



Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular

TÍTULO:

**RELACION DE ADIPONECTINA Y MACRÓFAGOS M1 PERIVASCULARES CON
LA AMPUTACION MAYOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL
PERIFERICA**

Presenta:

DR. OSCAR ANTONIO LOMAN ZUÑIGA

TESIS DE POSGRADO

Para obtener título de:

ESPECIALIDAD EN ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR

ASESORES:

DR. IGNACIO ESCOTTO SANCHEZ

Angiólogo y Cirujano vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

DR. JUAN MIGUEL RODRIGUEZ TREJO

Angiólogo, Cirujano vascular y Jefe de servicio de Angiología y cirugía vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

DR. GABRIEL HERNANDEZ DE RUBIN

Angiólogo y Cirujano vascular del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

AGOSTO 2017



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.



TÍTULO:

RELACION DE ADIPONECTINA Y MACRÓFAGOS M1 PERIVASCULARES CON LA AMPUTACION MAYOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

Presenta:

DR. OSCAR ANTONIO LOMAN ZUÑIGA



HOJA DE FIRMAS:

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Aura Erazo Valle Solís	

Del Jefe de Servicio	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Juan Miguel Rodríguez Trejo	

Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Ignacio Escotto Sánchez	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Luis Ernesto Gallardo Valencia	



ÍNDICE:

Resumen.....	5
Abreviaturas	6
Introducción.....	7
Antecedentes.....	8
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis.....	16
Objetivo General.....	17
Objetivos Particulares.....	17
Metodología.....	17
Aspectos éticos.....	19
Consentimiento informado.....	20
Conflicto de intereses.....	22
Condiciones de bioseguridad.....	22
Recursos.....	22
Cronograma de actividades.....	23
Variables.....	24
Perspectivas y Difusión	25
Resultados.....	26
Discusión.....	27
Conclusion.....	28
Referencias bibliograficas.....	29

RESUMEN

La enfermedad arterial periférica representa una manifestación más de la aterosclerosis con un alta prevalencia en el mundo sobre todo en mayores de 70 años. De esta, la forma más grave en que se presenta como isquemia crítica confiere mortalidad elevada y disminución de la calidad de vida. El tejido adiposo perivascular juega un papel crítico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular ya que es metabólicamente activo y sobre todo con expresión aumentada de citocinas proinflamatorias ante la lesión vascular. Hasta el momento el conocimiento es escaso acerca de la función de la adiponectina perivascular en la regulación del vaso de extremidades con isquemia crítica. Así como la actividad de los macrófagos en estado de enfermedad arterial severa.

Se realiza toma de muestra de sangre periférica y toma de tejido adiposo perivascular en pacientes con enfermedad arterial periférica isquemia crítica de miembros inferiores que ingresaron a la unidad de cirugía vascular y que sean sometidos a procedimientos de revascularización. Se procesará muestra de plasma y se realizarán las determinaciones de adiponectina. Por otro lado se realizara determinaciones de adiponectina y macrófagos M1 en tejido adiposo perivascular. Estos datos se correlacionan con la presencia o no de amputación mayor. Una vez recopilados los datos se realizará análisis descriptivo y de correlación entre los fenómenos estudiados.

Resultados: Al momento no es posible proporcionar resultados debido al reclutamiento escaso por falla de la sala de hemodinamia para realización de procedimientos endovasculares

Conclusiones: Al momento no es posible proporcionar resultados debido al reclutamiento escaso por falla de la sala de hemodinamia para realización de procedimientos endovasculares

ABREVIATURAS

EAP: Enfermedad arterial periférica

IC: Isquemia Crítica

IL: Interleucinas

VCAM: Moléculas de Adhesión celular

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa

ON: Oxido Nitrico

DM: Diabetes Mellitus

HAS: Hipertnsión arterial

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica Terminal

TAPV: Tejido Adiposo Perivascular

GIM: Grosor Intima-media

IMC: Indice de Masa Corporal

FMD: Dilatación Mediada por Flujo

MCP-1: Proteína Quimioatrayente de Monocitos

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica constituye una de las manifestaciones de la aterosclerosis, compartiendo origen con la enfermedad cardiovascular. Alcanza una prevalencia de hasta el 20% en los mayores de 70 años. La isquemia crítica constituye la manifestación más grave de la enfermedad arterial periférica. El proceso de aterosclerosis involucra un proceso inflamatorio crónico en el que fisiopatológicamente el incremento en la permeabilidad endotelial secundario al proceso inflamatorio, la llegada de células inmunitarias tales como macrófagos y monocitos, así como linfocitos T y moléculas de adhesión, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de necrosis tumoral alfa.

El tratamiento médico de la enfermedad arterial periférica inicialmente se da con manejo médico óptimo, con estatinas y antiagregante plaquetarios, inhibidores de fosfodiesterasa así como la caminata supervisada. El tratamiento quirúrgico estándar lo constituye el bypass con vena autóloga. En la actualidad se conoce la importancia del tejido adiposo perivascular en la regulación de los procesos metabólicos de los vasos arteriales, tanto en proceso de normalidad así como de enfermedad e inflamación crónica tales como la aterosclerosis, se han documentado diversas funciones protectoras de la adiponectina como factor de protección y su actividad como mecanismo de adaptabilidad del vaso ante un ambiente proinflamatorio.

Al momento la evidencia es escasa en la relación entre los factores inflamatorios y la evolución clínica de los pacientes con enfermedad arterial periférica y su forma más severa, la isquemia crítica. Se considera necesario establecer y detallar la forma en que los factores proinflamatorios, la adiponectina y la actividad de los macrófagos se interrelacionan con resultados clínicos tales como la amputación para establecer estrategias de escrutinio, detección temprana y tratamiento oportuno de pacientes con riesgo alto de pérdida de la extremidad inferior.

ANTECEDENTES

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como una de las manifestaciones de la aterosclerosis la cual se caracteriza por la disminución de la presión de perfusión de los tejidos condicionando isquemia por el flujo sanguíneo insuficiente para cubrir las necesidades fisiológicas del tejido en reposo o sometido a esfuerzo, definiendo la EAP como un ITB menor de 0.9. A nivel mundial Tiene una prevalencia de 4% en mayores de 40 años, sin embargo, esta se eleva hasta el 15 a 20% en personas mayores de 70 años si se toma en cuenta el Índice Tobillo Brazo (ITB) como herramienta de escrutinio.

Existe una relación bien establecida entre la enfermedad arterial periférica y factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia y tabaquismo. EN la población hispano americana, se habla de una prevalencia es de 19.6% en mayores de 65(1). Los reportes nacionales reportan una prevalencia de 10% de los mayores de 70 años. Llama la atención la discrepancia con respecto a la prevalencia a nivel internacional lo cual puede deberse al subregistro. La Enfermedad Arterial Periférica se manifiesta como claudicación intermitente o como isquemia crítica, la cual se define como la disminución en el índice tobillo-brazo menor de 0.4, presencia de dolor en reposo por al menos dos semanas o presencia de ulcera con escasa cicatrización por más de 6 semanas con manejo medico optimo y manejo de la herida. La presentación como claudicación intermitente corresponde a la mayoría de los casos siendo de 90%, sin embargo, el restante 10% de los casos se manifestarán como isquemia critica, de los cuales la mortalidad a los 6 meses es del 20%, al año de 25%, a los 5 años es del 70% y el 40% se les realiza amputación mayor (2). Debido a tales condiciones, la Enfermedad Arterial Periférica constituye serio problema relacionado con incremento de la morbilidad, mortalidad y disminución de la calidad de vida por su relación con amputaciones mayores (3).

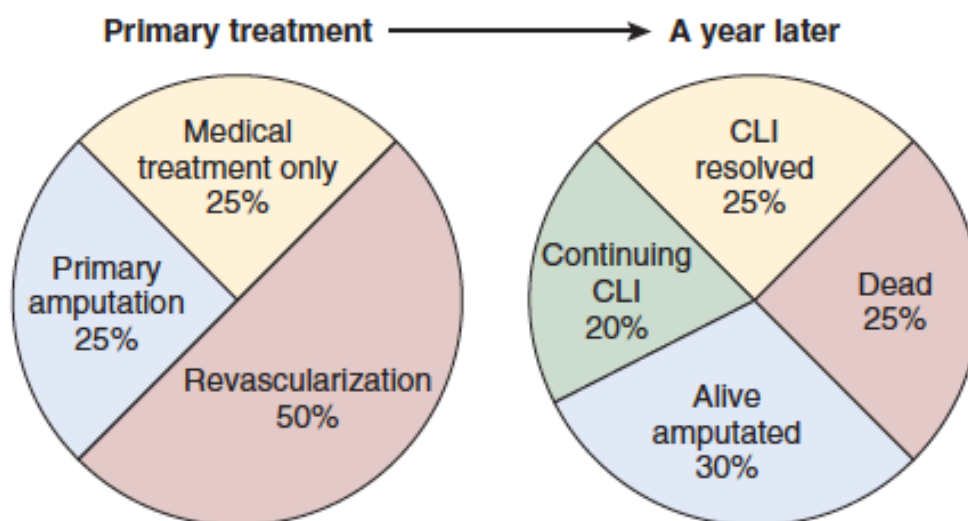


figura 1. Estatus del paciente con enfermedad arterial periférica con tratamiento primario y a un año del mismo.

Tal condición se da por el proceso de aterosclerosis, el cual involucra fisiopatológicamente el incremento en la permeabilidad endotelial secundario al proceso inflamatorio, la llegada de células inmunitarias tales como macrófagos y monocitos, así como linfocitos T y moléculas de adhesión, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$). Todos estos factores interactúan siendo causa y acelerando el proceso inflamatorio vascular en lesiones ateroscleróticas(4)

El tratamiento médico de la enfermedad arterial periférica incluye el manejo con estatinas, antiagregantes y medicamentos con efecto vasodilatador como el cilostazol, los cuales han derivado en mejoría y conservación de la etapa clínica en pacientes claudicadores. Sin embargo, en pacientes con escala de Rutherford 3, 4 y 5 En cuanto al tratamiento El by pass con injerto autólogo o sintético se considera el tratamiento estándar de revascularización para los pacientes con isquemia crítica de los miembros inferiores (5)

El estudio Project of Ex-vivo Graft Engineering Via Transfection (PREVENT III) fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego multicentrico para evaluar la eficacia de un agente farmacológico (edifoligide) para prevenir la falla el injerto en 1400 pacientes a quienes le fue realizado un bypass para el tratamiento de la isquemia crítica. Los resultados mas sobresalientes de este estudio consistió en que no existe diferencia significativa con el uso del medicamento para prevención de la falla. Sin embargo, la utilidad mayor del texto se concentró en la identificación de 5 factores asociados a mal pronóstico para el salvamento de extremidad a un año (Pacientes dependientes de diálisis, pérdida tisular, edad avanzada, anemia y enfermedad coronaria precedente) (6).

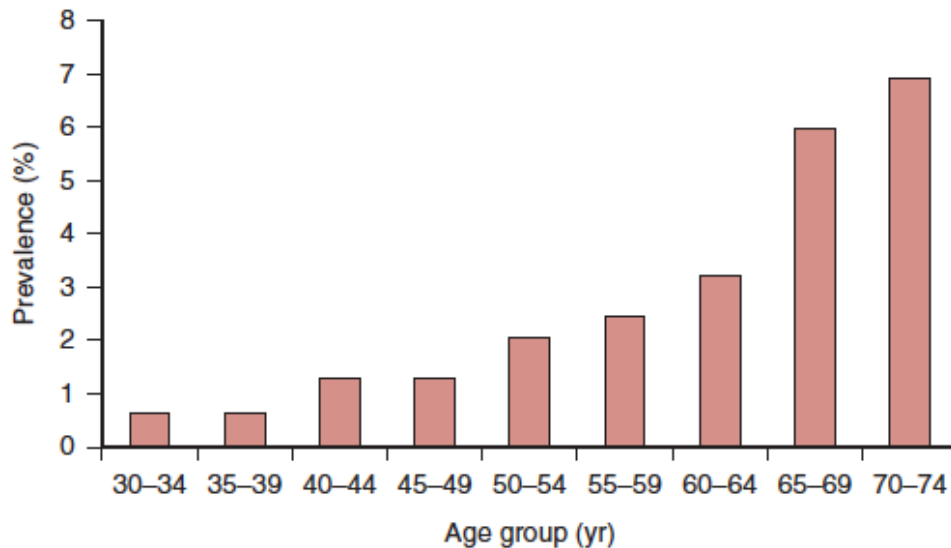


Figura 2. Prevalencia de la claudicación intermitente en estudios poblacionales
 Redrawn from Norgren L, et al: TASC II Working Group, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 45:S7A, 2007.

La obesidad se asocia con enfermedad cardiovascular ya que predispone a la aterosclerosis. La grasa ectópica definida como la disposición de grasa en ubicaciones anatómicas no clásicas incluyendo el corazón, los riñones y vasos sanguíneos (perivascular) contribuyen al desarrollo de enfermedad cardiovascular ejerciendo un efecto tóxico en las estructuras adyacentes. De aquí la importancia del tejido graso en la evolución del proceso inflamatorio a nivel de cualquier tejido vivo(7). En pacientes obesos los cambios metabólicos en el endotelio y grasa perivascular favorecen y perpetua el proceso inflamatorio. Los mecanismos descubiertos incluyen la secreción de adipocinas, así como la infiltración de la grasa por células inmunes proinflamatorias. Favorecen la secreción de leptina y disminuyen la adiponectina. Se estimula la secreción de citocina quimioatrayente de monolitos (MCP-1). Dicho señalamiento exhibe un genotipo proinflamatorio de macrófagos, los M1 o clásicamente activados, los cuales son células espumosas saturadas de lípidos, las cuales demuestran secreción aumentada de TNF- α , IL-6 e IL-8. En no obesos predominan macrófagos M2 los cuales se activan de forma alternante y secretan citrinas antiinflamatorias (8).

TEJIDO ADIPOSO Y GRASA PERIVASCULAR.

El tejido adiposo se localiza a en la totalidad de la anatomía corporal, y puede ser agrupado en las siguientes áreas anatómicas: visceral, subcutánea y perivascular

(PVAT). El tejido adiposo perivascular se define como tejido graso rodeando la vasculatura, a excepción de la circulación cerebral. Se encuentra en la totalidad del organismo y se ha demostrado tiene efecto local sobre los vasos sanguíneos. Así mismo incluye la grasa que rodea los trayectos de las arterias, así como depósitos grasos organo-específicos en los cuales la grasa envuelve la vasculatura (9).

El tejido adiposo perivascular en total representa el 3% de la grasa corporal total. También se incluye dentro de la grasa perivascular al tejido adiposo intramuscular. Anatómicamente el tejido adiposo perivascular se encuentra contiguo a la capa adventicia de la pared vascular. El tejido adiposo perivascular es variable en cantidad y contenido en diferentes estados de enfermedad y se encuentra altamente vascularizada (10).

Históricamente el tejido adiposo se ha visto solamente como un tejido relativamente inerte limitado a su rol en la termorregulación protección muscular y depósito de energía, sin embargo en la actualidad y gracias al estudio del papel que tiene el tejido adiposo en la regulación de los procesos metabólicos, se le conoce como un órgano endocrino con importantes efectos en la función vascular, sobre todo en la modulación de la función del endotelio. Es metabólicamente activo, con su función autocrina, parácrina y endócrina (11). La estrecha proximidad del tejido adiposo perivascular con la adventicia vascular permite la posibilidad de comunicación entre estos dos ambientes celulares diversos (12).

El tejido adiposo perivascular juega un papel crítico en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. En patologías vasculares el tejido adiposo perivascular incrementa en volumen y se hace disfuncional con alteraciones de la composición celular y características moleculares

Actualmente cada vez se está reconociendo más el papel del tejido adiposo en la señalización célula-célula, en la modulación de la actividad del músculo liso vascular, y en la inflamación, todos estos son parte del mecanismo de cicatrización de la herida (13). Diversos reportes sobre la interacción de la adiponectina y factores inflamatorios con relación al tejido adiposo han sido desarrollados

LA ADIPONECTINA Y SU RELACIÓN CON EL PROCESO INFLAMATORIO Y ATEROESCLEROSIS

La adiponectina es una proteína secretora adiposa específica, su relación en la circulación es alrededor de 1000: 1 con respecto a otras citocinas y hormonas. Los niveles bajos de adiponectina es un factor de riesgo para aterosclerosis (13).

La adiponectina tiene propiedades anti-inflamatorias y atero-protectoras en varios tejidos por la actividad inhibitoria de la expresión de moléculas de adhesión vascular y receptores de barrido y reducción de la expresión de $TNF-\alpha$, incremento de la producción de Oxido Nitrico y disminuye la proliferación y migración de células musculares lisas (14).

Además, la adiponectina regula hacia la baja la expresión de moléculas de adhesión del endotelio $vVCAM-1$ $ICAM-1$, y disminuye la función plaquetaria.

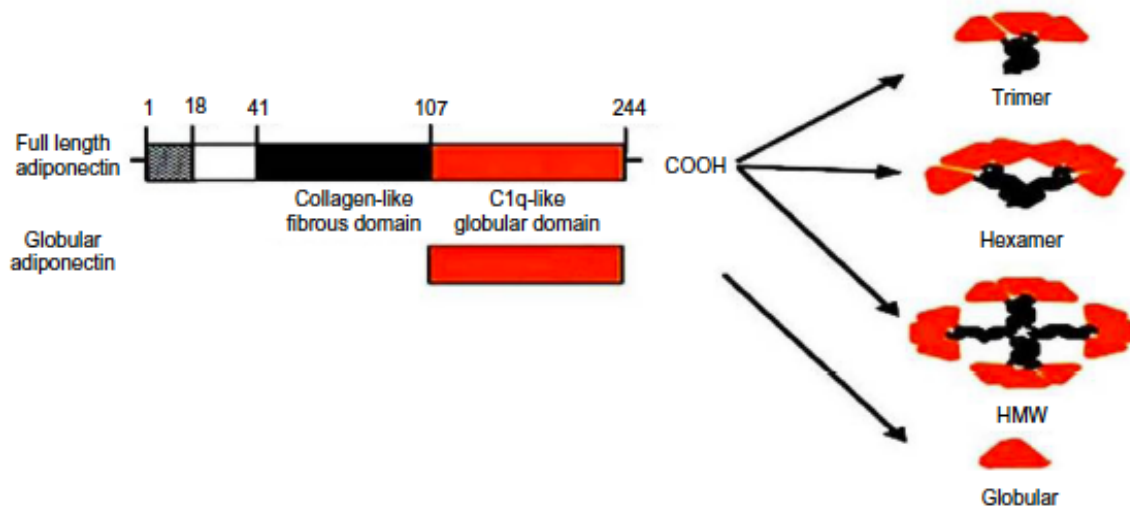


Figura 3. Estructura de la adiponectina

Ebrahimi-Mamaeghani et al Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease *Vascular Health and Risk Management* 2015;11 55-70.

Se han reconocido dos receptores de adiponectina que regulan la actividad en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, el ADIPOR-1 y ADIPO-R2. La variabilidad a nivel genético, en el intron 5 de ADIPOR2 se ha visto más asociado a enfermedad cardiovascular en población, esto comprobado en poblaciones mediterráneas (15)

Cada vez es mayor el conocimiento acerca de la interrelación de los factores humorales proinflamatorios con condiciones clínicas como la diabetes mellitus, obesidad y enfermedad cardiovascular. Se han reportado niveles circulantes de adiponectina reducidos en pacientes obesos, con Diabetes Mellitus tipo 2, así como en Enfermedad Coronaria, esta relación puede explicar cómo los niveles séricos de adiponectina se relacionan con concentraciones bajas de colesterol HDL (HDL-C), tamaño disminuido de las partículas de LDL y niveles séricos elevados de marcadores inflamatorios (16). Así mismo algunos autores han encontrado niveles bajos de adiponectina y menor respuesta del FMD en pacientes con DM, mientras que el $TNF-\alpha$ y la IL-6 se han observado significativamente mayores en el mismo grupo de pacientes sugiriendo efectos antagónicos en pacientes con aterosclerosis. Por lo tanto, concluyen la hipoadiponectinemia puede representar

un indicador temprano de un patrón de predispone a aterosclerosis y daño a órganos blanco así como contribuye a progresión de la placa aterosclerótica (17). Zietz y cols. Hablan del concepto de un eje adipo-vascular involucrado estrechamente en el desarrollo de los factores de riesgo cardiovascular, en el cual la adiponectina juega un papel cardioprotector en conjunto con los niveles de colesterol HDL. (18) Se ha encontrado relación del tejido adiposo del seno renal con la falla renal crónica e hipertensión arterial aun a pesar de los demás factores de riesgo cardiovascular (19)

ESTUDIOS ACTUALES SOBRE LA INTERACCIÓN DE GRASA PERIVASCULAR Y PATOLOGIAS VASCULARES.

Estudios actuales en cuanto a la actividad e influencia de la grasa perivascular sobre la evolución clínica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular son aquellos que relacionan la adiponectina con la evolución de la herida quirúrgica, presencia o ausencia de heridas en enfermedad carotídea, pacientes con amputación de miembros pélvicos. Así mismo se han realizado investigaciones de las concentraciones de adipocinas perivasculares en pacientes sometidos a derivaciones aortobifemorales por aneurisma de aorta abdominal. Se ha descrito también la relación de adiponectina con la evolución de fistulas arteriovenosas. Todos estos se enumeran a continuación.

La incidencia de complicaciones de la herida quirúrgica posterior a un procedimiento vascular de la extremidad inferior alcanza un 30 - 40%. La asociación de la complicación de la herida con respecto a la falla de un bypass, pérdida de la extremidad, remodelación o elevación del nivel de amputación, aumento de la estancia hospitalaria, aumento de la readmisión, los costos, así como mortalidad está ampliamente demostrada. Sin embargo, efecto del microambiente del tejido adiposo sobre las condiciones de la herida es aún poco explorado (20). Al respecto Sharma y colaboradores en el año 2016 publicaron sus resultados sobre una cohorte de 61 pacientes con enfermedad arterial periférica con claudicación severa, dolor en reposo e isquémicos críticos que se sometieron a procedimientos de revascularización arterial periférica por medio de bypass o a amputación mayor asociando la cantidad de adiponectina perivascular y periférica con respecto a las complicaciones de la herida a 30 días. Encontraron una relación directa y de compartimento específica, con concentraciones elevadas de adiponectina perivascular en aquellos pacientes que, si presentaron complicaciones de la herida como infección superficial, y profunda, así como dehiscencia. Fueron también sus resultados significativos para la asociación de la IL-1 β (21). Por lo tanto, mecanismos biológicos y bioquímicos que comprenden la complicación de la herida aún no están bien establecidos.

El mismo equipo de trabajo han encontrado la misma correlación entre la elevación de adiponectina con estados sintomáticos de enfermedad carotídea. Existe una tendencia similar con la IL-2 β (22). Se ha demostrado que la adiponectina local se

correlaciono inversamente con el volumen de flujo el cual constituye un criterio para determinar la madurez del acceso vascular. Es bien conocido los factores proinflamatorios son un constituyentes necesarios para el proceso de regeneración tisular, El exceso de los mismos se asocia con pobre cicatrización de la herida. El reclutamiento de las células proinflamatorias comienza en las venas poscapilares (23). Lo anterior responde a algunas investigaciones donde se han encontrado niveles elevados de adiponectina como un mecanismo adaptativo a un ambiente hiperinflamatorio en el compartimento perivascular en procesos de enfermedad (24).

En pacientes con aneurisma de aorta abdominal se ha encontrado una correlación directa con la presencia de adipocinas con incremento del diámetro de aneurisma. Así mismo en aortas con aterosclerosis se han encontrado igualmente una correlación directa (25).

En estudios in vitro se ha demostrado incremento de IL-8, IL-6 y MCP-1 en tejido adiposo perivascular comparado con tejido adiposo subcutáneo, y asimismo tienen un papel específico en la regulación de la actividad de los vasos sanguíneos en pacientes sanos confiriéndoles un efecto protector anticontractil, permitiendo la permeabilidad del vaso (26)

En una cohorte de 27 pacientes con isquemia crítica sometidos a amputación mayor. Mauro et. Al encontró disminución de las concentraciones de factores proinflamatorios en el tejido adiposo perivascular en contraparte con el tejido adiposo subcutáneo. Siendo los valores significativos para la leptina, TNF- α mcp-1 y adiponectina. La hiperlipidemia se asoció negativamente con la concentración de adiponectina erivascular. El autor concluye que los resultados encontrados tiene imitaciones, como una muestra pequeña, así mismo el comparativo ideal se tendría que realizar con muestras de tejido normal. Así como su comparación con los niveles séricos de dichos componentes. Sin embargo los resultados no son aplicables a toda la población con enfermedad arterial periférica (27).

Sin embargo no se ha podido entender en su totalidad el efecto de la función de la grasa perivascular en estados de enfermedad arterial periférica. Mas aun es que todos los estudios previos se han realizado en población caucásica, a la actualidad no se disponen de datos disponibles para población hispanoamericana.

Hasta el momento no se ha investigado el impacto del micro ambiente en el tejido adiposo perivascular en la evolución clínica de la enfermedad a pesar de ser este parte fundamental en el proceso de cicatrización. Los estudios que se han realizado hasta el momento comprenden muestras pequeñas y no se correlacionan directamente con seguimiento a largo plazo y variables tan importantes, como periodo libre de amputación o re internamiento casi como mortalidad y complicaciones cardiovasculares a corto y mediano plazo.

Todos los estudios revisados previamente abren puerta a una estrategia de detección e intervención en pacientes con alto riesgo de mala evolución de la enfermedad arterial periférica al analizar el patrón de adiponectina en la circulación periférica.

El objetivo de este protocolo es analizar la actividad de las adipocinas en el tejido adiposo perivascular y ver su relación con la evolución clínica de pacientes con enfermedad arterial periférica que son sometidos a revascularización. El conocimiento de la patogénesis de la aterosclerosis permite el diseño de nuevos paradigmas diagnósticos y terapéuticos para las enfermedades cardiovasculares

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad se conoce la importancia de la enfermedad arterial periférica como padecimiento de alta prevalencia en el mundo occidental, incapacitante y al alta morbimortalidad, Se conocen también los mecanismos por los cuales un vaso progresa a la aterosclerosis, así como al endotelio y la grasa perivascular como factores de los cuales depende la actividad metabólica nivel cardiovascular, sin embargo en la actualidad no se conoce de forma precisa los fenómenos moleculares y endocrinos por los cuales un vaso arterial con aterosclerosis expresa factores proinflamatorios como interleucinas a partir de los macrófagos y factores antiinflamatorios como la adiponectina y su relación con desenlace clínico como amputación mayor.

Por lo tanto nuestra pregunta de investigación se concentra en establecer si existe una relación entre la adiponectina y presencia Macrófagos M1 con amputación mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica.

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: La enfermedad arterial periférica posee un alta prevalencia resultado de ser una manifestación mas de la aterosclerosis, compartiendo los mismos factores de riesgo cardiovascular

La isquemia critica representa la forma más grave de enfermedad arterial periférica con tasa alta de amputación y mortalidad a mediano plazo. Repercutiendo sobre el entorno familiar y socia con disminución notable de la calidad de vida.

Trascendencia: Tanto a nivel internacional como nacional determina un consumo elevado de recursos para su tratamiento Actualmente no se conoce con precisión la forma en que factores moleculares y celulares regulan la actividad del vaso arterial, no es claro el papel que juega la adiponectina en la regulación del proceso inflamatorio perivascular en la circulación periférica así como tampoco el papel de los macrófagos en la grasa perivascular arterial en los miembros inferiores, el conocimiento es escaso en la relación de dichos factores en pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores.

Factibilidad: El estudio planteado anteriormente puede realizarse en este Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ya que existe un servicio de Angiología y Cirugía Vascular el cual cuenta con una sala de hemodinamia y materiales endovasculares que permiten la realización de procedimientos endovasculares con fines diagnósticos y/o terapéuticos. Cuenta además con el recurso humano capacitado y experimentado en la realización de procedimientos endovasculares Así mismo, se trata de un centro de referencia a nivel nacional por lo que maneja un gran volumen de pacientes con patologías vasculares que requieren el tratamiento.

Por tales motivos es necesario establecer estrategias para prevenir, dar tratamiento oportuno así como manejo de sus complicaciones.

HIPOTESIS

La adiponectina y los macrófagos M1 perivasculares se relacionan con amputación mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la relación de adiponectina y macrófagos M1 perivasculares con la frecuencia de casos de amputación mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica

ESPECIFICOS

Determinar los niveles de adiponectina perivascular y plasmática

Evaluar la presencia de macrófagos M1 en tejido perivascular

Identificar los casos de amputación mayor

Relacionar la adiponectina y la presencia de macrófagos M1 con casos de amputación mayor

Ajustar resultados por variables potencialmente confusas

METODOLOGIA

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se realiza un estudio transversal, observacional, descriptivo y de correlación

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó muestreo no probabilístico consecutivo y se realizó el cálculo de muestra con desviaciones estándar de biomarcadores similares en pacientes con amputación mayor. Obteniendo un número de 30 pacientes necesarios

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que ingresen al servicio con diagnóstico de enfermedad arterial periférica o isquemia crítica en el servicio de angiología en el CMN 20 de noviembre

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años

Todos aquellos que ingresen al servicio con diagnóstico de enfermedad arterial periférica o isquemia crítica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que hayan recibido tratamiento quirúrgico de revascularización previo

Pacientes con enfermedad arterial periférica o isquemia crítica de etiología no aterosclerosis

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con pérdida de seguimiento por causas administrativas

pacientes con obtención incompleta de los datos

Pacientes que retiren su consentimiento

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del Capítulo I, Título segundo: de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es observacional, por lo que se considera de riesgo mínimo al paciente.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

NOMBRE DEL ESTUDIO: RELACION DE ADIPONECTINA Y MACRÓFAGOS M1 PERIVASCULARES CON LA AMPUTACION MAYOR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

Lugar: Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Fecha:

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 el de **Determinar la relación de adiponectina y macrófagos M1 perivasculares con la frecuencia de casos de amputación mayor en pacientes con enfermedad arterial periférica**

Lo anterior con *la finalidad de aumentar el conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad en aspectos microscópicos y moleculares para así establecer nuevas formas de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad que condiciona deterioro importante de la calidad de vida*

Al momento el conocimiento de los aspectos relacionados con este estudio son escasos.

La asociación entre las concentraciones de adiponectina perivascular y la amputación de un miembro pélvico se podría traducir en un impacto en la calidad de vida y tratamiento de los pacientes, de forma temprana y oportuna.

Su participación en el estudio consiste en: *Al momento en que se realice su cirugía al cual usted es candidato. Se tomarán muestras de sangre en total 5 ml, así como muestras de tejido a partir del aseo y retiro de tejido no viable producto de la enfermedad que presenta. Así mismo se dará seguimiento y vigilancia de su caso durante su hospitalización y ya estando egresado se dará seguimiento durante los meses siguientes a su cirugía.*

“El presente estudio no tendrá un beneficio directo a usted, *sin embargo permitirá desarrollar nuevas alternativas terapéuticas, conocimientos para mejorar la atención entre otras.* Gracias a su participación altruista *se puede beneficiar su comunidad o los pacientes, al encontrar nuevas formas de atender esta enfermedad, etc.*

Su participación conlleva riesgo mínimo para su salud, el cual pudiese presentarse al tomar la muestra de sangre periférica y del sitio de toma de muestra de tejido adiposo: sangrado, hematoma, equimosis, los cuales serán tratados con compresión mecánica por 15 minutos para evitar su extensión, e infección, que en caso de presentarse en sitio de punción será tratada con antibioticoterapia. Todos estos riesgos son los mismos que conlleva su procedimiento quirúrgico para el que esta programado.

Debido a los riesgos que este estudio pudiera implicar, los investigadores y el CMN “20 de Noviembre” nos comprometemos a proporcionar el tratamiento a cualquiera de los efectos adversos que pudieran presentarse en su caso en particular.

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar 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.

El tratamiento de la isquemia crítica el cual es el motivo de su hospitalización se llevara a acabo de manera rutinaria, sin modificaciones al tratamiento mundialmente y en México autorizado hasta la fecha, por la bibliografía, autoridades y legislaciones correspondientes, evaluando evolución medicación, manejo actual,

anticoagulación, medias ó vendaje elástico de: leve, mediana, alta compresión en extremidades inferiores, curaciones, realización de estudios de laboratorio rutinarios necesarios (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación), estudios de gabinete: Ultrasonido Doppler, Flebografía diagnóstica, para evaluar opciones de manejo quirúrgico endovascular y/o abierto, rutinarios necesarios para tratar la patología.

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.

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.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

Nombre y firma del Participante o Representante legal.

Parentesco: _____

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____

(2) Nombre y firma

Parentesco: _____

Domicilio: _____

2/3

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: **Dr Oscar Antonio Loman Zuñiga**

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 apego 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 Sanchez

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 52005003

Dra. Zoé Gloria Sondón García.

Presidente del comité de ética en investigación.

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

CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflicto de intereses

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio se considera de riesgo mínimo ya que no se interviene el paciente y se toman muestras convencionales y no riesgos adicionales

De acuerdo a la ley General de Salud, en materia de Investigación en Salud, se trata de una investigación de riesgo mínimo respetando aspectos para tomar las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño a los sujetos de investigación.

Las muestras biológicas serán adquiridas por personal experto y serán adecuadamente identificadas, contenidas y almacenadas

Para cumplir lo establecido en las disposiciones de la fracción 6 de la NOM 087 – ECOL-SSA1 2002. Residuos biológico-infecciosos.

RECURSOS HUMANOS

Humanos: Medicos adscritos al servicio de Angiología y Cirugía Vascular del CMN 20 de noviembre:

Materiales: Instalaciones de área de hospitalización y quirófano del CMN 20 de noviembre para atención asistencial del paciente y toma de muestras. Área de laboratorio para procesamiento de las muestras obtenidas

Financieros: No se requiere apoyo financiero

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	JULIO/ SEPTIEMBRE 2017	OCTUBRE 2017	NOVIEMBRE 2017	DICIEMBRE 2017	ENERO 2018	FEBRERO 2018	MARZO 2018
Selección de tema de investigación	X x						
Búsqueda de información bibliografica	x						
Revisión y aprobación de protocolo	x						
Captación de pacientes		X					
Inicio de Estudio		X	X				
Final de estudio				X			
Análisis de Resultados					X		
Elaboración de Tesis					X	X	X
Elaboración de Artículos de Investigación							X

VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	OPERACIONALIZACION	MEDICIONES
ADIPONECTINA	DEPENDIENTE/CUANTITATIVA CONTINUA	CONCENTRACION DE ADIPONECTINA EN EL TEJIDO PERIVASCULAR Y PLASMA	PG/ML
MACROFAGOS M1	DEPENDIENTE CUANTITATIVA CONTINUA	CELULAS INMUNITARIAS ACTIVADAS CON PREDOMINIO DE CITOCINAS INFLAMATORIAS	NO. DE MACROFAGOS Y % AREA INMUNOPOSITIVA
AMPUTACION MAYOR	DEPENDIENTE CUANTITATIVA DISCRETA	RESECCION DE LA EXTREMIDAD A NIVEL INFRA, SUPRACONDILEO O DESARTICULACION DE CADERA	NUMERO Y PORCENTAJE
EDAD	INDEPENDIENTE CUANTITATIVA DISCRETA	CANTIDAD DE AÑOS DE VIDA	AÑOS
SEXO	INDEPENDIENTE / CUALITATIVA NOMINAL	CARACTERISTICAS FENOTIPICAS EL PACIENTE	MASCULINO /FEMENINO
DIABETES MELLITUS	INDEPENDIENTE / CUALITATIVA NOMINAL	TRASTORNO METABOLICO QUE DERIVA EN CONCENTRACION ELEVADA DE GLUCOSA.	PRESENTE/AUSENTE
HIPERTENSION ARTERIAL	INDEPENDIENTE CUALITATIVA NOMINAL	ENFERMEDAD CRÓNICA QUE CONSISTE EN ELEVACION DE LA TA > de 140/90	PRESENTE/AUSENTE
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL	INDEPENDIENTE CUALITATIVA NOMINAL	FALLA RENAL QUE REQUIERE TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS O DIALISIS PERITONEAL	PRESENTE/AUSENTE

INDICE DE MASA CORPORAL	INDEPENDIENTE CUANTITATIVA DISCRETA	RAZON MATEMATICA DE LA OBESIDAD DIVIDIENDO EL PESO ENTRE EL CUADRADO DE LA ESTATURA EN METROS	BAJO PESO PESO NORMAL SOBREPESO OBESIDAD
HIPERLIPIDEMIA	INDEPENDIENTE CUALITATIVA NOMINAL	PRESENCIA DE NIVELES ELEVADOS DE LIPIDOS EN LA SANGRE TRIGLICERIDOS ≥ 150 MG/DL, COLESTEROL ≥ 200 MG/DL.	PRESENTE /AUSENTE
ENFERMEDAD CORONARIA	INDEPENDIENTE CUALITATIVA NOMINAL	PRESENCIA DE EVENTOS CORONARIOS AGUDOS PREVIOS	PRESENTE / AUSENTE
TABAQUISMO	INDEPENDIENTE CUALITATIVA NOMINAL	ANTECEDENTE O CONSUMO ACTIVO DE TABACO	PRESENTE / AUSENTE
TERAPIA ANTIPLAQUETARIA	INDEPENDIENTE CUALITATIVA CONTINUA	CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANTIPLAQUETARIOS	PRESENTE / AUSENTE
ANTICOAGULANTES	INDEPENDIENTE CUALITATIVA CONTINUA	CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANTICOAGULANTES	PRESENTE / AUSENTE
USO DE BETABLOQUEADORES	INDEPENDIENTE CUALITATIVA CONTINUA	CONSUMO DE MEDICAMENTOS B BLOQUEADORES	PRESENTE/ AUSENTE
USO ESTEROIDES	INDEPENDIENTE CUALITATIVA CONTINUA	CONSUMO DE MEDICAMENTOS TIPO ESTEROIDES	PRESENTE / AUSENTE

PROCEDIMIENTOS

METODOLOGIA

Se realizará procedimiento de revascularización arterial de los miembros inferiores el cual consiste en la introducción de guías y catéter dentro de la arteria con el objetivo de dilatar las arterias enfermas por medio de angioplastias con balones y la repermeabilizar los trayectos con oclusiones arteriales por medio de angioplastias con balones endovasculares y stent, con esto logrando reestablecer el flujo sanguíneo a la pierna afectada a nivel distal.

Posteriormente una vez revascularizado se realiza amputación menor a que sea sometido el paciente secundario a su patología de ingreso, en este momento a partir del lecho quirúrgico se obtendrán muestras de tejido perivascular de la zona expuesta y se tomarán muestras de sangre periférica. De las cuales se obtendrá el plasma necesario para la realización de los estudios.

Las muestras se recolectarán en tubos específicos y así mismo serán llevadas al laboratorio para la realización de procedimientos para aislamiento. Se realizará determinación de adiponectina en tejido perivascular y plasmático se utilizará el método e ELISA (Inmunoabsorción asociado a enzimas) la cual consiste en la detección de un antígeno (adiponectina) mediante el ligamiento a un anticuerpo el cual está marcado con una enzima la cual es detectable por los dispositivos de medición.

Se realizara detección por inmunohistoquímica de macrófagos M1 en el tejido perivascular. Dicho procedimiento consiste en la utilización de un anticuerpo que se une específicamente al sustrato. Dicho anticuerpo esta ligado a una enzima la cual reacciona a su sustrato marcado con lo cual genera un producto identificable en el tejido analizado identificando los marcadores característicos de los macrófagos M1

Una vez realizadas las determinaciones se dará evaluara durante el internamiento la presencia de amputación mayor y menor de la extremidad intervenida. Los datos obtenidos se someterán a análisis estadístico

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión e inferencial

RESULTADOS

Al momento el reclutamiento de los pacientes ha sido escasa debido a problemas con la sala de hemodinamia del centro hospitalario, por tal motivo el reclutamiento

de pacientes para la recolección de datos y análisis estadístico se encuentra en proceso.

DISCUSION

No es posible proporcionar juicios y contrastar los resultados con los estudios precedentes debido a que en este momento el reclutamiento de los pacientes ha sido escasa debido a problemas con la sala de hemodinamia del centro hospitalario, por tal motivo el reclutamiento de pacientes para la recolección de datos y análisis estadístico se encuentra en proceso

CONCLUSION

No es posible proporcionar conclusiones debido a que en este momento el reclutamiento de los pacientes ha sido escasa debido a problemas con la sala de hemodinamia del centro hospitalario, por tal motivo el reclutamiento de pacientes para la recolección de datos y análisis estadístico se encuentra en proceso

REFERENCIAS.

1. Rutherford's vascular surgery / edited by Jack L. Cronenwett, K. Wayne Johnston.—Eighth edition 1665 – 1674. EU.
2. Guía de practica clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Arterial Periférica. México: Secretaría de Salud CENETEC; 2009
3. Criqui MH, et. Al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med.* 1992; 326:381–386.
4. Ross, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 362, 801–809, 1993
5. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 1925-34
6. Andres Schanzer et. Al. Risk stratification in critical limb ischemia: Derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg Volume 48, Number 6 pp 1464- 1971*
7. H.-Y. Lee et al. Perivascular adipose tissue in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 230, 2013 177e184.
8. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.* 2007; 117:175–184.
9. Szasz T, W. Perivascular adipose tissue: more than just structural, support. *Clin Sci (Lond)* 2012;122:1–12.
10. Villacorta L, Chang L. The role of perivascular adipose tissue in vasoconstriction, arterial stiffness, and aneurysm. *Horm Mol Biol Clin nvestig* 2015;21:137-47).
11. Bays H. Adiposopathy: role of adipocyte factors in a new paradigm. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005;3:187–9.
12. Henrichot E, Juge-Aubry CE, Pernin A, et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25:2594–2599.
13. Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin Lipidol* 2011;6:79-91.
14. Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocytederived macrophages. *Circulation* 2001; 103: 1057-1063
15. Yamauchi T, et. Al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423: 762-769.
16. Ouchi N, et. al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671-674
17. Tuttolomondo A, et. al. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J Orthop* 2015 January 18; 6:1, 62-76
18. Zietz A. Serum levels of adiponectin are associated with diabetic retinopathy and with adiponectin gene mutations in Caucasian patients with diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 532-536.
19. Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011 Dec 13;124

20. Wengrovitz M et al. Wound complications of autogenous subcutaneous infrainguinal arterial bypass surgery: Predisposing factors and management. *J Vasc Surg* 1990;11:156-61.
21. Gaurav Sharma, et. al. Local perivascular adiponectin associates with lower extremity vascular operative wound complications. *Surgery* 2016. Volume 160, Number 1, pp 204-209.
22. Sharma G, et al. Perivascular adipose adiponectin correlates with symptom status of patients undergoing carotid endarterectomy. *Stroke* 2015;46:1696-9
23. Mauro C, Ding K, Xue H, Tao M, Longchamp A, Belkin M, et al. Adipose phenotype predicts early human autogenous arteriovenous hemodialysis remodeling. *J Vasc Surg* 2016; 63:171-6.
24. Forsberg JA, et al. Lessons of war: Turning data into decisions. *EBioMedicine* 2015;2:1235-42
25. Maggie Folkesson, et. Al. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms. *e* Volume 65, Number 4 pp 1971-1979.
26. Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding. *Circ. Res.* 2009; 104:541–549.
27. (Christine R. Mauro, et. Al. Attenuated adiposopathy in perivascular adipose tissue compared with subcutaneous human adipose tissue. *The American Journal of Surgery*, Vol 206, No 2, August 2013).