

Trabajo original

Biomarcadores de inflamación en pacientes con enfermedad arterial crónica de extremidades inferiores post-revascularización endovascular

Dr. Javier Bejarano-Lara,* Dr. Francisco J. Llamas-Macías,**
Dr. César Nuño-Escobar,*** Dr. Miguel A. Calderón-Llamas***

RESUMEN

Objetivo. Determinar la concentración de biomarcadores inflamatorios interleucina-6 (IL-6), molécula de citoadhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1), inhibidor tisular de metaloproteinasa 1 (TIMP-1) y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) antes y después de la cirugía de revascularización endovascular.

Material y métodos. Estudio transversal analítico con muestra de 20 pacientes. Las concentraciones de IL-6, sVCAM-1, TIMP-1 y PCR se determinaron mediante ELISA en pacientes con EAP de miembros inferiores, antes y después de someterse a cirugía de revascularización endovascular en el Servicio de Angiología en Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el 1 de febrero de 2017 al 31 de julio 2017. Análisis inferencial: Prueba de Wilcoxon. Se calcularon intervalos de confianza de 95%. Los valores de $P < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados. Se expresan en medianas, con rangos intercuartílicos superior e inferior. La mediana de PCR previo a revascularización fue de 2,645 mg/L (2.375-2.8125 mg/L). Posterior al procedimiento encontramos importante descenso, mediana de 0.765 mg/L (0.675-0.85 mg/L). Para sVCAM-1 se encontró mediana de 498.81 ng/dL (489.9775-513.8975 ng/dL). La mediana posterior a revascularización fue de 268.55 ng/dL (247.85-304.405 ng/dL). La mediana basal de IL-6 fue 20.315 pg/mL (18.2475-21.85 pg/mL). Ya revascularizado, se encontró mediana de 5.93 pg/mL (4.45-7.35 pg/mL). Para TIMP-1 se obtuvo mediana previa al procedimiento de 245.4 ng/mL (226.8025-249.575 ng/mL); posterior al mismo, observamos disminución, con mediana de 89.94 ng/mL (81.3425-99.81 ng/mL).

Conclusión. La determinación de biomarcadores inflamatorios es útil, ya que contribuye a evaluar o predecir la respuesta al tratamiento quirúrgico del tipo endovascular.

Palabras clave. Enfermedad arterial periférica, sVCAM-1, TIMP1, IL-6, PCR.

ABSTRACT

Objective. To determine the concentration of inflammatory biomarkers interleukin-6 (IL-6), soluble vascular cytoadhesion molecule 1 (sVCAM-1), tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) and C-reactive protein (CRP) in patients with disease peripheral arterial (PAD) before and after endovascular revascularization surgery.

* Médico Residente, Cuarto Año, Angiología, Cirugía Vascular y de Tórax. Departamento de Angiología, Cirugía Vascular y de Tórax. Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco.

** Jefe del Servicio y Profesor Titular del Curso del Departamento de Angiología, Cirugía Vascular y de Tórax, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

*** Médico Adscrito, Angiología, Cirugía Vascular y de Tórax. Departamento de Angiología, Cirugía Vascular y de Tórax, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

Material and methods. An analytical cross-sectional study was carried out with a sample of 20 patients. The concentrations of IL-6, sVCAM-1, TIMP-1 and CRP were determined by ELISA in patients with lower limb EAP, before and after the endovascular revascularization surgery in the Service of Angiology at the Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, from February 01, 2017 to July 31, 2017. Inferential analysis: Wilcoxon test. It is calculated in 95% confidence intervals. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. They are expressed in medians, with superior and inferior interquartile ranges. The median CRP presented a revascularization of 2.645 mg / L (2.375-2.8125 mg / L). Subsequently, an average of 0.765 mg / L (0.675-0.85 mg / L). For sVCAM-1 it covers median of 498.81 ng / dL (489.9775-513.8975 ng / dL). The median after revascularization was 268.55 ng / dL (247.85-304.405 ng / dL). The baseline median of IL-6 was 20,315 pg / mL (18.2475-21.85 pg / mL). Already revascularized, it covers median 5.93 pg / mL, (4.45-7.35 pg / mL). For TIMP-1, they obtained a prior prior to the procedure of 245.4 ng / mL (226.8025-249.575 ng / mL); after it, we observed a decrease, with a median of 89.94 ng / mL (81.3425-99.81 ng / mL).

Conclusion. Determination of inflammatory biomarkers is useful to help predict the response to surgical treatment of the endovascular type.

Key words. Peripheral arterial disease, sVCAM-1, TIMP1, IL-6, PCR.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) resulta de aterosclerosis en las arterias principales de las extremidades inferiores, causando un desbalance entre la demanda y suministro de flujo de sangre oxigenada. Este flujo disminuido puede ocasionar claudicación intermitente (CI) en las piernas, caracterizado por un dolor de tipo calambre o dolor en la pantorrilla o muslos, provocados usualmente por la deambulación y aliviado con el reposo. La prevalencia total de la enfermedad está estimada en 2-7% en la población general de entre 50 y 70 años de edad, y se cree que aumenta a 15-20% en personas mayores de 70 años. Debido a la alta prevalencia, la EAP debería considerarse un importante problema global de salud, debido a que estos pacientes tienen alto riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte. Luego del diagnóstico inicial, las tasas de morbilidad y mortalidad posterior a cinco, 10 y 15 años, son aproximadamente 30, 50 y 70%, respectivamente.¹

La isquemia crítica (IC) es la forma más severa de EAP y representa 1% del número total de pacientes con EAP. La historia natural de IC difiere significativamente de aquella con claudicación. Se encuentra asociada con alto riesgo de pérdida de la extremidad en ausencia de revascularización, mientras que la claudicación raramente progresa al punto de requerir amputación. La EAP puede progresar a IC, caracterizado por dolor en reposo y pérdida tisular, incluyendo ulceración, gangrena y un índice tobillo brazo (ITB) de 0.4. El organismo compensa generando neovascularización, desarrollando circulación colateral para derivar el vaso ocluido (arteriogénesis) o aumentar la densidad

capilar (angiogénesis), para aportar oxígeno y nutrientes al tejido isquémico. A pesar de estas respuestas, la progresión de la enfermedad puede llevar a la amputación, disminuyendo la calidad de vida, comorbilidades, y muerte, y es una carga económica para el sistema de salud. Un tercio de los casos con isquemia crítica desarrolla EVC, falla cardíaca y renal.^{2,3}

La cirugía y revascularización percutánea siguen siendo el tratamiento óptimo para la IC; sin embargo, persiste 50% de pacientes no candidatos a estos procedimientos. Y la mortalidad a largo plazo permanece elevada.^{2,3}

La discapacidad atribuible a EAP es creciente debido al envejecimiento de la población y a un aumento en la prevalencia de enfermedades metabólicas. La isquemia de extremidad inferior en EAP es dolorosa, desarrollando úlceras y resultando en 200,000 amputaciones por año en Estados Unidos solamente. La EAP representa una importante necesidad clínica no satisfecha afectando aproximadamente a 10 millones de personas en Estados Unidos.⁴

BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN

Se ha reportado en la literatura que la inflamación se asocia con niveles más elevados de biomarcadores circulantes en pacientes con EAP, siendo directamente proporcional al daño isquémico. El colesterol sufre oxidación tanto por la vía de los estrés enzimáticos, como por los radicales libres, generando oxiesteroles. La acumulación de éstos se asocia con actividad inflamatoria sistémica y enfermedad aterosclerótica en individuos con enfermedad arterial periférica severa. En el estudio

National Health and Nutrition Examination Survey of American men and women aged ≥ 40 years, los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno y cuenta leucocitaria, se relacionaron con un ITB bajo. Valores elevados de marcadores inflamatorios como interleucina-6 (IL-6), PCR, molécula de citoadhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) han sido reportadas por asociarse con un declive funcional acelerado en pacientes con EAP y con múltiples complicaciones que van desde la amputación del miembro afectado, infarto agudo al miocardio (IAM), evento vascular cerebral (EVC), incluso llegando hasta la muerte. El estudio mostró que los factores de riesgo tradicionales y los marcadores inflamatorios circulantes mencionados, la función renal, así como el estado nutricional de la persona, tuvieron una excelente habilidad discriminadora en predecir todas las causas de mortalidad en pacientes con EAP. La PCR ha revelado ser un predictor independiente de resultados cardiovasculares adversos, además de presentar un elevado valor predictivo positivo para valorar intervenciones secundarias o pérdidas de extremidad. Niveles elevados en suero de PCR previo a revascularización pudieran ser asociados con el requerimiento de reintervención o amputación y mortalidad posterior a terapia endovascular.^{5,7}

Diversos estudios ponen en evidencia que la disfunción endotelial es un marcador temprano para aterosclerosis y puede ser detectada incluso antes de que los cambios estructurales de la pared vascular se observen por medio de angiografía o ultrasonido.^{6,7}

Proteína C reactiva

Parece ser que la PCR está relacionada con una mayor incidencia de CI sintomática en los siguientes años. Algunos estudios recientes han mostrado que la PCR se encuentra elevada en sujetos asintomáticos y sin desarrollar la enfermedad. En el Phicisyan s Health Study se encontró un riesgo relativo (RR) de 2.1 para el desarrollo de EAP en aquellos pacientes con niveles de PCR en el cuartil más alto; asimismo, estos niveles se relacionaban con quienes requirieron posteriormente una cirugía vascular. La PCR es posiblemente la que más atención ha recibido, ya que los niveles séricos se han relacionado con el desarrollo de la enfermedad en un periodo de seguimiento de cinco años, así como con el estadio de ésta, presentando valores < 1.4 mg/dL en sujetos normales, claudicación intermitente 3.4 mg/dL e isquemia crítica crónica de 7.4 mg/dL, confiriendo así este marcador un RR de 2.1, para EAP.^{6,11}

Molécula de citoadhesión vascular-1

En 1985, Bevilacqua y cols. demostraron que las citosinas estimulaban el endotelio, ocasionando que este último se encontrara más adhesivo para los leucocitos. Esta observación desarrolló una revolución en el entendimiento de la patogenia de la inflamación, y estudios posteriores corroboraron que el endotelio es el centro de acontecimientos que permite el desarrollo de la lesión inflamatoria. La adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular es el paso fundamental para su extravasación durante la inflamación. La unión firme y la migración transendotelial dependen de la interacción entre la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de citoadhesión vascular-1 (VCAM-1). Las moléculas de adhesión endoteliales pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar su expresión sobre la superficie endotelial.⁸

Inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1)

Los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4) son ahora reconocidos como una familia de inhibidores intrínsecos de matriz de metaloproteinasas (MMPs). La habilidad de estos TIMPs de inhibir las MMPs sugiere que esos inhibidores juegan un rol en la regulación de la actividad de las metaloproteinasas; efectivamente, controlando el desglose de los componentes de la matriz extracelular involucrados en varios tipos de fenómenos biológicos importantes y eventos patológicos, como la inflamación e invasión tumoral. La estimulación del flujo a las células endoteliales reduce la producción de MMP-2 mientras incrementa el TIMP-1, sugiriendo que contener la actividad de las metaloproteinasas puede facilitar angiogénesis, al inhibir el proceso proteolítico asociado con el brote aórtico.⁹

Interleucina-6

Las citocinas son moléculas de comunicación intercelular producidas por diversas células. Su acción pueden ser autocrina, paracrina y endocrina. Su misión es mediar muchas de las funciones de las células encargadas de la inmunidad innata y adquirida. Están involucradas en el desarrollo, crecimiento y activación de las células del sistema inmunológico y en la ejecución de la respuesta inflamatoria. La IL-6 es producida por diversos tipos celulares: Monocitos, macrófagos,

linfocitos T y B, fibroblastos, células endoteliales, sinoviocitos, etc.

Diversos estudios recientes han evidenciado que las citosinas proinflamatorias [factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), así como IL-6] están fuertemente ligadas a la prevalencia de la EAP, así como con su severidad y complicaciones, siendo un factor diagnóstico y pronóstico de suma importancia.¹⁰

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico con una muestra de 20 pacientes. Por ELISA se determinaron las concentraciones de IL-6, sVCAM-1, TIMP-1 y PCR en pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros, inferiores antes y después de ser sometidos a cirugía de revascularización endovascular en el Servicio de Angiología del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante el 1 de febrero al 31 de julio de 2017. Se realizó el procesamiento de datos y análisis estadístico utilizando el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows. Los datos se vaciaron en una hoja de Excel. Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas por medio de medias y desviaciones estándar.

Análisis inferencial

Mediante prueba de Wilcoxon. Se calcularon intervalos de confianza de 95%. Todo valor $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Procedimiento

Se seleccionaron pacientes que llegaron a admisión médica continua de urgencias o que fueron enviados de hospitales generales de zona por la Consulta Externa programados de manera electiva, con ITB de 0.4 a 0.59, afección del sector femoropoplíteo, y con lesiones categoría A o B, de la clasificación TASC II. Se ingresaron un día previo a fecha quirúrgica. Se explicó y firmó consentimiento informado. Posteriormente se tomaron muestras de sangre periférica (biometría hemática, tiempos de coagulación, química sanguínea, biomarcadores de inflamación en el estado basal del paciente), radiografía de tórax y electrocardiograma; se realizó valoración preanestésica durante su estancia en piso de hospitalización 24 h antes de la intervención. Se administraron soluciones intravenosas para hidratación (solución salina 0.9% 1 mL/kg/h) con 154 mEq/l de bicarbonato sódico, 8 h previas a la intervención

quirúrgica, así como administración de n-acetilcisteína 600 mg vía oral cada 12 h. Se mantuvieron a los pacientes en ayuno de 8 h previas al procedimiento y se administró antibiótico profiláctico (cefalosporina de primera generación) 1 g intravenoso, 60 min previos a la intervención quirúrgica.

Cirugía endovascular o mínima invasión

Se realizó punción femoral anterógrada con técnica de Seldinger colocando introductor 5 Fr; se canalizó la pierna a tratar y se avanzó el catéter angiográfico para realizar una arteriografía con medio de contraste de la extremidad, previa heparinización sistémica del paciente, monitorizada por tiempo de coagulación (TTPa). Una vez determinado el segmento a tratar se recambió el introductor al calibre necesario, se procedió a realizar angioplastia con balón no medicado para tratar las lesiones de longitud y diámetro según el criterio del cirujano vascular. Al término del procedimiento se retiró el introductor y se realizó compresión mecánica del sitio de punción por al menos 20 min, dependiendo del calibre en Fr del introductor utilizado.

Los pacientes se hospitalizaron por un mínimo de 24 h, manteniendo reposo absoluto y compresión mecánica por un mínimo de 24 h. Durante este tiempo recibieron manejo con antiagregación plaquetaria, analgesia, hidratación, antibiótico sistémico, toma de muestra de sangre periférica para laboratorios de control (biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación, enzimas musculares, así como biomarcadores de inflamación en el posquirúrgico). Se decidió alta hospitalaria en el momento que el paciente inició y toleró la deambulación, obtuvo adecuada cuantificación de uresis por medio de sonda urinaria y se normalizaron los estudios diagnósticos complementarios. Al alta se otorgaron recetas para manejo con clopidogrel, ácido acetilsalicílico y analgésicos.

Obtención y procesamiento de las muestras sanguíneas

Se obtuvo una muestra de 5 mL de sangre periférica por venopunción por cada paciente 24 h previas al evento quirúrgico y a las 24 h posteriores al mismo en tubo seco (tubo de tapa roja) para separar suero y medir los biomarcadores de inflamación. La muestra se centrifugó a 3,000 rpm durante 10 min. Se hicieron cinco alícuotas de suero sanguíneo por paciente en tubos Eppendorf de 300 μ L y se guardaron a -80 °C.

Posteriormente, en laboratorio central de esta institución se realizó la determinación y concentración de los biomarcadores inflamatorios (IL-6, sVCAM-1, TIMP1 y PCR) mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La densidad óptica de las muestras se recabó en el lector de placas Bio Tek a 450 nm con una longitud de referencia de 570 nm. Los resultados se interpolaron en una curva estándar y se representaron como la media \pm la desviación estándar de la concentración.

RESULTADOS

La edad media fue de 52.4 ± 12.5 años; 65% hombres, 35% mujeres. De los factores de riesgo: Tabaquismo en 72%, hipertensión arterial 38%, diabetes mellitus 85%. La mediana obtenida de la PCR previo a revascularización fue de 2,645 mg/L, con cuartil inferior de 2.375 mg/L y superior de 2.8125 mg/L. Posterior al procedimiento de revascularización, se tomó nueva muestra de sangre venosa periférica, evidenciándose importante descenso en los valores de PCR, con una mediana de 0.765 mg/L, con rango intercuartílico inferior de 0.675 mg/L y superior de 0.85 mg/L. Los resultados de sVCAM-1 en la población normal oscilan de 187,39 - 304,23 ng/dL y los de pacientes con enfermedad arterial crónica con una mediana de 498.81 ng/dL, con cuartil inferior de 489.9775 ng/dL y superior de 513.8975 ng/dL, encontrándose estadísticamente significativo

($p < 0.004$) más elevado en el grupo de pacientes con EAP. La mediana posterior a someterse a revascularización fue de 268.55 ng/dL, con rango intercuartílico inferior de 247.85 ng/dL y superior de 304.405 ng/dL. La mediana de IL-6 en los pacientes con EAP previo al procedimiento de revascularización fue de 20.315 pg/mL con cuartil inferior de 18.2475 pg/mL y superior de 21.85 pg/mL. Una vez revascularizados, la mediana para esta variable se encontró de 5.93 pg/mL, con rango intercuartílico inferior de 4.45 pg/mL y superior de 7.35 pg/mL. En lo que respecta a TIMP-1, se obtuvo una mediana previo al procedimiento de 245.4 ng/mL, con rango intercuartílico entre 226.8025 y 249.575 ng/mL; posterior al mismo se encontró disminución de las cifras de este biomarcador, con una mediana de 89.94 ng/mL, encontrándose entre rango intercuartílico inferior y superior de 81.3425 ng/mL y 99.81 ng/mL, respectivamente. En los cuadros I y II se expresan los resultados resumidos.

DISCUSIÓN

La EAP está asociada también con cambios adaptativos en la musculatura y vasculatura en respuesta al reducido flujo sanguíneo. De esos, el desarrollo de una red de vasos colaterales que derivan el segmento estenótico u ocluido y/o remodelan en un intento para mantener el flujo hacia el tejido isquémico, involucra un importante cambio estructural. En parte, estos cambios estructurales son facilitados, a través de específicas MMPs y sus inhibidores

CUADRO I

Resultados de biomarcadores previo a revascularización.

Biomarcador	Cuartil inferior	Mediana	Cuartil superior
PCR	2.375 mg/L	2.645 mg/L	2.8125 mg/L
IL-6	18.2475 pg/mL	20.315 pg/mL	21.85 pg/mL
sVCAM-1	489.9775 ng/dL	498.81 ng/dL	513.8975 ng/dL
TIMP-1	226.8025 ng/mL	245.4 ng/mL	249.575 ng/mL

CUADRO II

Resultados de biomarcadores posterior a revascularización.

Biomarcador	Cuartil inferior	Mediana	Cuartil superior
PCR	0.675 mg/L	0.765 mg/L	0.85 mg/L
IL-6	4.45 pg/mL	5.93 pg/mL	7.35 pg/mL
sVCAM-1	247.85 ng/dL	268.55 ng/dL	304.405 ng/dL
TIMP-1	81.3425 ng/mL	89.94 ng/mL	99.81 ng/mL

tisulares endógenos (TIMPs), los cuales son controladores de matriz extracelular (ECM). Además, las concentraciones tisulares de MMPs y TIMPs y sus respectivos rangos pueden determinar la estructura de los ECM. Por ejemplo, estudios tienen la hipótesis de que pacientes con claudicación intermitente e isquemia crítica podrían tener elevados niveles circulantes de MMP-9, TIMP-1 y TIMP-2, cuando se comparan con pacientes sanos.¹²

Estudios previos han encontrado una aterosclerosis acelerada y un aumentado riesgo de enfermedad vascular en pacientes diabéticos. Factores de riesgo como hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, obesidad e hipertensión han sido establecidos como factores de riesgo para la enfermedad vascular diabética. Sin embargo, muy poco es conocido acerca de las características únicas de este proceso inflamatorio en pacientes diabéticos. Algunos estudios han sugerido que los biomarcadores inflamatorios, PCR y fibrinógeno juegan un papel en la iniciación y empeoramiento en las vías clásicas y la progresión de la aterosclerosis en pacientes diabéticos. Estos biomarcadores son más estrechamente relacionados con el síndrome metabólico y resistencia a la insulina comparada con citoquinas, e influyen en el inicio de potenciales eventos cardiovasculares.¹³

Una investigación realizada por Derosa G y cols., donde evaluaron la variación de algunos parámetros involucrados en la progresión de enfermedad arterial periférica en pacientes diabéticos tratados con mesoglicanos *vs.* placebo por seis meses, encontraron que los marcadores de daño endotelial como MMP-2 y 9, Svcam-1, IL-6 disminuyeron los niveles comparados con los basales ($p < 0.01$), y al placebo ($p < 0.05$) con mesoglicanos. Mientras que la PCR disminuyó con el mesoglicano comparado con la basal ($p < 0.05$), pero no comparado con placebo. En nuestro estudio se encontraron resultados similares en los pacientes que fueron sometidos a revascularización de arteria dañada, encontrando descenso en las cifras de PCR, con mediana previa de 2.645 mg/L con rango intercuartílico inferior y superior de 2.375 mg/L y 2.8125 mg/L, respectivamente, llegando a una mediana de 0.765 mg/L, con rango intercuartílico inferior de 0.675 mg/L y superior de 0.85 mg/L una vez revascularizado. Lo mismo se encontró con la IL-6 y la sVCAM-1, encontrándose con una evidencia estadísticamente significativa ($p < 0.004$). La evidencia acumulada sugiere que la disfunción endotelial es un marcador temprano para aterosclerosis y puede ser detectada antes de que los cambios estructurales a la pared vascular aparezcan en una angiografía o ultrasonido.

Pacientes con enfermedad arterial crónica presentan valores elevados de marcadores de inflamación cuando se comparan con pacientes libres de enfermedad. En nuestro estudio, la PCR, IL-6, molécula de citoadhesión vascular soluble 1 y el factor inhibidor de metaloproteinasas 1, fueron significativamente elevados en el grupo de pacientes con enfermedad arterial periférica, presentando una disminución posterior al tratamiento quirúrgico endovascular, con valor de P estadísticamente significativo, equiparado con lo que argumenta y presenta la literatura mundial.⁵⁻¹¹

CONCLUSIONES

Los valores iniciales de todas las citocinas fueron superiores en los pacientes previos al tratamiento quirúrgico, mostrando descenso de la concentración a la revascularización endovascular. La determinación de biomarcadores inflamatorios es útil, ya que contribuye a evaluar o predecir la respuesta al tratamiento quirúrgico de tipo endovascular. La posibilidad de estimar el riesgo aterotrombótico sobre la base de la medición en suero de un marcador de inflamación, simplificaría el tratamiento terapéutico y proporcionaría al médico y paciente un valor numérico como objetivo de control y posible factor pronóstico del tratamiento quirúrgico endovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Kleinegris MF, Konings J, Daemen JW, Henskens Y, De Laat B, Spronk HMH, et al. Increased Clot Formation in the Absence of Increased Thrombin Generation in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Case-Control Study. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4(23).
2. Cronenwett JL, Johnston KW. Arteriogenesis y angiogenesis. *Rutherford's Vascular Surgery*. Vol. 1. Elsevier; 2014, p. 99.
3. Rigato M, Monami M, Fadini GP. Autologous Cell Therapy for Peripheral Arterial Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Nonrandomized, and Noncontrolled Studies. *Circ Res* 2017; 120(8): 1326-40.
4. Kikuchi R, Nakamura K, MacLauchlan S, Thi-Minh Ngo D, Shimizu I, Fuster JJ, et al. An anti-angiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. *Nat Med* 2014; 20(12): 1464-71.
5. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci* 2015; 16(5): 11294-322.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl. 1): s1-s75.
7. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results

- from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Vascular Medicine* 2004; 110(6): 738-43.
8. Macías C, Villaescusa R, Boffil V, Cordero G. Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(2): 137-44.
 9. Guo XK, Zhao WQ, Kondo C, Shimojo N, Yamashita K, Aoki T, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases-1 (TIMP-1) and -2 (TIMP-2) are major serum factors that stimulate the TIMP-1 gene in human gingival fibroblasts. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2006; 1763(3): 296-304.
 10. Cauley JA, Kassem AM, Lane NE, Thorson S. Prevalent peripheral arterial disease and inflammatory burden. *BMC Geriatr* 2016; 16(1): 213.
 11. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, enal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *ACC/AHA Practice Guidelines* 2006; 113: e463-e465.
 12. Tayebjee MH, Tan KT, MacFadyen RJ, Lip GY. Abnormal circulating levels of metalloprotease 9 and its tissue inhibitor 1 in angiographically proven peripheral arterial disease: Relationship to disease severity. *J Intern Med* 2005; 257(1): 110-116.
 13. Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L. Influence of fibrinogen and C-RP on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovascular Diabetology, BioMed Central* 2013, 12: 29.

Correspondencia:

Dr. Javier Bejarano-Lara R4 ACVT
 Centro Médico Nacional de Occidente,
 IMSS
 Belisario Domínguez, Núm. 1000
 Col. Independencia Oblatos
 C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco
 Tel.: 6563630546
 Correo electrónico:
 reivajbl87@hotmail.com