

Distancia de claudicación e índice tobillo-brazo en pacientes con insuficiencia arterial tratados con células madre

Claudication distance and ankle-arm index in patients with arterial insufficiency treated with stem cells

Yanisbel Ortiz Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3910-7484>

Ernesto Rodríguez Casas² <https://orcid.org/0000-0001-8891-172X>

¹Hospital Militar Central “Dr Carlos Juan Finlay”. La Habana, Cuba.

²Instituto de Cardiología y Cirugía cardiovascular (ICCCV). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yanisbel.ortiz@cigb.edu.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad arterial periférica de miembros inferiores constituye un problema de salud por ser responsable de más del 40 % de las amputaciones no traumáticas en diabéticos y no diabético. Las células madre pudieran contribuir positivamente a su tratamiento, al participar en el proceso angiogénico.

Objetivo: Describir la distancia de claudicación y el índice de presiones tobillo-brazo en pacientes con insuficiencia arterial tratados con células madre.

Métodos: Se realizó un estudio *cuasi* experimental, prospectivo y analítico en 36 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia arterial, atendidos en el servicio de Angiología del Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. Los pacientes fueron tratados con células mononucleares autólogas obtenidas de sangre periférica, aplicadas por vía intramuscular. Las variables estudiadas resultaron: edad, sexo, factores de riesgo, patrón oclusivo, distancia de claudicación e índice de presiones tobillo-brazo.

Resultados: Predominaron el sexo masculino (63,9 %), el grupo de edades de 65 y más años (44,4 %), y el color de piel blanco (61,1 %). Los factores de riesgo más

frecuentes fueron el tabaquismo (72,2 %) y la hipertensión arterial (69,4 %). En el 77,7 % desapareció el dolor a la marcha ($p < 0,01$). La distancia de claudicación aumentó ($p < 0$) al concluir el sexto mes ($397,2 \pm 118,8$ metros: IC 95 %: 357; 437,4). Hubo un incremento altamente significativo ($p < 0$) del índice de presiones tobillo-brazo de la arteria pedia.

Conclusiones: Las células mononucleares autólogas resultan eficaces en el tratamiento de la insuficiencia arterial, por eliminar el dolor ante el ejercicio, aumentar la distancia a la marcha y elevar los índices de presiones tobillo-brazo.

Palabras clave: insuficiencia arterial; células mononucleares autólogas; claudicación intermitente; índice de presiones tobillo-brazo.

ABSTRACT

Introduction: Lower limb's peripheral artery disease is a health problem as being the cause of more than 40% of non-traumatic amputations in diabetic and non-diabetic patients. Stem cells could contribute positively to their treatment by participating in the angiogenic process.

Objective: Describe claudication distance and ankle-arm's pressure index in patients with arterial insufficiency treated with stem cells.

Methods: A quasi-experimental, prospective and analytical study was carried out in 36 patients diagnosed with arterial insufficiency, attended in the Angiology service of "Dr. Carlos J. Finlay" Central Military Hospital. Patients were treated with autologous mononuclear cells obtained from peripheral blood, and they were used intramuscularly. The studied variables were: age, sex, risk factors, occlusive pattern, claudication distance and ankle-arm's pressure index.

Results: Male sex (63.9%), age group of 65 years and older (44.4%), and white skin (61.1%) predominated. The most common risk factors were: smoking habit (72.2%), and high blood pressure (69.4%). In 77.7% of the cases, the pain while walking disappeared ($p < 0.01$). The claudication distance increased ($p < 0$) at the end of the sixth month (397.2 ± 118.8 meters: IC 95 %: 357; 437.4). There was a highly significant increase ($p < 0$) of the ankle-arm's pressure index of the dorsalis pedis artery.

Conclusions: Autologous mononuclear cells are effective in treating arterial insufficiency as they eliminate pain during exercise, increase distance while walking, and increase ankle-arm's pressure rates.

Keywords: Arterial insufficiency; autologous mononuclear cells; intermittent claudication; ankle-arm's pressure index.

Recibido: 09/03/2020

Aceptado: 10/10/2020

Introducción

La insuficiencia arterial crónica resulta de la disminución lenta y progresiva del flujo sanguíneo y, por tanto, del aporte de oxígeno a los grupos musculares de los miembros inferiores durante el ejercicio. Se estratifica clínicamente según la clasificación de Leriche-Fontaine, que agrupa a los pacientes en cuatro estadios.^(1,2)

La claudicación intermitente constituye el primer síntoma, definido como un dolor muscular constrictivo en la extremidad, que aparece con la deambulaci3n y obliga al enfermo a detenerse, cede con el reposo y reaparece al continuar la marcha.^(1,2,3)

La incidencia de esta enfermedad oscila entre 15 y 20 casos por 100 000 habitantes al a3o, para la claudicaci3n intermitente; entre 40 y 50 por 100 000 habitantes al a3o, para la isquemia cr3tica; y entre 20 y 30 por 100 000 habitantes al a3o, para la isquemia aguda. En general, a los cinco a3os de evoluci3n, el 5 % de los pacientes con enfermedad arterial perif3rica (EAP) sintomática desarrollarán una isquemia cr3tica, y entre el 1 % y 4 % requerirán la amputaci3n del miembro afectado.^(1,2,3,4) La supervivencia, en igual tiempo, no es mejor que tras la cirugía del c3ncer de mama o de colon, lo que subraya la enorme importancia de la patología arterial perif3rica como problema de salud.⁽⁵⁾

En general, todas las patologías vasculares se consideran un problema de salud por su alta prevalencia e incidencia y por resultar causa importante de discapacidad debido a la p3rdida no traumática de los miembros inferiores.^(5,6)

En los últimos a3os, las investigaciones con células troncales o células madre ha llamado la atenci3n de la comunidad científica por diversas razones. Las células madre hematopoyéticas o autólogas tienen la capacidad de contribuir a la angiogénesis y la vasculogénesis. Puede decirse que su uso dio lugar a un nuevo

tipo de tratamiento catalogado como “terapia celular regenerativa”. En Cuba se empleó por vez primera hace más de 16 años, con el primer implante de células madre adultas autólogas procedentes de la médula ósea por vía intramuscular en un paciente con isquemia crítica de un miembro inferior, el cual evolucionó muy favorablemente, por lo que se logró evitar la amputación del miembro inferior afectado. Aún se sigue utilizando.^(6,7)

En el Hospital Militar Central “Dr. Carlos J Finlay” no existía antecedentes de este tipo de trabajo. Sin embargo, en la población del área de salud que atiende hay una alta prevalencia de esta enfermedad. Por tal motivo, esta investigación tuvo el objetivo de describir la distancia de claudicación y el índice de presiones tobillo-brazo en pacientes con insuficiencia arterial tratados con células madre.

Métodos

Se realizó un estudio *cuasi* experimental, prospectivo y analítico en 36 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia arterial crónica en estadio IIb de la clasificación de la Fontaine,⁽⁸⁾ ingresados o ambulatorios, atendidos en el servicio de Angiología del Hospital Militar Central “Dr. Carlos J Finlay”. El período de estudio osciló entre 2018 y 2019.

Para seleccionar a los pacientes se realizó un interrogatorio en busca de enfermedades asociadas que contraindicaran el tratamiento con células madre y de otros síntomas vasculares que implicaran un seguimiento evolutivo. También se hizo un examen físico vascular en las extremidades inferiores, se indicaron estudios hematológicos (hemoglobina, hematocrito, leucograma con diferencial, plaquetas, eritrosedimentación, glicemia, creatinina, lipidograma y coagulograma completo) y hemodinámicos con la medición de los índices de presiones tobillo-brazo (ITB).^(9,10) Se excluyeron a aquellos con enfermedades malignas activas o antecedentes de estas en los últimos cinco años, enfermedad hematológica que impidiera la estimulación medular y enfermedades crónicas descompensadas que obstaculizaran la obtención del concentrado de células madre; y a personas diabéticas con descontrol de su enfermedad.

También se excluyeron temporalmente los pacientes con cifras de hemoglobina inferior a 10 g/L, así como por descompensación metabólica hasta obtener su corrección. Estos se incluyeron nuevamente en el estudio después de su control.

La extracción de la sangre para la movilización y obtención de las células madre se realizó por el personal calificado del Banco de Sangre del Hospital Militar Central “Dr. Carlos J Finlay”, a partir del método descrito por *Cortina* y otros.⁽¹¹⁾

Previa coordinación y evaluación hematológica por el servicio de Hematología del hospital, los pacientes seleccionados fueron ingresando al estudio en orden consecutivo, según el momento de inclusión, y se les designó la fecha de estimulación y obtención de las células mononucleares autólogas de su sangre periférica, las cuales se les implantaron por vía intramuscular.

Una vez concluido el tratamiento, los pacientes tuvieron seguimiento durante seis meses. A la semana se les realizó una evaluación clínica y al mes se observaron la sintomatología y la distancia de claudicación; a los tres y seis meses se verificó la sintomatología y la distancia de claudicación, y se les indicó estudio hemodinámico y de química sanguínea, según el criterio médico.

No se utilizó un grupo control, pues los pacientes fueron contrastados con ellos mismos, lo cual no disminuía la validez interna de la investigación, porque la magnitud del efecto logrado al aplicar el procedimiento era evidente.

Se consideró un efecto positivo del autotrasplante de las células mononucleares autólogas cuando hubo una mejoría de los síntomas clínicos durante los cinco períodos evaluativos (antes del tratamiento, en la primera semana, al mes, y a los tres y seis meses); por ejemplo: incremento al menos de 100 metros en la distancia a la marcha, ausencia o disminución del dolor y cambio en el estatus de la enfermedad según el valor del ITB en alguna de las arterias estudiadas (severa a moderada o leve, o moderada a leve).

Las variables estudiadas resultaron: la edad, el sexo, los pulsos arteriales (pedio, tibial posterior y poplíteo), el patrón oclusivo de los miembros inferiores (fémoro-poplíteo y/o distal), la distancia de claudicación, la presencia o no de dolor, los valores del ITB y los factores de riesgo ateroscleróticos [tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), cardiopatía isquémica, Diabetes Mellitus (DM) e hiperlipemia].

Se llenó una base de datos con los resultados de todas las variables en una planilla Excel (Microsoft Excel. Versión XP), las que se procesaron estadísticamente con la ayuda del Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) versión 19.0.

Se utilizó la media como medida de resumen para las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Como medida de dispersión se utilizaron la desviación estandar, el error típico de la media y el intervalo de confianza (IC 95 %).

Se utilizaron los siguientes estadígrafos: el test chi cuadrado de Pearson para el contraste de hipótesis nula de homogeneidad entre los distintos puntos de corte, el test t para variables relacionadas, y el test de Mann Whitney, K Wallis y ANOVA para variables independientes. Se realizaron cálculos de correlación binomial entre la distancia de claudicación y los parámetros hemodinámicos. Para evaluar la magnitud de los cambios se calculó el índice de variación porcentual, entre el inicio y el final del tratamiento.

Se trabajó con un nivel de confiabilidad del 95 % ($\alpha = 0,05$).

El estudio se hizo de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki,⁽¹²⁾ aprobado por el comité científico y el de ética del centro. Todos los pacientes suministraron por escrito su consentimiento para la participación en el estudio.

Resultados

Se encontró un predominio del sexo masculino, del grupo de edades de 65 y más años, del color de piel blanco y del patrón oclusivo fémoro-poplíteo. Los factores de riesgo más frecuentes fueron el tabaquismo y la hipertensión arterial (Tabla 1).

Tabla 1 - Características generales de la muestra

Variables		n	%
Sexo	Femenino	13	36,1
	Masculino	23	63,9
Grupo de edades (años)	45-54	12	33,3
	55-64	8	22,2
	65 y más	16	44,4
Color de la piel	Blanca	22	61,1
	Negra	14	38,9
Patrón oclusivo	Femoro-poplíteo y distal	26	72,2
	Distal solo	10	27,8

Tipo de factores de riesgo presente	Tabaquismo	26	72,2
	Hipertensión arterial	25	69,4
	Cardiopatía isquémica	14	38,9
	Diabetes Mellitus	7	19,4
	Hiperlipemia	4	11,1

Nota: El porcentaje se calculó sobre el total de la muestra (n = 36).

Se constató una tendencia ascendente de la distancia de claudicación durante los tres meses evaluativos. Al comparar los resultados de antes y seis meses después del tratamiento se observó un incremento de 260 metros (antes: 137,2 metros vs. después: 397,2 metros), que fue altamente significativo ($p = 0$) (Tabla 2).

Tabla 2 - Distancia de la marcha para la claudicación antes y después del implante de las células madre

Tiempo	n	Distancia (metros) Media \pm ETM	IC 95 % (LI; LS)
Inicio	36	137,2 \pm 7,5	121,9; 152,5
Tres meses	36	300 \pm 15*	269,5; 330,5
Seis meses	36	397,2 \pm 19,8**	357; 437,5

Leyenda: ETM = error típico de la media, IC = intervalo de distancia, LI = límite inferior, LS = límite superior, p = nivel de significación estadística. Test de Fischer para la comparación de los resultados. (*): tres meses vs. inicio, $p = 0$; (**): seis meses vs. inicio, $p = 0,000$.

Se observó que a medida que transcurría el tiempo de tratamiento aumentaban las proporciones de pacientes que no referían dolor a la marcha. Los pacientes del sexo masculino, en contraste con los del femenino, mostraron los mejores resultados. Aunque hubo asociación significativa del sexo con la ausencia del dolor, en ambos casos fue altamente significativa para el sexo masculino (hombres: $X^2 = 44,1$; $p = 0$ vs. mujeres: $X^2 = 5,9$; $p = 0,015$) (Tabla 3).

Tabla 3 - La incidencia y la dinámica de la evolución del dolor en el tiempo de duración del tratamiento con células madre, según sexo

Sexo	Dolor	Tiempo de evolución del tratamiento (meses)			Chi cuadrado	Nivel de significación <i>p</i>
		Inicio	Tres	Seis		
Femenino (n = 13)	Sí	11	6	4	11,7	0,019
	No	2	7	9		
Ausencia del dolor (%)	-	15,4	53,8	69,2*	5,9	0,015
Masculino (n = 23)	Sí	23	6	4	44,1	0
	No	0	17	19		
Ausencia del dolor (%)	-	100	73,9	82,6**	29,9	0

Legenda: (*): sexo masculino seis meses vs. inicio, $\chi^2 = 44,1$; $p = 0$ (**): sexo femenino seis meses vs. inicio, $\chi^2 = 5,9$; $p = 0,015$.

Al contrastar los resultados del ITB antes y después del tratamiento, se observó que el pulso pedio y el pulso tibial modificaron su clasificación de compromiso vascular de moderado a ligero para ambos miembros inferiores; sin embargo, el pulso poplíteo, con compromiso vascular ligero, mantuvo la misma clasificación, pero con valores de ITB muy próximos a la normalidad (Tabla 4).

Tabla 4 - Valores de los índices de presiones tobillo-brazo, según momento evolutivo del tratamiento y tipo de arteria estudiada en el miembro inferior

Arterias		Duración del tratamiento		
		Inicio media ± DS	Tres meses media ± DS	Seis meses media ± DS
Pedio	Derecha	0,48 ± 0,18	0,59 ± 0,16	0,67 ± 0,17*
	Izquierda	0,48 ± 0,22	0,58 ± 0,15	0,69 ± 0,11*
Tibial	Derecha	0,54 ± 0,19	0,63 ± 0,17	0,69 ± 0,16*
	Izquierda	0,56 ± 0,21	0,65 ± 0,14	0,74 ± 0,14*

Poplítea	Derecha	0,80 ± 0,20	0,84 ± 0,18	0,88 ± 0,19
	Izquierda	0,80 ± 0,16	0,83 ± 0,11	0,86 ± 0,12

Legenda: DS = desviación estándar, p = nivel de significación estadística. Test de Fischer para la comparación de los resultados. (*): inicio vs. seis meses, $p = 0$.

Se encontró una correlación altamente significativa ($p = 0,001$) entre los valores de la distancia de claudicación y los del ITB (Fig.).

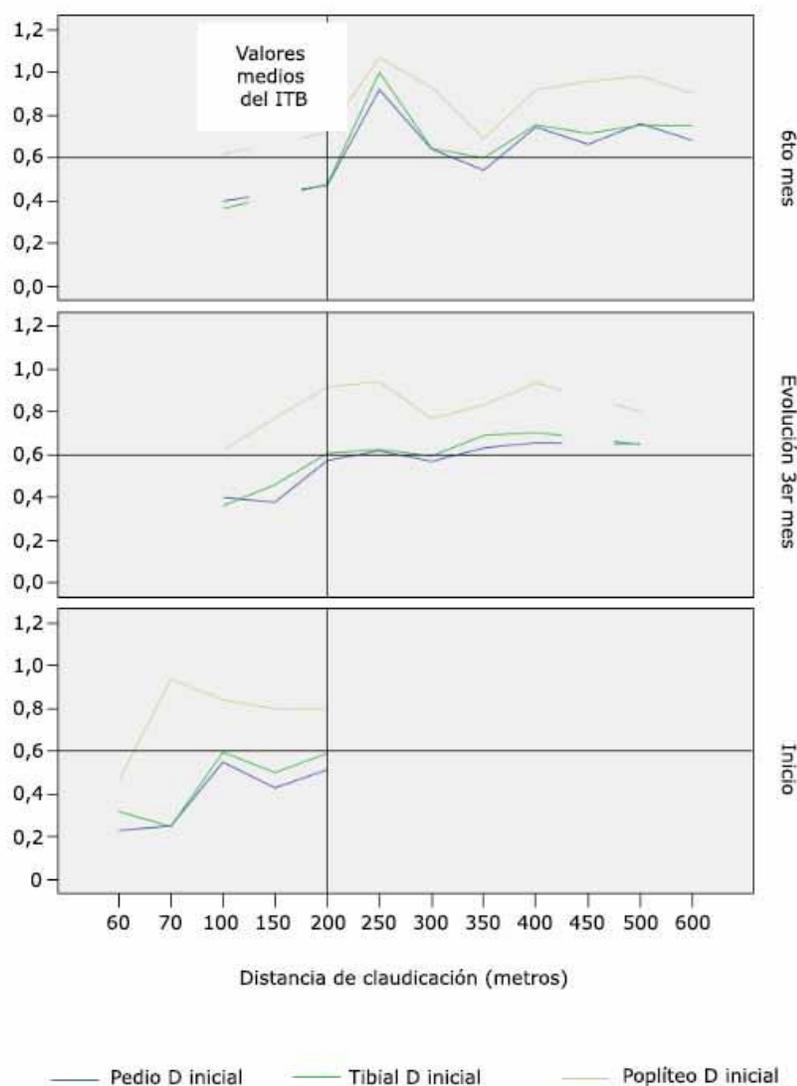


Fig. - Valores de los índices de presiones y de la distancia de claudicación al inicio, al tercer y sexto meses posteriores al implante. La correlación entre las variables fue altamente significativa $p = 0,001$ (bilateral).

Discusión

Se conoce que la insuficiencia arterial es una condición común y debilitante, ya que las personas que la padecen están imposibilitadas de llevar a cabo diariamente sus ejercicios físicos, por el dolor que les provoca la contracción involuntaria de un músculo de la pierna, que solo se alivia con el reposo; también influye negativamente sobre la calidad de vida de aquellos que la padecen, por la dificultad para recorrer pequeñas distancias y realizar sus actividades cotidianas. Esto ocasiona frustración, limitaciones sociales e impedimento laboral.^(13,14)

El envejecimiento poblacional representa un fenómeno mundial que está vigente y cada vez es mayor el número de co-morbilidades observadas en los adultos mayores. Si a esto se le agrega la adopción de estilos de vida poco saludables, se tiene como consecuencia la progresión de la aterosclerosis, causante principal de la obstrucción de los vasos sanguíneos y la aparición de las enfermedades vasculares en cualquier área del árbol arterial.⁽¹⁵⁾

Desde hace algunos años, la medicina regenerativa ha tenido un gran impacto en la especialidad de Angiología y Cirugía Vascular, ya que el tratamiento con células madres ha provoca una mejoría clínica en los pacientes, que les ha permite reincorporarse a sus actividades cotidianas; y ha detenido la progresión de la enfermedad hacia estadios más avanzados, lo que ha reducido el número de amputaciones. Todo esto es independiente de la procedencia de las células, la vía de administración o el estadio de la enfermedad de los pacientes.⁽¹⁶⁾

En este estudio, haber encontrado antes del implante de las células madre un predominio del sexo masculino en edades correspondientes a la tercera década de la vida, está en correspondencia con otros hallazgos, que muestran una disminución de la calidad del dolor ante el ejercicio, así como el aumento de la distancia de la marcha necesaria para producir claudicación.^(8,17)

Además, encontrar un aumento significativo -más de 100 metros en la distancia de la marcha para la claudicación después del implante de las células mononucleares autólogas-, demuestra la efectividad del tratamiento, ya que los pacientes dejaron de tener una claudicación cerrada o invalidante y no progresaron hacia los estadios más avanzados de la clasificación de Fontaine. No se produjo ninguna amputación durante el estudio.

Una posible explicación a los efectos beneficiosos de este tratamiento se obtiene a través de la propia isquemia, como factor principal que estimula la migración de dichas células hacia los tejidos lesionados. El ambiente hipóxico favorece la

angiogénesis, mediante la expresión del factor de transcripción HIF-1a, que participa en la inducción de las proteínas involucradas en este proceso, tales como: el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF: vascular *endotelial growth factor*), la endotelina, la endogлина, la leptina y el factor de crecimiento tumoral (TGF- β).^(7,16,18)

Existe el consenso de que el ITB constituye el mejor método no invasivo para el diagnóstico de la EAP. Este es un método simple, preciso y reproducible; comparado con la angiografía, que se mantiene como la prueba de oro para su diagnóstico, un ITB menor de 0,9 tiene una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 100 % para la detección de lesiones con estenosis mayor de 50 % en una o más arterias de una pierna. La medición del ITB también puede informar sobre la severidad de la enfermedad y predecir complicaciones vasculares en otros sitios del árbol arterial.^(19,20,21)

Los resultados obtenidos en esta investigación demostraron que, a excepción del ITB de los pulsos poplíteos, se produjo un aumento progresivo de los niveles de compromiso vascular, es decir, pasaron de moderados a leves al sexto mes de tratamiento. En el caso del ITB, para la arteria pedia el aumento tuvo una media de 0,2; y para la arteria tibial posterior, de 0,18. En ambas arterias la mejoría fue notable, en correspondencia con lo señalado en la literatura acerca de que un aumento por encima de 0,1 se puede entender como una mejoría significativa, y más notable aun cuando el valor es mayor de 0,15.^(19,20)

Al analizar lo sucedido con los valores del ITB en las arterias poplíteas, cabe señalar que, a pesar de la tendencia ascendente de los resultados, no hubo significación estadística entre los períodos evaluativos. Esto pudiera deberse a que en estos territorios los valores de ITB registrados previo al implante se correspondieron con niveles ligeros de compromiso vascular. Estos resultados coinciden con los planteamientos de *Hernández* y otros,⁽¹⁸⁾ en cuanto a que la aplicación de la terapia celular regenerativa resulta más efectiva cuando los pacientes están en estadios más avanzados de la enfermedad en que realmente existe una desproporción significativa entre el aporte y la demanda de oxígeno a los tejidos en situaciones de ejercicio regular.^(8,16)

Al contrastar los resultados del ITB antes y después del tratamiento, se observó que el pulso pedio y el pulso tibial modificaron su clasificación de compromiso vascular de moderado a ligero para ambos miembros inferiores; sin embargo, el pulso poplíteo, con compromiso vascular ligero mantuvo la misma clasificación, pero con valores de ITB muy próximos a la normalidad.

Hay que señalar que una limitante del estudio fue el no haber utilizado un método o un instrumento validado para medir la distancia de claudicación, por lo que se recomienda tenerlo presente para futuras investigaciones.

Se concluye que las células mononucleares autólogas son eficaces en el tratamiento de la insuficiencia arterial al lograrse eliminar el dolor ante el ejercicio, aumentar la distancia a la marcha y elevar los valores de ITB.

Se recomienda que se realicen estudios similares en otras provincias, con la inclusión de un número mayor de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). Rev Esp Cardiol. 2018;71(2):111.e1-e69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.12.015>
2. Kullo IJ, Rooke TW. Peripheral artery disease. N Engl J Med. 2016;374(9):861-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1507631>
3. Mallagray EP. Claudicación: epidemiología e historia natural. Angiología. 2010; 62:52-6.
4. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. Circulation Res. 2015;116(9):1509-26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.116.303849>
5. Chockalingam A, Thakur JS, Varma S. Evolution of non-communicable diseases: Past, present and future. Intern J Noncomm. Dis. 2017;2(1):1-2.
6. World Health Organization (WHO). World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: WHO; 2018 [acceso 07/07/2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>
7. Hernández Ramírez P, Dorticós Balea E. Medicina regenerativa: Células madre embrionarias y adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2004 Dic [acceso 12/02/2020];20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300001&lng=es

8. Fontaine R, Kieny R, Gangloff JM. Long-term results of restorative arterial surgery in obstructive diseases of the arteries. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1964;5:463-8.
9. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969;56:676-9.
10. Guo X, Li J, Pang W, Zhao M, Luo Y, Sun Y, *et al*. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries. *Circ J*. 2008;72:605-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1253/circj.72.605>
11. Cortina Rosales L, Hernández Ramírez P, López De Roux MR, Artaza Sanz HM, Macías Abraham C. Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica para trasplante de células madre: Método simplificado. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2008 Dic [acceso 14/02/2019];24(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892008000300004&lng=es
12. World Medical Association (WMA). Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 64th World Medical Association General Assembly. Fortaleza, Brazil, October 2013. Updated Helsinki guidelines for clinical research get mixed reviews. *JAMA*. 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
13. De la Torre Puente C, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y, Almeida Hernández L, Martínez Góngora I. Enfermedades vasculares periféricas y niveles de calidad de vida en el municipio Diez de Octubre. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2017 [acceso 30/01/2020];18(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol18_1_17/ang06117.htm
14. Martínez Díaz Y, Fernández Quintana LC, Cabrera Zamora JL, Almeida Hernández L. Calidad de vida en pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en estadios iniciales. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2018 [acceso 30/01/2020];19(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol19_1_18/ang03118.htm
15. Lu H, Daugherty A. Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(3):485-91 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.115.305380>
16. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, *et al*. Impacto de la medicina regenerativa en Angiología. Experiencia cubana. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc*. 2017 [acceso 30/01/2020];18(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol18_1_17/ang02117.htm

17. Feito Castex T, Perurena Llamosa C, Aparicio Suárez JL, Bustillo Santandreu MJ, García Seco F. Implante de células madres hematopoyéticas en pacientes con isquemia crónica de los miembros inferiores. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2015 [acceso 30/01/2020];16(1):64-75. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n1/ang09115.pdf>
18. Hernández P, Artaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, *et al.* Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. Rev Esp Invest Quir. 2007;10(4):204-11.
19. Dachun X, Jue L, Liling Z, Yawei X, Dayi H, Jerez L, *et al.* Sensibilidad y especificidad del índice tobillo-brazo para diagnosticar la enfermedad arterial periférica: una revisión estructurada. Vascular Medicine. 2010;15(5): 361-9. DOI <http://dx.doi.org/10.1177/1358863X10378376>
20. Velescu A, Clara A, Peñafiel J, Ramos R, Marti R, Grau M, *et al.* REGICOR Study Group. Adding low ankle brachial index to classical risk factors improves the prediction of major cardiovascular events. The REGICOR study. Atherosclerosis. 2015;241:357-63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.017>
21. Tziomalos K, Giampatzis V, Bouziana S, Pavlidis A, Spanou M, Papadopoulou M, *et al.* Predictive value of the ankle brachial index in patients with acute ischemic stroke. Vasa. 2014;43:55-61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1024/0301-1526/a000328>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Yanisbel Ortiz Peña: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, validación, visualización, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición, y aprobación de la versión final.

Ernesto Rodríguez Casas: Curación de datos, investigación, validación, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.