shivashankar P., N.S. Raviraja, Pachaiyappan Viswanathan, Mithun Chandrashekar, Charan Thej, Prasanth K.V., Jijy Abraham, Hema Boggarapu, K. Udaykumar, Phase IV Postmarketing Surveillance Study Shows Continued Efficacy and Safety of Stempeucel in Patients with Critical Limb Ischemia Due to Buerger's Disease, Stem Cells Translational Medicine, Volume 10, Issue 12, December 2021, Pages 1602–1613, <https://doi.org/10.1002/sctm.21-0197>
19. PRISMA statement [Internet]. [citado 29 de junio de 2025]. PRISMA 2020 flow diagram. Disponible en: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>
20. Freyd, M. (1923). The graphic rating scale. Journal of educational psychology, 14(2), 83. <https://brookbushinstitute.com/glossary/visual-analogue-scale-vas>
21. The Efficacy and Safety of REX-001 to Treat Ischemic Rest Pain in Subjects With CLI Rutherford Category 4 and DM. NCT03111238. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03111238>
22. Norgren L, Weiss N, Nikol S, Lantis JC, Patel MR, Hinchliffe RJ, Reinecke H, Volk HD, Reinke P, Fadini GP, Ofir R, Rothenstein D, Halevy N, Karagjozov M, Rundback JH. PACE: randomized, controlled, multicentre, multinational, phase III study of PLX-PAD for critical limb ischaemia in patients unsuitable for revascularization: randomized clinical trial. Br J Surg. 2024 Jan 31;111(2):znad437. doi: 10.1093/bjs/znad437. PMID: 38294084; PMCID: PMC10828925.

9. Anexo

Acrónimos:

EAP: Enfermedad arterial periférica

ICMI: Isquemia crítica miembro inferior

ICE: Isquemia crítica de las extremidades.

MSC: Células madre mesenquimales

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

bFGF: Factor de crecimiento de fibroblastos básico

ADSC: Células madre derivadas de tejido adiposo

IPSC: Células madre pluripotenciales inducidas

VAS: Visual analog scale.

TcPO2: Transcutaneous oxygen pressure

Auto-BM-MNC: Células mononucleares de médula ósea autóloga.

Allo-WJ-MSC: Células madre mesenquimales derivadas de Wharton jelly alogénicas.

NO-AICLI: No option angitis induced critical limb ischemia.

PCC: Células purificadas derivadas de la sangre.

PBMNC: Células mononucleares no purificadas derivadas de la sangre.

PFWT: Pain free walking.

TWD: Total walking distance.

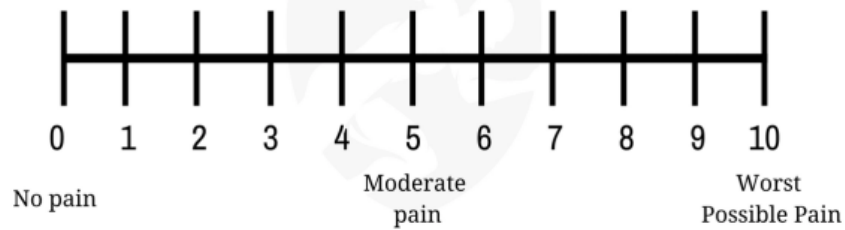
MAFS: Major amputation free survival.

ABPI: Ankle-brachial blood pressure. Índice brazo-tobillo.

SPP: Skin perfusion pressure.

UC-MSC: Umbilical cord mesenchymal stem cells.

Visual Analog Scale (VAS)



Visual analog scale, usada para evaluar el dolor en pacientes.

Categoría	Estadio
0	Asintomático. Detectable por índice tobillo-brazo < 0,9
1	Claudicación intermitente leve que no limita el estilo de vida del paciente
2	Claudicación intermitente moderada que limita parcialmente el estilo de vida del paciente
3	Claudicación grave (limita al paciente)
4	Dolor o parestesias en reposo
5	Pérdida ligera de tejido: úlcera no cicatrizante, gangrena focal con úlcera difusa del pie
6	Pérdida importante de tejido que se extiende por encima del nivel transmetatarsiano, pie irrecuperable

Escala de Rutherford.

Estudio de los Efectos de la Terapia con Células Madre en la Regeneración Vascular Post-Isquemia: Revisión Sistemática

Autor: Anne-Marie Boyson Baquero. Tutora: Dra. M^a Lourdes del Río Solá



INTRODUCCIÓN: La isquemia consiste en una patología que afecta a los tejidos que han sufrido una reducción o interrupción del flujo sanguíneo. Esto provoca una carencia de oxígeno y de nutrientes, que si es prolongada va a conducir a un daño tisular que compromete la funcionalidad del órgano afectado.

RESUMEN: La terapia con células madre ha surgido como una estrategia prometedora para la regeneración vascular en pacientes con isquemia al promover la angiogénesis y mejorar la perfusión tisular. En esta revisión sistemática se va a evaluar la eficacia y seguridad del uso de diferentes tipos de células madre en la regeneración vascular post-isquemia.

OBJETIVOS Se han formulado tres preguntas de investigación que sirven como nuestra hipótesis principal:

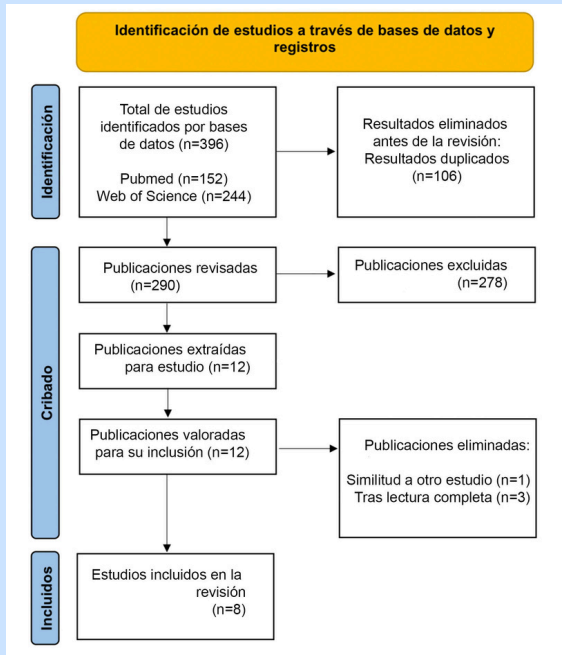
- ¿Cuál es el impacto clínico de las terapias con células madre en comparación con los tratamientos estándar en términos de desenlaces como supervivencia, calidad de vida y tiempos de recuperación?
- En cuanto al tipo de célula madre ¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes de usar los distintos tipos de células madre y los costes y complejidad de su obtención y expansión in vitro?
- Actualmente, ¿En que punto se encuentra el tratamiento de células madre para la isquemia y que futuro y avances podemos esperar?

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se estructuró en base a las recomendaciones PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. Se emplearon las bases de datos Pubmed y Web of Science con la búsqueda de las siguientes palabras clave: (ischemia) AND (stem cell therapy) AND (limb ischemia)



RESULTADOS



Referencia	Tipo de estudio	Muestra	Tipo de célula	Intervención	Resultados
M. Arango-Rodríguez	ECCA	N=24 Diabéticos con ICI	Auto-BM-MNC Allo-WJ-MSC Placebo	Inyección capa periadventicia arterial por eco-doppler.	↑ TcPO2, TWD, ↓ VAS y Rutherford. Cierre 100% úlceras al año. Placebo 60% amputación. Células 100% sin amputación. No EA.
G. Fang	ECA y Análisis Retrospectivo	N=160 NO-AICLI	PCC PB-MNC	Inyecciones intramusculares (IM) 0,5-1mL con anestesia.	↑ TcPO2, TWD y calidad de vida. MAFS a los 5 años 94%. No EA.
P. Gupta	ECA fase III	N=24 ICE por EAP	BM-MSC alógenicas	Inyecciones IM 0,5-1mL con anestesia.	↑ ABPI, TWD y calidad de vida. ↓ VAS. A los 12 meses 82% curación completa y 14,3% curación parcial.
R. Tanaka	ECA fase I/IIa	N=9 Diabéticos con úlceras crónicas	PB-MNC	Inyecciones IM alrededor de úlcera con anestesia.	↑ TcPO2 y SPP. ↓ VAS y Rutherford. Cierre de lesión en 100% pacientes a los 91,6 días. No EA.
Z. Shirbaghaee	ECA fase I	N=9 ICE por EAP	P-MSC	2 dosis. Inyecciones IM en pierna afectada.	↑ ABPI, TWD, calidad de vida ↓ VAS. 100% evitaron amputación mayor y 40% amputación menor.
H. Liu	ECA	N=50 AICLI	PCC PB-MNC	Inyecciones IM 0,5mL con anestesia.	↑ ABPI, TWD. ↓ VAS y Rutherford. MAFS a los 5 años 92%. 88% PB-MNC y 72% PCC sin isquemia crítica tras 5 años. No EA.
C. Zhang	ECA fase I	N=14 Diabéticos con pie diabético.	UC-MSC	3 dosis: Inyección alrededor de úlceras. 2 por vía intravenosa en pie afectado (a los 7 y 28 días)	↓ Rutherford. Al mes y medio cierre completo de 14 de 15 úlceras. Otra 95% de cierre. No EA.
P. Gupta	ECA fase IV	N=50 TAO	Stempeuce® (BM-MSC alógenico)	40-60 inyecciones IM de 0,5-1mL en pierna afectada.	↑ ABPI. ↓ VAS. Curación 73% a los 12 meses. No EA.

Tabla 1: Representación de los resultados tras la revisión de los artículos. ECCA: ensayo clínico controlado aleatorizado. ECA: ensayo clínico aleatorizado. ICI: isquemia crítica miembros inferiores. Auto-BM-MNC: células madre mononucleares derivadas de médula ósea autólogas. Allo-WJ-MSC: células madre mesenquimales alógenicas. PCC: células purificadas derivadas de sangre periférica. PB-MNC: células madre mesenquimales derivadas de sangre periférica. UC-MSC: células madre mesenquimales derivadas de cordones umbilicales. TWD: total walking distance. VAS: visual analog scale. MAFS: major amputation free survival. ABPI: ankle-brachial pressure index. SPP: skin perfusion pressure. NO-AICLI: no option angitis induced critical limb ischemia. ICE: isquemia crítica de las extremidades. EA: efectos adversos.

DISCUSIÓN

Resultados favorables en los 8 estudios

- Mejoría en la supervivencia sin amputación.
- Aumento de la calidad de vida y disminución del dolor.
- Curación y cierre de heridas al año de administración de tto.
- Evaluar el tipo celular a usar según eficacia, aspecto ético y coste de producción
- La terapia se encuentra en estado “intermedio”
- Necesarios ensayos a gran escala.
- Alto potencial futuro con el desarrollo de terapia génica (CRISPR)

CONCLUSIÓN

- Terapia con células madre para tratamiento de isquemia es efectiva
- Buena alternativa a la amputación
- Necesario ensayos a gran escala para consolidar la evidencia y poder aplicarlo a la clínica

BIBLIOGRAFÍA

