



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO

“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

**PAPEL DE LAS CÉLULAS PROGENITORAS
ENDOTELIALES Y BIOMARCADORES DE
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LOS PACIENTES
CON ISQUEMIA CRÍTICA SOMETIDOS A
ANGIOPLASTIA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
**MEDICO ESPECIALISTA EN ANGIOLOGIA
Y CIRUGÍA VASCULAR**

PRESENTA:
DR. YASSER ALBERTO RIZO GARCÍA

ASESOR:
DR. IGNACIO ESCOTTO SANCHEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ANGIOLOGIA Y CIRUGÍA
VASCULAR



No. Folio 294.2016

CIUDAD DE MÉXICO,

AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

-

DR. IGNACIO ESCOTTO SÁNCHEZ
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

-

DR. JUAN MIGUEL RODRIGUEZ TREJO
TITULAR DEL CURSO DE ANGIOLOGÍA Y
CIRUGÍA VASCULAR DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

-

DR. JUAN A. SUÁREZ CUENCA
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE ISSSTE

-

DR. YASSER ALBERTO RIZO GARCÍA
MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO,
CURSO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA
VASCULAR DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

ÍNDICE

Páginas

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	23
REFERENCIAS	24
ANEXOS	29

RESUMEN

Antecedentes. La isquemia crítica definida como la presencia de enfermedad arterial periférica crónica de las extremidades inferiores, se caracteriza por la presencia de dolor isquémico en reposo o la pérdida de tejido, con alto riesgo de pérdida de la extremidad. La disfunción endotelial (DE) se refiere a una alteración de las propiedades vasoactiva, anticoagulante, antiinflamatorias y a un remodelamiento vascular desregulado. Existe una creciente evidencia de la función de las células progenitoras endoteliales (CPEs) en la homeostasis vascular, reparación y procesos patológicos. Por tanto, se estudio la asociación de CPEs y/o valores de vasodilatación reactiva (FMD), con la prevalencia de amputación de miembro pélvico en los siguientes 30 días post-angioplastía en los pacientes con isquemia crítica.

Material y métodos. Pacientes con isquemia crítica del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular atendidos durante Diciembre 2015 a agosto de 2016. Las características demográficas se describieron mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión; número de casos y porcentaje. Se comparó los valores de CPEs y FMD con la proporción de pacientes que requirieron amputación mayor en el seguimiento a 30 días post-angioplastía.

Resultados. Se reclutó a 16 pacientes, 8 (50%) hombres y 8 (50%) mujeres, edad promedio 68 años. La subpoblación CD34⁺, a un punto de corte de 0.3%, se asoció con amputación mayor hasta en cuatro pacientes (n=4, 80%; Fisher p=0.68). De forma similar los valores encontrados de FMD en esta población, se estimó un punto de corte de -7.8%. El grupo 1 mostró mayor incidencia de amputación mayor (n=4, 80%; Fisher p=0.28).

Conclusiones. Se encontró que la subpoblación de CPE's CD34⁺ basal circulantes, al igual que el FMD, se asoció con amputación mayor en 80% de los casos, denotando una tendencia sin significancia estadística. Otros marcadores de daño y reparación endotelial también mostraron cambios relacionados con el procedimiento endovascular.

SUMMARY

BACKGROUND. Critical limb ischemia defined as the presence of chronic lower extremity peripheral arterial disease, is characterized by the presence of ischemic rest pain or tissue loss at high risk of limb loss. Endothelial dysfunction (ED) refers to an alteration of the vasoactive, anticoagulant, anti-inflammatory and vascular remodeling a deregulated. There is growing evidence of the role of endothelial progenitor cells (EPCs) in vascular homeostasis, repair and pathological processes. Therefore, we study the association of CPEs and/or vasodilation reactive values (FMD), with the prevalence of limb amputation within 30 days post-angioplasty in patients with critical ischemia.

MATERIAL AND METHODS. Patients with critical limb ischemia of Angiology and Vascular Surgery served during December 2015 to August 2016. The demographic characteristics were described using summary measures of central tendency and dispersion; number of cases and percentage. EPCs and FMD values with the proportion of patients requiring major amputation in following 30 days post-angioplasty was compared.

RESULTS. 16 patients, 8 (50%) males and 8 (50%) women, average age 68 years were recruited. The CD34 + subpopulation, with a cutoff of 0.3%, was associated with major amputation up to four patients (n = 4, 80%, Fisher p = 0.68). Similarly FMD values found in this population, with a cutoff of -7.8% was estimated. Group 1 showed higher incidence of major amputation (n = 4, 80%; p = 0.28 Fisher).

CONCLUSIONS. It was found that the subpopulation of CD34 + circulating EPC's baseline, like the FMD was associated with major amputation in 80% of cases, denoting a tendency without statistical significance. Other markers of endothelial damage and repair also showed endovascular procedure related changes.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es uno de los términos que se refieren a la obstrucción parcial o completa de una o más arterias por debajo de la bifurcación aórtica. Se define por tener un índice tobillo-brazo (ITB) menor a 0.9 y cuanto menor sea el ITB mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte.

La gravedad de la EAP está estrechamente asociada con el riesgo de infarto de miocardio, ictus isquémico y muerte por causas vasculares (1-3). La EAP es una enfermedad común, pero pobremente entendida y diagnosticada. En su un grado más avanzado se presenta la isquemia crítica que se refiere al deterioro significativo de la deambulación, la pérdida de la capacidad funcional, dolor en reposo, heridas que no cicatrizan, asociado a la pérdida de una extremidad y/o la muerte (4-6).

Una condición de alteración del endotelio lo constituye la disfunción endotelial (DE), que es el proceso de enfermedad que ocurre en todo el sistema vascular dando como resultados una alteración en la regulación normal del tono vascular y la pérdida de las propiedades ateroprotectoras de endotelio (7).

Existen estudios que han confirmado que la DE se produce antes de la formación del ateroma (8) y la evaluación de la función endotelial se ha utilizado como un marcador capaz de reflejar el daño arterial (9). La medición de la vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo (FMD, por sus siglas en inglés Flow-mediated Dilation) se considera en varios estudios como el estándar de oro clínico no invasivo para determinar la función endotelial y es un parámetro sustituto prospectivamente validado para predecir la progresión de la enfermedad cardiovascular (10). El FMD es dependiente de la biodisponibilidad local del óxido nítrico (NO) y la medición de esta respuesta ha sido ampliamente utilizada en estudios clínicos (11).

Los vasos maduros tienen dos componentes celulares: células endoteliales y células de músculo liso que se desarrollan de forma independiente durante la embriogénesis (12). En los adultos, existe una creciente evidencia de la función de las células progenitoras endoteliales (CPEs) en la homeostasis vascular, reparación y procesos patológicos (13). Recientemente, se demostró que la pared del vaso contiene CPEs, que se incorporan en los sitios de lesión diferenciándose para células endoteliales, o bien migran a través de la pared del vaso para diferenciarse a células musculares lisas en la íntima (14, 15).

En la última década, el tratamiento endovascular de la isquemia crítica se ha propuesto como una estrategia que ofrece menor riesgo de morbi-mortalidad para el paciente. Durante la angioplastia con balón y colocación de stent, se logra que la pared vascular cambie su dimensión y sus propiedades mecánicas. Sin embargo, la reacción inicial al daño mecánico inducido es la activación plaquetaria y la formación de trombos acompañado por reacción inflamatoria incluso en presencia de la terapia antiplaquetaria dual (16,17).

Debido a que el endotelio desempeña un papel fundamental en fisiopatología de la re-estenosis post-angioplastia (18), resulta conveniente evaluar el impacto pronóstico de nuevos marcadores específicos vasculares como la DE y la respuesta de CPEs relacionadas a la angioplastia en los pacientes con isquemia crítica.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Actualmente, la prevalencia de EAP en América del Norte y Europa se estima en aproximadamente 27 millones de personas, con una mayoría de estos inconscientes de su condición. Allison et al. estimó que 6,8 millones de personas con edades ≥ 40 años en el año 2000 tuvieron EAP en estados unidos, lo que corresponde al 5,8% de esta población (19). En el continente europeo, Suecia es uno de los países con la prevalencia más alta, siendo esta de 18%; en España se reporta un 8.5% entre la población de 55 a 84 años, mientras que en Italia se reporta un 4.46% y Francia un 2.09 % (20). En América latina hay poca información de la población que afecta la EAP. En un estudio descriptivo que se realizó en la República de Costa Rica refiere que la EAP es de 0.02% en menores de 50 años y está aumenta con la edad, de esta población, la masculina es la más afectada, con un tasa de mortalidad en población general de 0.6 por cada 100,000 habitantes (21).

En México en un estudio realizado por Buitrón Granados se reporta una prevalencia del 10%, destacando un mayor predominio de este padecimiento en el género masculino (22). Esta prevalencia es muy baja entre los más jóvenes, pero aumenta considerablemente después de los 55 a 60 años. Por ejemplo, en una cohorte de estudio en San Diego, Cal. EEUU, el riesgo de EAP se duplicó por cada década, independientemente de otros factores de riesgo (23). Aunque las estimaciones varían un poco, la prevalencia parece estar muy por debajo de 5% antes de los 50 años, alrededor de 10% en 65 años, y más de 25% en los pacientes de 80 años de edad o más.

La prevalencia de EAP asintomática sólo puede estimarse mediante la medición no invasiva en una población general. La prueba más ampliamente utilizado es la medición del ITB. La presencia de un ITB en reposo ≤ 0.90 es causado por una estenosis arterial hemodinámicamente significativa. En los individuos sintomáticos, un ITB ≤ 0.90 tiene una

sensibilidad del 95% en la detección de EAP y casi 100% de especificidad en la identificación de individuos sanos (24). En el estudio “Edinburgh Artery Study” se encontró que hasta un tercio de los pacientes con EAP asintomática tenía una oclusión completa de una arteria principal de la pierna; mientras que el estudio PARTNERS (PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival), se documentó EAP en 1865 pacientes, que constituyó el 29% del total población (25). La Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (ENSANUT) informó recientemente una prevalencia de EAP de 2.5% en el grupo de edad 50 a 59 años y de 14.5% en sujetos >70 años, según la definición de un ITB ≤ 0.90 , en una población no seleccionada de 2174 sujetos (9,24).

FACTORES DE RIESGO DE EAP

Los factores de riesgo más constantes, determinados mediante asociación estadística con la EAP se describen a continuación.

- **RAZA:** La encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los EEUU (NHANES) encontró que un ≤ 0.90 ITB fue más común entre los negros no hispanos (7.8%) que en los blancos (4,4%) (24).
- **SEXO:** La prevalencia de EAP, sintomática o asintomática, es ligeramente mayor en hombres que en mujeres, particularmente en los grupos de edad más jóvenes. En los pacientes con IC, la proporción de hombres a mujeres es entre 1: 1 y 2: 1. Esta relación aumenta en al menos 3:1 en etapas más graves de la enfermedad, tales como isquemia crítica crónica (24).
- **TABAQUISMO:** El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para la EAP en prácticamente todos los estudios. La relación fue identificada por primera vez por Erb en 1911, reportando que la claudicación intermitente es tres veces mayor en pacientes fumadores que no fumadores (26). De hecho, el diagnóstico de la EAP se hace aproximadamente una década antes en los fumadores comparado con los no fumadores. La gravedad de EAP tiende a aumentar en relación al número de cigarrillos fumados (24). El cese del hábito de fumar entre los pacientes con claudicación se ha demostrado mejorar diversas medidas funcionales y fisiológicas relacionadas, así como reducir la mortalidad (27). Finalmente, en el estudio Framingham, la proporción de fumadores en los casos incidentes se redujo del 42% en 1950 al 16% durante el 1990s (28).
- **DIABETES MELLITUS:** La claudicación intermitente es dos veces más común entre los pacientes diabéticos que entre los pacientes no diabéticos. Se ha observado que en pacientes diabéticos, por cada unidad porcentual de aumento de la hemoglobina A1c, se

incrementa en 26% el riesgo de EAP (29), además de que la EAP en pacientes diabéticos es más agresiva en comparación con los no diabéticos, con afectación de vasos de mayor calibre junto a la participación de la neuropatía simétrica distal. La necesidad de una amputación mayor es de 5 a 10 veces mayor en los diabéticos que en los no diabéticos (24).

- **HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA:** Los principales estudios epidemiológicos han reportado una asociación significativa con la hipertensión, particularmente con la presión sistólica (30). En el estudio Framingham, 30% del riesgo de la claudicación en la población era atribuible a la presión arterial >160/100 mmHg (31).
- **DISLIPIDEMIA:** En el estudio de Framingham, un nivel de colesterol en ayunas superior a 270 mg/dL se asoció con una duplicación de la incidencia de claudicación intermitente (24). En la cohorte de estudio de San Diego, la relación colesterol total / HDL fue un factor de riesgo independiente de la EAP (32). Recientemente Lp (a) se encontró como un factor independiente de progresión (33, 34); sin embargo, aún se requieren más estudios poblacionales para confirmar esta hipótesis.
- **ENFERMEDAD RENAL CRONICA:** En los pacientes con enfermedad renal terminal, la prevalencia de EAP es extremadamente alta, estimada en 38% en un estudio monocéntrico, a los que hay que añadir el 14% de los casos ITB no compresible (35).
- **MARCADORES INFLAMATORIOS:** El fibrinógeno, la proteína C-reactiva y otros marcadores pro-inflamatorios han demostrado estar asociados con EAP en varios estudios. En el análisis del Estudio "Physician's Health Study", dichos marcadores pro-inflamatorios mostraron una relación significativa con EAP, de acuerdo al análisis de modelos multivariados (RR=2.2 fibrinógeno y RR=2.8 proteína C reactiva) (36).
- **HOMOCISTEINA:** La prevalencia de hiperhomocisteinemia es alta en la población con enfermedad vascular, en comparación con 1% en la población general. Se ha reportado que la hiperhomocisteinemia se encuentra en alrededor del 30% de los pacientes jóvenes con EAP. Se cree puede ser un factor de riesgo más fuerte para EAP que para enfermedad coronaria.

FISIOPATOLOGÍA

La EAP se caracteriza por ser un proceso difuso y progresivo. Aunque su etiología es desconocida, los mecanismos propuestos más constantes se refieren a un proceso inflamatorio así como la respuesta al depósito de lípidos en la pared arterial.

La aterogénesis surge cuando un daño endotelial es suficiente para inducir la internalización de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la capa subendotelial, donde se oxidan. La célula resultante, con gran contenido lipídico, se denomina célula esponjosa, espumosa o “foam cell” (37)

Estos sucesos provocan disfunción endotelial. Posteriormente, la agresión de distintos agentes lesivos sobre la pared arterial alterará las propiedades homeostáticas del endotelio, aumentando la adherencia y permeabilidad de leucocitos y plaquetas perdiendo las propiedades anticoagulantes. El resultado será el crecimiento de la placa por aumento de la matriz extracelular, acúmulo de “foam cells”, células musculares lisas, la formación de trombos por agregación plaquetaria y la aparición de focos de necrosis en la placa con gran potencial embólico (37).

Entre los principales eventos fisiopatológicos asociados con la EAP se encuentran:

- a) Alteración en la biodisponibilidad del óxido nítrico.
- b) Aumento en la producción de vasoconstrictores.
- c) Alteración en la función del músculo liso vascular.
- d) Expresión endotelial de receptores de adhesión y migración celular.
- e) Aparición de fenómenos inflamatorios en la pared vascular.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL (DE)

La función arterial normal depende de la compleja interacción entre las moléculas derivadas del endotelio vascular y el medio. La DE se refiere a una alteración de las propiedades vasoactiva, anticoagulante, antiinflamatorias y a un remodelamiento vascular desregulado de crecimiento que resulta de una pérdida de bioactividad de óxido nítrico en el endotelio.

Una reducción en la actividad de óxido nítrico puede ser causada por: 1) disminución de la expresión eNOS (óxido nítrico sintasa 3 [NOS3]); 2) sustrato insuficiente (L-arginina) o co-

factores (tetrahidrobiopterina o BH4) para eNOS o la presencia de antagonistas (por ejemplo, arginina asimétrica dimetil); 3) deteriorada activación de eNOS (por ejemplo, causada por el aumento de la caveolina); y 4) aumentó la tasa de degradación de NO. Los últimos 2 causas están asociados con especies reactivas de oxígeno (ROS), tales como el radical superóxido y la producción del potencialmente tóxico peroxinitrato. Las principales fuentes de ROS en las células vasculares incluyen la xantina oxidasa, NADH / NADPH oxidasa y eNOS (38).

La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método económico y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [NtLR]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria (39).

PAPEL DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES PROGENITORAS (CPE's)

a) DEFINICIÓN Y CARACTERIZACIÓN

El hemangioblasto, un progenitor ancestral tanto para las células endoteliales y células hematopoyéticas durante la embriogénesis, es responsable del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. La angiogénesis, definida como la formación de nuevos vasos a partir de células endoteliales preexistentes, por mucho tiempo se creyó ser el único mecanismo por el cual se forman nuevos vasos en los adultos. Las CPE's son células inmaduras derivadas de la médula ósea que poseen la capacidad de proliferar, migrar y diferenciarse hacia diversas estirpes celulares de la etapa adulta. En particular, poseen la capacidad de diferenciación hacia células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos (40).

La primera evidencia indicadora de la presencia de CPE's en la circulación adulta emergió en 1997, cuando Asahara y colaboradores aislaron células CD34⁺ de sangre periférica humana, las cuales después de sembrarlas en una superficie recubierta de fibronectina, se diferenciaban en células con características endoteliales que expresaban marcadores endoteliales como CD31, E-selectina y el receptor 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2), también llamado receptor del dominio de inserción de la quinasa (KDR) o Flk-1. Estos autores también demostraron que las células CD34⁺/Flk-1⁺ eran capaces de inducir neovascularización (41). Su descubrimiento en sangre periférica y su participación supuesta en la formación de nuevos vasos sanguíneos revolucionaron el campo de la biología vascular. Sin embargo los nichos de estas células en diferentes

lugares aún no han sido totalmente caracterizado (42). La pared vascular está organizada en tres capas concéntricas y distinguibles: la íntima, media y adventicia. Aunque las células predominantes que comprenden estas capas han sido bien caracterizadas (células endoteliales en la íntima, las células musculares lisas en la media y los fibroblastos de la adventicia, todas derivadas del mesodermo), poco se ha informado acerca de las subpoblaciones celulares adicionales que residen dentro de estas capas.

Los marcadores inmunofenotípicos característicos de CPE's son CD34, CD133, KDR (VEGFR-2), Tie-2 y el ligando para la lectina UEA-1; sin embargo hasta este punto no hay marcador que pueda discriminar el origen si es de las células endoteliales o progenitoras endoteliales. Las células germinales residentes de la pared vascular (VW-SC) y células progenitoras dentro de la pared vascular se encuentran dentro de una zona distinta de la pared del vaso denominan la " zona vasculogénica ", que está entre el músculo liso y la adventicia.

CÉLULAS PROGENITORAS DE CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR

También se ha descrito la existencia de células sanguíneas que pueden diferenciarse a células progenitoras de musculo liso vascular (CMLV), que podrían incrementar el cociente íntima-media en la re-estenosis postangioplastia (43). Se ha descrito una población circulante de células CD14+/CD105+ (endoglina) que son capaces de diferenciarse in vitro hacia células de musculo liso vascular y cuya concentración se ve incrementada en pacientes con enfermedad coronaria (44). La endoglina y el TGF- β son altamente expresados en condiciones patológicas, donde existe un ambiente inflamatorio amplificado y aumento de la angiogénesis, tales como la fibrosis, placas ateroscleróticas y cáncer metastásico (45). Las células de músculo liso vascular son fundamentales en la creación de nuevos vasos, los cuales compensarán el estado hipóxico del interior de la placa y permitirán la eliminación de desechos, como el contenido lipídico, restaurando la homeostasis del vaso.

FUNCIONES Y PROPIEDADES DE LAS CPE's

El endotelio vascular desempeña un papel crucial en la regulación de la tonicidad y el mantenimiento de la homeostasis vascular. La DE predispone a la vasoconstricción, trombosis y aterosclerosis (46). En los últimos años, las CPE's han demostrado que pueden desempeñar una importante función en el mantenimiento del endotelio, estando implicadas en procesos de re-endotelización y neo-vascularización.

a) Re-endotelización

En seres humanos, las superficies de los dispositivos de asistencia ventricular izquierda presentan células CD133+/KDR+. Conjuntamente, estos estudios sugieren la existencia de

una población de CPEs en la circulación periférica que contribuyen a una rápida endotelización. La movilización e incorporación de CPEs derivadas de la médula ósea a áreas de daño endotelial median y modulan procesos de reendotelización (47). Por todo ello, las CPEs pueden participar en el mantenimiento de la homeostasis vascular mediante mecanismos de restauración del endotelio.

b) Neovascularización

La neo-vascularización en adultos no sólo es producida por angiogénesis, proceso mediado por la proliferación y migración de células endoteliales de los vasos sanguíneos adyacentes pre-existentes (48), sino también por vasculogénesis en la que las CPE's son movilizadas, a través de la circulación sanguínea, desde la médula ósea hasta los lugares de neo-vascularización, en donde finalmente se diferencian a células endoteliales maduras (49).

La participación de las CPE's en la formación de nuevos vasos sanguíneos se demostró mediante estudios experimentales en los que se observó la formación de estructuras similares a capilares a partir de células madre hematopoyéticas (50).

FACTORES QUE INFLUYEN EN EL NÚMERO Y RECLUTAMIENTO DE CPE's

En la médula ósea, las células progenitoras están presentes en diferentes estadios de diferenciación. En condiciones fisiológicas, las CPE's representan únicamente el 0,01% de las células mononucleadas sanguíneas (51). La movilización de las CPE's requiere la disociación del contacto entre las células estromáticas de la médula ósea y las células progenitoras (52). Este proceso se denomina reclutamiento. Uno de los principales factores responsables de la movilización de las CPE's es el factor angiogénico VEGF que promueve la movilización e incorporación a las áreas de neovascularización. Se conoce que en seres humanos, la administración exógena de VEGF aumenta el número de CPEs circulantes (53, 54).

RIESGO CARDIOVASCULAR Y CPE's

Numerosos estudios han descrito la influencia de varias condiciones patológicas, ciertos fármacos y factores de crecimiento en el número de CPE's *in vivo*. La capacidad funcional de las CPE's para formar unidades formadoras de colonias tiene una correlación negativa con la escala de riesgo de Framingham (55). El factor de riesgo más asociado a la reducción de los niveles de CPE's es el tabaco, mientras que la hipertensión arterial sistémica es el factor que más influye en la reducción de su actividad migratoria (56). En pacientes con diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, se caracterizan por una actividad proliferativa disminuida, una capacidad de guía deteriorada y una disminución en la capacidad de formación de tubos capilares *in vivo* (57). Por otro lado, durante el infarto agudo al miocardio y la isquemia arterial periférica se asocian con una movilización y un

rápido aumento de CPEs circulantes (58). Incluso en pacientes con angina inestable sin necrosis miocárdica se ha demostrado un aumento significativo de CPEs circulantes (59). En la misma línea, el daño vascular producido por la revascularización miocárdica quirúrgica o en pacientes quemados induce una rápida pero transitoria movilización de CPEs KDR+/CD133+ (60). Un estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, describe una variación bifásica del número de CPEs con una elevación de las mismas en las fases tempranas clase I-II y una reducción en las avanzadas clase III-IV (61). Estos datos sugieren que la valoración de las CPEs podría ser un buen biomarcador subrogado del riesgo cardiovascular. De hecho, a día de hoy las CPEs están consideradas como una de las prometedoras alternativas terapéuticas en la enfermedad vascular (62).

HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

4.1 ENFERMEDAD ASINTOMATICA

Los pacientes con enfermedad arterial periférica asintomática pueden llegar a desarrollar síntomas de claudicación o pueden demostrar poca progresión de su enfermedad. El Estudio de "Artery de Edimburgo" encontró que los pacientes con enfermedad asintomática no tuvieron caída estadísticamente significativa en el índice tobillo-brazo (ITB) durante los 5 años de observación (63). Independientemente de si los síntomas están presentes o no, las personas con enfermedad arterial periférica, identificados por un ITB menor de 0.90, tienen mayor morbilidad y mortalidad que los controles de la misma edad con ITB normal.

4.2 CLAUDICACION INTERMITENTE

El paciente típico con claudicación intermitente experimenta síntomas de la pantorrilla que van desde la fatiga a dolor al caminar. El dolor es resultado de la neuropatía isquémica que afecta las pequeñas fibras amielínicas A delta y fibras sensoriales C, así como por la acidosis intramuscular local debida al metabolismo anaeróbico que incrementa la liberación de la sustancia P (64). Los síntomas se alivian por un breve período de descanso, después de lo cual el paciente puede reanudar la marcha. La historia natural de la claudicación intermitente se caracteriza por la progresión lenta a recorrer menores distancias al caminar. Sólo una cuarta parte de los pacientes se deterioran. Esta estabilización sintomática puede ser debido al desarrollo de colaterales, la adaptación metabólica del músculo isquémico, o la modificación del modo de andar del paciente para favorecer los grupos musculares no isquémicos. Solo el 25% de pacientes con claudicación intermitente se deteriorarán en términos de estadio clínico. Sólo el 1% y el 3,3% de los pacientes con van a requerir una amputación mayor durante un período de 5 años (24).

4.3 ISQUEMIA CRITICA

La isquemia crítica se define como presencia de enfermedad arterial periférica crónica de la o las extremidades inferiores, que se caracteriza por la presencia de dolor isquémico en

reposo o la pérdida de tejido (úlceras que no cicatrizan o gangrena). Típicamente, los síntomas tienen que estar presentes durante más de 2 semanas y se asocia con una presión en el tobillo de menos de 50 mm Hg o una presión del dedo del pie inferior a 30 mm Hg (65). Representa el 1% de los pacientes con enfermedad arterial periférica. Se asocia con un mayor riesgo de pérdida de extremidades en ausencia de revascularización, mientras que la claudicación rara vez progresa hasta el punto de requerirla. Las úlceras isquémicas suelen representar el efecto del trauma repetitivo de los tejidos blandos, a menudo muy leves en grado, con erosión de la piel que lo recubre. La reparación de la piel se ve obstaculizada por inadecuada perfusión tisular, la oxigenación y la replicación celular. La gangrena isquémica se produce cuando el flujo de sangre en reposo de la extremidad es insuficiente para mantener la viabilidad celular. La muerte del tejido se extiende inexorablemente al umbral del flujo sanguíneo para la viabilidad del tejido (66). La amenaza isquémica suele requerir la presencia del compromiso grave en dos o más segmentos arteriales.

5. CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

La sintomatología de los pacientes con insuficiencia arterial de las extremidades provocada por arteriopatía crónica se estratifica según la clasificación de Leriche-Fontaine y Rutherford (tabla 1). Esta clasificación agrupa a los pacientes que representan una insuficiencia arterial progresiva, en 4 estadios y tiene valor pronóstico, por lo que es muy útil para la indicación de tratamiento.

Fontaine		Rutherford		
Stage	Clinical	Grade	Category	Clinical
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate-to-severe claudication	I	2	Moderate claudication
		I	3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	II	4	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III	5	Minor tissue loss
		III	6	Major tissue loss

Reprinted with permission from Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;33:S1-S75.

6. INDICE TOBILLO BRAZO

La presión arterial baja en el tobillo fue propuesto como una prueba en 1950 y llevó al desarrollo de una medida simple llamado el índice tobillo-brazo (ITB) (67). El índice tobillo brazo es la relación de la presión arterial sistólica en el tobillo sobre la presión sistólica del brazo. Las mediciones de presión se realizan después de un reposo en una posición supina durante 5 minutos. Se recomienda medir la presión en el tobillo en ambas piernas en las arterias dorsal del pie y tibial posterior. La medición de la presión más alta en cada tobillo

se ha utilizado tradicionalmente como el numerador para ese tobillo. El punto de corte típico para el diagnóstico de la EAP es ≤ 0.90 en reposo. Un cambio mayor de 0.15 en una toma aislada es significativo, considerándose clínicamente relevante o un cambio de 0.10 asociado a un estado clínico. Para validarlo, los primeros estudios compararon el resultado del ITB a la angiografía, considerado como el "estándar de oro" para la visualización de la aterosclerosis en las piernas. Dos de estos estudios se citan a menudo, en el que se muestran que la sensibilidad y especificidad de índice tobillo brazo se encuentra en el rango de 97% a 100% (68). La calcificación arterial (calcinosis medial) puede hacer de las arterias del tobillo incompresibles y dar lugar a valores artificialmente altos. Esto es particularmente común en pacientes con diabetes mellitus. Valores de ITB por encima de 1.4 a menudo son excluidos de los análisis epidemiológicos, y debe ser visto con sospecha clínica (69). Por tanto permite confirmar la presencia de enfermedad arterial periférica. Además permite hacer diagnóstico diferencial con patologías de origen no vascular en pacientes con claudicación, determinar el pronóstico a largo plazo ya que un ITB anormal aumenta de 3-6 veces el riesgo de muerte cardiovascular, permite estratificar el riesgo a futuro ya que un deterioro en el ITB empeora el pronóstico y lo asocia con la enfermedad coronaria y cerebrovascular (24).

7. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

La función endotelial se ha evaluado en la literatura con una variedad de métodos de ensayos invasivos y no invasivos. La elevación de los marcadores séricos (por ejemplo, moléculas de adhesión, selectinas, proteína C reactiva, MDA, IL-6) se ha asociado con la disfunción endotelial y sus factores de riesgo, pero distinguir entre la estimulación endotelial y daño endotelial es difícil (70). El aumento en la degradación del óxido nítrico y deterioro de la vasodilatación mediada por el endotelio se asocia con factores de riesgos cardiovascular establecidos, incluyendo la hiperlipidemia, el tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y un número creciente de enfermedades. Es importante destacar que la disfunción endotelial en las arterias periféricas se correlaciona con la presencia de disfunción endotelial coronaria y enfermedad arterial coronaria demostrada angiográficamente (71). Por lo tanto, la disfunción endotelial se comporta como un marcador para los pacientes con enfermedad vascular "preclínica" e identifica pacientes en los que la intervención terapéutica puede ser beneficioso. Esto pone de relieve la necesidad de un medio preciso y reproducible para evaluar la función endotelial.

8. FLUJO MEDIADO POR VASODILATACION DE LA ARTERIA BRAQUIAL

La medición de la vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial fue descrito por primera vez por Anderson y Mark en 1989. El flujo de sangre a través de la arteria braquial se incrementa en respuesta a la hiperemia transitoria, que está provocada por la inducción de dilatación pos-isquémica de la red vascular distal. La isquemia se induce por el inflado

de un manguito de oclusión arterial, colocado en el extremo proximal o mediados de antebrazo. Después de la deflación del manguito, aumenta el flujo de la arteria braquial debido a dilatación de los vasos distales, y este aumento del flujo aumenta fuerza de cizallamiento de la arteria braquial, lo que resulta en vasodilatación. En general se cree que está mediada por el óxido nítrico producido por las células endoteliales, quizás a través de la fosforilación inducida por la fuerza de estrés de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Las arterias sanas típicamente muestran un aumento del diámetro en el rango de 5% a 15%; el flujo de la arteria braquial generalmente aumenta de 5 a 6 veces (72). En pacientes con deterioro de la biodisponibilidad de NO (y, por tanto, la función endotelial alterada), la respuesta dilatadora se ve disminuida, y en algunos pacientes se observa una respuesta constrictor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La revascularización Endovascular (angioplastía) es un procedimiento mínimamente invasivo, que está orientado al re-establecimiento del flujo sanguíneo en los pacientes con isquemia crítica de miembros pélvicos. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes muestran una respuesta desfavorable post-angioplastía y requerirán amputación de la extremidad. Se han estudiado algunos factores pronósticos de amputación, entre los cuales se encuentran la calcificación vascular severa de vasos infra inguinales, presencia de Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo. La fisiopatología de estos factores convergen en aspectos de daño endotelial común. De hecho, se ha sugerido que la DE y la inflamación son piezas clave del daño vascular y podrían predecir complicaciones arteriales post-angioplastía.

Las CPE's han mostrado una participación relevante en varios estudios y ensayos clínicos, los datos publicados hasta ahora sugieren que podrían ser considerados para el desarrollo de terapéuticas y estrategias pro- y antiangiogénicos eficaces dirigidos a la mejora de la vascularización del tejido y la supresión del crecimiento tumoral y la metástasis. Por lo tanto, las CPEs podrían tener un papel pronóstico de daño vascular y amputación, debido a sus actividades angio-reparativas. Sin embargo, la capacidad de los marcadores de disfunción endotelial y el nivel de CPE's han sido explorados de forma insuficiente en el pronóstico de amputación pacientes con EAP, por lo que se pretende conocer si

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los marcadores de Disfunción Endotelial y el nivel de Células Progenitoras Endoteliales se relacionan con el pronóstico de amputación pacientes con EAP?

JUSTIFICACIÓN

En Estados Unidos se estima que el porcentaje de pacientes que sufren EAP es de 23%, y un porcentaje considerable desarrolla isquemia crítica de miembros pélvicos. En México existe una elevada prevalencia de Diabetes Mellitus, hipertensión arterial y tabaquismo, que comúnmente se asocia al desarrollo y complicación de la EAP. La angioplastia representa un procedimiento mínimamente invasivo que mejora el flujo sanguíneo arterial y por tanto la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo el pronóstico de complicaciones vasculares como progresión de la enfermedad, re-estenosis del stent o necesidad de amputación post-procedimiento es variable en cada paciente.

No existe un marcador totalmente confiable para predecir complicaciones mayores como la amputación temprana de la extremidad.

Varios estudios han sugerido que la presencia de DE y otros factores que regulan el daño y reparación endotelial, modifican significativamente las probabilidades de presentar progresión de la enfermedad isquémica, particularmente en las extremidades pélvicas. Sin embargo, la capacidad de los marcadores de disfunción endotelial y el nivel de células progenitoras endoteliales han sido explorados de forma insuficiente en el pronóstico de amputación de pacientes con EAP. Por lo que sería conveniente evaluar la relación entre los marcadores de disfunción endotelial y el nivel de células progenitoras endoteliales con el pronóstico de amputación en pacientes con EAP.

Lo que permitiría predecir los casos de amputación mayor temprana, definida como la amputación de que se realizará en los siguientes 30 días, permitiendo establecer un pronóstico más preciso de evolución post-angioplastía. Nuestro estudio es factible ya que se realiza en un hospital de concentración nacional con alto volumen de pacientes con isquemia crítica de miembros pélvicos.

HIPÓTESIS.

Ha: Los valores de CPEs y/o valores de vasodilatación reactiva (FMD), por arriba de la mediana de distribución que se establezca en este estudio, se asociará a la prevalencia de amputaciones de miembro pélvico en los siguientes 30 días post-angioplastía en los pacientes con isquemia crítica.

Ho: Los valores de CPEs ni los valores de vasodilatación reactiva (FMD), por arriba de la mediana de distribución que se establezca en este estudio, NO se asociará a la prevalencia de amputaciones de miembro pélvico en los siguientes 30 días post-angioplastía en los pacientes con isquemia crítica.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la asociación de CPEs y/o valores de vasodilatación reactiva (FMD), con la prevalencia de amputación de miembro pélvico en los siguientes 30 días post-angioplastia en los pacientes con isquemia crítica.

Objetivos Específicos

Para alcanzar este objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- a) Caracterizar la población de estudio de acuerdo a sus factores de riesgo vascular y comorbilidades.
- b) Determinar el grado de DE de los miembros pélvicos en pacientes con isquemia crítica sometidos a angioplastia.
- c) Determinar el número de CPE's circulantes en pacientes con isquemia crítica sometidos a angioplastia.
- d) Establecer el punto de corte de DE y CPE's, a través de la mediana de distribución que se establezca en este estudio.
- e) Realizar el seguimiento a 30 días post-angioplastia, determinando el número de casos que requirieron amputación.
- f) Determinar el grado de asociación pronóstica entre los valores superiores al corte de DE y CPEs con el número de casos que requirieron amputación.

MATERIAL Y METODOS

Diseño y tipo de estudio.

Se trata de un estudio descriptivo, cuasi-experimental, prospectivo, con análisis correlacional en pacientes con Isquemia Crítica, candidatos a Angioplastía de miembros pélvicos quienes muestran distintos grados de afección y disfunción endotelial, provenientes del servicio de angiología y cirugía vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, en el período comprendido del 15 de Diciembre del 2015 al 01 de Agosto del 2016. El cual fue aprobado por el Comité de Investigación, Bioseguridad y Ética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Tipo de muestreo

NO PROBABILÍSTICO.

Los pacientes se reclutaron de manera consecutiva, de acuerdo a su programación de atención por el servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres.
- Edad 18 a 80 años.
- Pacientes con isquemia crítica de miembros pélvicos.
- Candidatos a Angioplastía de miembros pélvicos con balón y/o stent.
- Aceptación para participar en el estudio mediante consentimiento de informado.

Criterios de no inclusión

- Procedimiento crossover.
- Estenosis ilíaca, aorta abdominal o coartación aórtica.
- Insuficiencia cardíaca NYHA III ó IV.
- Arritmia cardíaca severa.
- Malignidades.
- Enfermedades pro-inflamatorias o recibir tratamiento anti-inflamatorio (esteroides, inmunomoduladores, citotóxicos, etc)

Criterios de interrupción ó eliminación

- Deseo de retiro voluntario del estudio.
- Datos insuficientes para un análisis adecuado.

Técnicas y Procedimientos

- **Toma de muestras.** Se obtuvieron 16 ml de sangre arterial femoral, mediante catéter de trabajo insertado de forma rutinaria a través de introductor arterial femoral durante el procedimiento quirúrgico (angioplastia) para la obtención de células endoteliales progenitoras y marcadores inflamatorios. Dicha toma se detalla de la siguiente manera: se obtuvieron 4 ml al momento de avanzar catéter de trabajo hasta el sitio de lesión (estenosis u oclusión), 4 ml al momento de realizar angioplastia (con stent o balón), 4 ml a los 30 minutos de haber realizado la angioplastia y otros 4 ml antes de realizar arteriografía final de control. Dicha toma no otorgó mayor tiempo quirúrgico, procedimientos ni riesgos adicionales para el estado del paciente.
- **Disfunción endotelial e inflamación.** La disfunción endotelial se evaluó mediante prueba clínica de vasodilatación reactiva, según las recomendaciones de la “International Brachial Artery Reactivity Task Force”, con equipo de ultrasonido Hitachi, Aloka Prosound Alfa-7 (2009) y transductor lineal vascular de 5 - 10 Mhz, con el cual se midió el diámetro la arteria braquial por encima de la fosa antecubital. El manguito del esfigmomanómetro se colocó por debajo del sitio de medición en el antebrazo y se insufló a 50 mmHg por encima de la presión arterial sistólica durante 5 minutos para luego desinflarlo. Se tomaron medidas de la arteria braquial en su máxima dilatación en los 60 segundos posteriores. Se calculó el grado de dilatación utilizando la siguiente ecuación (%) = (máximo diámetro en vasodilatación inducida - diámetro basal) × 100 / diámetro basal. Estas fueron tomadas en el preoperatorio y posoperatorio, tomándose como punto de corte la mediana de distribución de la población de estudio. Se complementó el FMD con la determinación de moléculas de adhesión endotelial (sICAM), VEGF y malondialdehído (MDA) como marcador de estrés oxidante, mediante kits de ELISA, de análisis colorimétricos comercialmente disponibles, siguiendo las recomendaciones del proveedor. El índice neutrófilo-linfocito se calculó a partir de la biometría hemática obtenida del laboratorio clínico de rutina.
- **Nivel de CPE's.** Las muestras sanguíneas fueron procesadas de forma inmediata para la obtención de plasma y su posterior congelación. El nivel de CPEs se evaluó mediante el número estandarizado de CPEs circulantes, determinadas mediante citometría de flujo en población de células CD34+, CD45+. Para el análisis se excluyeron los restos celulares en un gráfico de dispersión de puntos lateral/anterógrado. Se realizaron determinaciones del número absoluto de subpoblaciones celulares CD34, CD45 y CD34+/CD45+ en la población de células mononucleares circulantes. Tanto los marcadores pro-inflamatorios como los niveles de CPEs se determinaron en el laboratorio de investigación de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica, por personal adscrito a ese laboratorio.

- **Amputación post-angioplastía.** Después de realizar la angioplastía, se realizó el seguimiento de los pacientes durante 30 días, y se determinó el número y porcentaje de pacientes que requirieron amputación mayor de miembro pélvico a nivel óptimo.

Análisis estadístico.

Las características demográficas se describieron mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión; así como número de casos y porcentaje.

Para el análisis estadístico inferencial, inicialmente se aplicó prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos, y posteriormente se comparó los valores de CPEs y FMD (divididos a nivel de corte de su mediana de distribución) con la proporción de pacientes que requirieron amputación en un seguimiento de 30 días post-angioplastía. Esta evaluación se realizará mediante prueba exacta de Fisher, de acuerdo al número obtenido de casos. Se consideró significancia estadística con $p < 0.05$. El análisis se realizó mediante software IBM SPSS statistics versión 20.

RESULTADOS

Se reclutó a 16 pacientes, 8 (50%) hombres y 8 (50%) mujeres, edad promedio 68 años, quienes cumplieron los criterios de selección. Sus características clínico-demográficas se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características poblacionales basales (n=16)

<i>Edad (años) (mediana [p25-p75])</i>	68 (64.7 - 76.5)
<i>Sexo masculino (n[%])</i>	8 (50)
<i>Tabaquismo (n[%])</i>	8 (50)
<i>Comorbilidades (n[%])</i>	
- <i>Diabetes mellitus</i>	16 (100)
- <i>Hipertensión arterial</i>	12 (75)
- <i>Cardiopatía isquémica</i>	3 (18.7)
- <i>Dislipidemia</i>	9 (56.2)
- <i>Enfermedad cerebro vascular</i>	1 (6.25)
- <i>Enfermedad renal crónica</i>	3 (18.7)
<i>Laboratorio (mediana [p25-p75])</i>	
- <i>Glicemia de ayuno (mg/dL)</i>	180.5 (144.5 – 216.5)
- <i>HbA1C (%)</i>	8.3 (7.8 – 9.1)
- <i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.98 (0.63 – 1.55)
- <i>BUN (mg/dL)</i>	19.8 (14.2 – 37.3)
- <i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	175.0 (125.0 – 213.7)
- <i>Colesterol total (mg/dL)</i>	120.0 (102.0 – 130.0)
<i>Medicamentos (n[%])</i>	
- <i>Hipolipemiantes</i>	10 (83.3)
- <i>Hipoglicemiantes</i>	16 (100)
- <i>Antiagregantes</i>	9 (56.2)
- <i>Vasodilatador</i>	2 (12.5)
- <i>Anticoagulantes</i>	0 (0)

Los resultados se expresaron como mediana (p25-p75); así como número y porcentaje.

De acuerdo a la evaluación integral por médicos de cirugía vascular y angiología, el grado de afección vascular y los valores de marcadores pro-inflamatorios se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Daño vascular y marcadores pro-inflamatorios (n=16)

<i>FMD (%) (mediana [p25-p75])</i>	-7.8 (-9.3 a 7.1)
<i>Índice tobillo-brazo</i>	
- derecho	0.5 (0.40 – 0.73)
- izquierdo	0.6 (0.56 – 0.70)
<i>Clasificación de Rutherford</i>	
- I,II,III	0 (0)
- IV	1 (6.25)
- V	1 (6.25)
- VI	14 (87.5)
<i>Antecedente revascularización ó amputación</i>	
- si	6 (37.5)
- no	10 (62.5)
<i>Marcadores Inflamación</i>	
- Neutrófilos (células/dL)	65.8 (58.6 – 73.5)
- Linfocitos (células/dL)	22.4 (16.7 – 29.2)
- NtLR (células/dL)	2.9 (1.9 – 4.5)
<i>Marcadores de células y moléculas relacionadas a daño vascular</i>	
- CPEs (%) basal	0.2 (0.10 – 0.20)
- MDA (nM/L) basal	0.86 (0.83 – 0.87)
- VEGF-a (pg/mL) basal	110.0 (106.5 – 116.6)
- CPEs (%) 30 min post-angioplastía	0.1 (0.10 – 0.175)
- MDA (nM/L) 30 min post-angioplastía	0.93 (0.88 – 0.97)
- VEGF-a (pg/mL) 30 min post-angioplastía	140.0 (124.2 – 148.7)

Los resultados se expresaron como mediana (p25-p75); así como número y porcentaje. Abreviaturas: FMD, prueba de vasodilatación reactiva; NtLR, índice neutrófilo/linfocito; CPEs, células progenitoras endoteliales; IL6- interleucina 6; MDA, malondialdehido.

En los análisis iniciales se observó tendencia al incremento en MDA y VEGF posterior a la angioplastia.

Se determinaron distintas subpoblaciones de CPE's CD34⁺, CD45⁺, CD45/34⁺, de las cuales, la subpoblación CD34⁺, a un punto de corte de 0.3%, se asoció con amputación mayor hasta en cuatro pacientes (n=4, 80%; Fisher p=0.68).

Por otro lado, el valor de FMD basal pre-quirúrgico de todos los pacientes estuvo en intervalos considerados como EAP severa. De acuerdo a los valores encontrados en esta población, se estimó un punto de corte de -7.8%, con lo que se dividió la muestra en un grupo con FMD con intervalo -7.8 a -11.3% (grupo 1) y otro grupo con FMD -5.4 a 16.2% (grupo 2). El grupo 1 mostró mayor incidencia de amputación mayor (n=4, 80%; Fisher p=0.28), de manera similar a la subpoblación de CPE's CD34⁺.

DISCUSIÓN

La población de estudio se caracterizó por una alta prevalencia de enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia, como principales entidades asociadas a daño vascular; de forma similar a lo reportado por otros autores.

Respecto a la caracterización del daño vascular y marcadores pro-inflamatorios, el valor de basal de NtLR se encontró elevado (mayor a 3) (74); en varios casos, lo cual sugiere que los pacientes con isquemia crítica mantienen un nivel de inflamación subclínica permanente. Por otro lado, los marcadores de estrés oxidante (MDA) y de respuesta angiogénica (VEGF-a) parecen ser sensibles al procedimiento de angioplastia y/o reperfusión. La elevación de VEGF-a es concordante con otros reportes y podría interpretarse como una respuesta angiogénica; sin embargo el procedimiento endovascular también induce elevación de MDA, de manera similar a reportes de daño y apoptosis inducidos por isquemia-reperfusión (75). Por lo que es posible que la propia angioplastia induzca tanto factores angiogénicos como una proporción de moléculas pro-oxidantes, cuyo balance podría tener algún valor clínico pronóstico.

La subpoblación de CPE's CD34⁺, a un punto de corte de 0.3%, se asoció con amputación mayor hasta en cuatro pacientes (n=4, 80%; Fisher p=0.68). Este resultado denota una tendencia, que no alcanza significancia estadística, probablemente al tamaño de muestra. Existen pocos estudios que exploren esta subpoblación en isquemia crítica de extremidades, por lo que este reporte cobra relevancia. De manera similar, el valor de FMD basal pre-quirúrgico, con valores mayores a un punto de corte de -7.8%, mostró una tendencia para asociarse con amputación mayor (n=4, 80%; Fisher p=0.28), de manera similar a la subpoblación de CPE's CD34⁺. Dicha tendencia motiva a realizar más estudios a distintos tiempos y mayor muestra para confirmar los hallazgos del presente trabajo.

CONCLUSIÓN.

La subpoblación de CPE's CD34⁺ basal circulantes, al igual que el FMD, se asoció con amputación mayor en 80% de los casos, denotando una tendencia sin significancia estadística. Otros marcadores de daño y reparación endotelial también mostraron cambios relacionados con el procedimiento endovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med*. 2001;344:1608–1621.
2. Tabas I, Glass CK. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 2013;339:166-72.
3. Calder PC. Inflammation: an introduction. In: Garg ML, Wood LG, editors. *Nutrition and physical activity in inflammatory diseases*. Oxfordshire, UK: CABI International; 2013. p. 1-22.]
4. Smith GD, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990;82: 1925-31
5. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1172-81).
6. Kazmers A, Perkins AJ, Jacobs LA. Major lower extremity amputation in Veterans Affairs medical centers. *Ann Vasc Surg* 2000;14: 216-22).
7. (Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory function of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27–36).
8. (Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5).
9. (Celermajer DS, Sorensen KE, Bull CM, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:468–74)
10. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168:344–351).
11. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613–9).
12. Xiong JW. Molecular and developmental biology of the hemangioblast. *Dev Dyn* 2008;237:1218–31).
13. Xu Q. The impact of progenitor cells in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:94–101).
14. Hu Y, Davison F, Zhang Z, Xu Q. Endothelial replacement and angiogenesis in arteriosclerotic lesions of allografts are contributed by circulating progenitor cells. *Circulation* 2003;108:3122–7)
15. (Klein D, Hohn HP, Kleff V, Tilki D, Ergun S. Vascular wall-resident stem cells. *Histol Histopathol* 2010;25:681–9).
16. Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. *J Clin Pathol* 2006;59: 232 – 239)
17. Otsuka F, Finn AV, Yazdani SK, Nakano M, Kolodgie FD, Virmani R. The importance of the endothelium in atherothrombosis and coronary stenting. *Nat Rev Cardiol* 2012;9: 439 – 453).

18. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, et al. (2011) Vascular Inflammation and Repair Implications for Re-Endothelialization, Restenosis, and Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol Intv* 4: 1057–1066)
19. Allison MA, Ho E, Denenberg JO, et al. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med.* 2007;32:328-333).
20. Sánchez Maciá M, Castaño Picó MJ. Prevalencia de enfermedad arterial periférica en distintos países. Factores de riesgo y tratamiento. *Revista Científica de Enfermería* 2011 Vol. 3, 1-16).
21. Quiroz Meza G, Salazar Nassar J, Castillo Rivas J. Atención de los pacientes con enfermedad arterial periférica en los hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social. *Acta méd. Costarric.* 2011 Vol 53(4), 182- 87).
22. Buitron Granados LV, Martinez Lopez CM, Escobedo de la Peña J. Prevalence of peripheralarterial disease and related risk factors in a urban Mexican population. *Angiology* 2004;55:43-51).
23. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease. The San Diego Population Study. *Circulation.* 2005;112:2703-2707).
24. TASC II).
25. HIRSCH A, CRIQUI M, TREAT-JACOBSON D, REGENSTEINER J, CREAGER M, OLIN J et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317e1324.)
26. Erb W. Klinische Beiträge zur Pathologie des Intermittieren- den Hinkens. *Munch Med Wochenschr.* 1911;2:2487).
27. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of periph- eral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand.* 1987;221:253-260
28. Murabito JM, Evans JC, D'Agostino RB, Wilson PWF, Kannel WB. Temporal trends in the incidence of intermittent clau- dication from 1950 to 1999. *Am J Epidemiol.* 2005;162:430-437).
29. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FI, Powe Nr et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and car- diovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421e431).
30. Criqui MH, Deneberg JO, Langer RD, et al. Peripheral arte- rial disease and hypertension. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension Primer.* Dallas: American Heart Association; 2003:250-252).
31. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al. Intermit- tent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96:44-49).
32. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease. The San Diego Population Study. *Circulation.* 2005;112:2703-2707
33. Tseng CH. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care.* 2004;27:517-521
34. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation.* 2006;113:2623-2629

35. Fishbane S, Youn S, Kowalski EJ, et al. Ankle-arm blood pressure index as a marker for atherosclerotic vascular diseases in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25:34-39
36. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001;285:2481-2485
37. Garcia W. Enfermedad arterial Periferica. *Revista de la Sociedad de cardiología de corrientes.* 2009; 16: 10-14).
38. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-4).
39. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27–31.
40. Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2002; 12:88–96.)
41. Barber, C.L. and Iruela-Arispe, M.L. (2006) The ever-elusive endothelial progenitor cell: identities, functions and clinical implications. *Pediatr. Res.* 59, 26R–32R).
42. Emerging biology of vascular wall progenitor cells in health and disease Derya Tilki^{1,2,3}, Hans-Peter Hohn¹, Babek Ergu⁴, Shahin Rafii² and Süleyman Ergu¹).
43. Simionescu, N. and Simionescu, M.L.W., eds (1988) *Cell and Tissue Biology*, pp. 353–400, Baltimor, Munich, Urban & Schwarzenberg).
44. Sugiyama S, Kugiyama K, Nakamura S, Kataoka K, Aikawa M, Shimizu K, Koide S, Mitchell RN, Ogawa H, Libby P. Characterization of smooth muscle-like cells in circulating human peripheral blood. *Atherosclerosis.* 2006; 187:351-62).
45. Valluru M, Staton CA, Reed MW, Brown NJ. Transforming Growth Factor- β and Endoglin Signaling Orchestrate Wound Healing. *Front Physiol.* 2011;2:89).
46. Orlandi A, Bennett M. Progenitor cell-derived smooth muscle cells in vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2010; 79:1706–1713).
47. Shi Q, Rafii S, Wu MH, Wijelath ES, Yu C, Ishida A, Fujita Y, Kothari S, Mohle R, Sauvage LR, Moore MA, Storb RF, Hammond WP. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood.* 1998; 92:362-7).
48. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med.* 2000; 6:389–395)
49. Kerbel Q, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2:727-739)
50. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, Bruno B, Ishida A, Nash R, Storb RF, Sauvage LR, Hammond WP, Wu MH. Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD34⁺ bone marrow cells. *Blood.* 2000; 95:581–585).
51. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res.* 1999; 85:221-228)

52. Walter DH, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: regulation and contribution to adult neovascularization. *Herz* 2002; 27:579– 588).
53. Hattori K, Dias S, Heissig B, Hackett NR, Lyden D, Tateno M, Hicklin DJ, Zhu Z, Witte L, Crystal RG, Moore MA, Rafii S. Vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 stimulate postnatal hematopoiesis by recruitment of vasculogenic and hematopoietic stem cells. *J Exp Med.* 2001; 193:1005–1014).
54. Rafii S, Meeus S, Dias S, Hattori K, Heissig B, Shmelkov S, Rafii D, Lyden D. Contribution of marrow-derived progenitors to vascular and cardiac regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2002; 13:61–67).
55. Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, Bosch-Marce M, Masuda H, Losordo DW, Isner JM, Asahara T. Stromal cell- derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003; 107:1322–1328).
56. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res.* 2001; 89:e1–e7).
57. Loomans CJ, de Koning EJ, Staal FJ, Rookmaaker MB, Verseyden C, de Boer HC, Verhaar MC, Braam B, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004; 53:195-9).
58. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, Sasaki K, Shimada T, Oike Y, Imaizumi T. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103:2776–2779).
59. George J, Goldstein E, Abashidze S, Deutsch V, Shmilovich H, Finkelstein A, Herz I, Miller H, Keren G. Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur Heart J.* 2004; 25:1003-8).
60. Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, Girardi L, Yurt R, Himel H, Rafii S. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2_AC133_ endothelial precursor cells. *Circ Res.* 2001; 88:167–174).
61. Valgimigli M, Rigolin GM, Fucili A, Porta MD, Soukhomovskaia O, Malagutti P, Bugli AM, Bragotti LZ, Francolini G, Mauro E, Castoldi G, Ferrari R. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 110:1209-12).
62. Dong C, Goldschmidt-Clermont PJ. Endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for cardiovascular disease. *J Interv Cardiol* 2007; 20:93-9)
63. Leng GC, et al: Incidence, natural history, and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 25:1172–1181, 1996).
64. Sluka KA: Pain mechanisms involved in musculoskeletal disorders. *J Orthop Sports Phys Ther* 24:240–254, 1996.)
65. Whyman MR, et al: Is intermittent claudication improved by percutaneous transluminal angioplasty? A randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 26:551–557, 1997).
66. Rutherford 8va

67. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci.* 1950; 220:117-126).
68. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg.* 1969;56:676-679).
69. Kreines K, Johnson E, Albrink M, et al. The course of peripheral vascular disease in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:235-243).
70. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial function. *Ann Med* 2000;32:293-304.)
71. Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25: 640-3).
72. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Meredith IT. Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated dilation. *Clin Sci* 2000;99: 261-7)
73. Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies. A practical manual. Geneva: World Health Organisation, 1991.
74. Diego Martínez-Urbistondo, Almudena Beltrán, Oscar Beloqui y Ana Huerta. EL índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrologia* 2016;36(4):397–403
75. Wang WQ, Ma CG, Xu SY. Protective effect of hyperin against myocardial ischemia and reperfusion injury. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2015 Jan;40(1):118-23

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: "PAPEL DE LAS CELULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES Y BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL EN LOS PACIENTES CON ISQUEMA CRITICA SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA".

Ciudad de México, a ____ de _____ 201__

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no, deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor(a): _____, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será determinar la utilidad de marcadores inflamatorios y células endoteliales progenitoras en los pacientes que como usted padecen de enfermedad arterial periférica (isquemia crítica), y que son sometidos a procedimientos de Cirugía Endovascular (Angioplastia), mediante la corrección de oclusiones o estenosis de las arterias en los miembros pélvicos, esperando lograr determinar cual es el pronóstico de su enfermedad tras la cirugía.

Su participación en el estudio consiste en responder preguntas del historial médico y permitir que los investigadores obtengan 16 ml de sangre arterial femoral la cual será tomada mediante un catéter de trabajo el cual se inserta de forma rutinaria a través de un introductor arterial femoral que se coloca durante el procedimiento quirúrgico (angioplastia) para la obtención de células endoteliales progenitoras y marcadores inflamatorios. Dicha toma se detalla de la siguiente manera: se obtendrán 4 ml al momento de avanzar catéter de trabajo hasta sitio de la lesión (estenosis u oclusión), 4 ml al momento de realizar la angioplastia, 4 ml a los 30 minutos de haber realizado la angioplastia y otros 4 ml antes de realizar arteriografía final de control. Finalmente después de salir del hospital se hará un seguimiento en los primeros 30 días de su condición clínica, con preguntas de su evolución y mediciones clínicas (ITB, Flujos Arteriales y Rastreo con Ultrasonido Doppler) y de ser necesarios estudios que su médico tratante considere necesarios.

BENEFICIOS: El presente estudio no tendrá un beneficio directo para usted y su familia, permitirá obtener nuevas herramientas para el pronóstico vascular de pacientes después de ser sometidos a procedimientos de angioplastia así como desarrollar nuevas alternativas terapéuticas. Gracias a su participación altruista se puede beneficiar a otros pacientes y sus familias, al encontrar nuevas formas de tratamiento y diagnóstico para esta enfermedad.

RIESGOS: Su participación no conlleva riesgos ya que únicamente se hará la toma de muestra del catéter de trabajo que se inserte a través del introductor femoral.

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente que su paciente participe o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre", si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee, sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION. En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad”.

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA:

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Ignacio Escotto Sánchez, Médico Adscrito de Angiología, Cirugía vascular y Endovascular.

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dr. Yasser Alberto Rizo García, Médico Residente de Tercer Año de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular.

En caso de dudas, favor de comunicarse a la Coordinación División I de Cardiología, Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular: Teléfono de contacto: 5200-5003 Ext. 14276. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, D.F. C.P 03100.

El presente documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dra. Zoé G. Sondón García.
Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, C.P. 03229, Delegación Benito Juárez, México, D.F.
Tel.: (55) 52003544.

Anexo 2
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

PROTOCOLO PARA TESIS:

“PAPEL DE LAS CELULAS PROGENITORAS ENDOTELIALES Y BIOMARCADORES DE DISFUNCION ENDOTELIAL EN LOS PACIENTES CON ISQUEMA CRITICA SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA”.

CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

Nombre: _____

Expediente: _____

Edad: ____ (años) Sexo: ____ (F/M)

Comorbilidades: (Si/No)

DM2: ____ HAS: ____ IAM: ____ Dislipidemia: ____

Enfermedad Arterial Cerebral: ____ IRC: ____ Tabaquismo: _____ Paquetes año _____

Tratamiento médico: (fármacos) (Si/No)

Antiplaquetarios: ____ Anticoagulantes: ____ Hipolipemiantes: ____ Hipoglucemiantes: ____

Diagnostico de Ingreso: _____

Clínica: (Si/No)

Claudicación: leve ____ moderada ____ severa ____ Dolor en reposo: ____

Lesión Tisular: ____ 1= compromiso <2/3 del pie 2= compromiso >2/3 del pie 3= compromiso de la pierna

Miembro pélvico Derecho:

PULSOS: Femoral ____ Poplíteo ____ TA: _____ TP: _____ Peroneo: _____

FLUJOS: TA: _____ TP: _____ Peroneo: _____

(A: ausente P: presente) (M: mono, B: bi o T: trifásicos).

ITB: PRE _____ Y POST _____

Miembro pélvico Izquierdo:

PULSOS: Femoral_____ Poplíteo _____ TA:_____ TP:_____ Peroneo:_____

FLUJOS: TA:_____ TP:_____ Peroneo:_____

(A: ausente P: presente) (M: mono, B: bi o T: trifásicos).

ITB: PRE_____ Y POST_____

Presión Braquial:_____

Exámenes de laboratorio:

Hemoglobina: _____ Leucocitos: _____ Glucosa: _____ Creatinina: _____

BUN: _____ Colesterol total: _____ Triglicéridos: _____ Hb A1C: _____

Estudios de Gabinete:

○ USD Doppler	PRE	POST
FMD (Flow Mediated Dilatation)		
Diámetro Arterial Braquial sin estrés:	_____	_____
Con estrés:	_____	_____

Diámetro de la Arteria Femoral Derecha: _____ Diámetro de la Arteria Femoral Izquierda: _____

○ ANGIOTAC / ARTERIOGRAFIA:

Número de vasos infrageniculares afectados: _____ (1,2,3)

Número de vasos infrageniculares permeables: _____ (1,2,3)

Vasos afectados: _____ (1= Tibial anterior 2= Tibial posterior 3= Peronea).

Clasificación de Rutherford: _____ Clasificación de TASC: _____

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:

○ CIRUGIA REALIZADA:

- **AMPUTACION TEMPRANA** _____//_____ **(Si/No)** // amputación menor=1, amputación mayor=2)

NUMERO DE CPE'S:

MARCADORES INFLAMATORIOS: