

Angiogénesis terapéutica en pacientes con insuficiencia arterial crónica estadio IIb

Therapeutic Angiogenesis in Patients with Stage IIb Chronic Arterial Insufficiency

Edel Eduardo Iglesias Cardoso^{1*} <https://orcid.org/0009-0002-0857-4562>

Raisa Aurora Valdés Pomares¹ <https://orcid.org/0009-0007-4271-1280>

¹Hospital General Clínico-Quirúrgico Docente “Enrique Cabrera”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luisalpa@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La arteriosclerosis obliterante es la causa más común de enfermedad oclusiva arterial en los adultos. La neovascularización de los músculos isquémicos puede resultar suficiente para preservar su integridad; por tanto, ha sido la base para el desarrollo de nuevas estrategias, entre ellas, la angiogénesis terapéutica.

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia angiogénica en pacientes con insuficiencia arterial crónica estadio IIb.

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimento de antes y después en pacientes con insuficiencia arterial crónica en estadio IIb tratados con factor de crecimiento de colonias de granulocitos (FEC-G) en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Docente “Enrique Cabrera” en 2023. La muestra quedó conformada por los 34 pacientes que recibieron tratamiento con factor de crecimiento de colonias de granulocitos (FEC-G); además, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Los hombres alcanzaron el 52,9 % vs. las mujeres (47,1 %); y el grupo de edades entre 61 y 70 años, el 44,1 %. La hipertensión y el tabaquismo mostraron un 79,4 %. El 70,6 % de los pacientes se encontraba en la escala más

baja del índice de presiones tobillo-brazo al inicio. Al año, el 55,9 % estaba entre 0,9 y 1; y el 79,4 % lograba una distancia entre 50-149. Al cierre, el 70,6 % alcanzaba entre 250 y 350 ms.

Conclusiones: Hubo una leve mayoría de hombres y fue más frecuente el grupo de 61 a 70 años. La adicción al tabaco y la hipertensión arterial fueron los factores de riesgo más relevantes. En el índice tobillo-brazo la mayoría de los pacientes comenzaron con un mínimo de 0,3 y, posterior al proceder, alcanzaron un máximo de 1,0. Desde el comienzo hasta el término del proceder transcurrió una distancia mínima de 50 a un máximo de 350. El leucograma fue desde una mayoría no superiores de 10 mil/mm³ hasta 21 mil/mm³ al sexto día.

Palabras clave: angiogénesis terapéutica; insuficiencia arterial crónica; arterioesclerosis ocluyente.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerosis obliterans is the most common cause of arterial occlusive disease in adults. Neovascularization of ischemic muscles may be sufficient to preserve their integrity; therefore, it has been the basis for the development of new strategies, including therapeutic angiogenesis.

Objective: To evaluate the effect of angiogenic therapy in patients with stage IIb chronic arterial insufficiency.

Methods: A quasiexperimental before-and-after study was carried out in patients with stage IIb chronic arterial insufficiency treated with granulocyte colony growth factor (G-CSF) in the angiology and vascular surgery service of Hospital General Docente Enrique Cabrera in 2023. The sample consisted of 34 patients who received treatment with G-CGF and who met the inclusion and exclusion criteria.

Results: Men reached 52.9 %, compared to women, who reached 47.1 %; the age group between 61 and 70 years, 44.1 %. Hypertension and smoking showed a 79.4 %. 70.6 % of the patients were in the lower range of the ankle-brachial pressure index at baseline. At one year, 55.9 % were between 0.9 and 1, and 79.4 % achieved a range between 50-149. At closure, 70.6 % achieved between 250 and 350 ms.

Conclusions: There was a slight majority of men and the 61-70 years' age group was more frequent. Tobacco addiction and arterial hypertension were the most relevant risk factors. In the ankle-brachial index, most patients started with a minimum of 0.3 and, after the procedure, they reached a maximum of 1.0. From the beginning to the end of the procedure, a minimum distance of 50 to a maximum

of 350 elapsed. The leukogram ranged from a majority of no more than 10 thousand/mm³ to 21 thousand/mm³ at the sixth day.

Keywords: therapeutic angiogenesis; chronic arterial insufficiency; atherosclerosis obliterans.

Recibido: 27/05/2024

Aceptado: 08708/2024

Introducción

La insuficiencia arterial crónica (IAC) de los miembros inferiores es el cuadro clínico resultante de la disminución lenta y progresiva del flujo sanguíneo arterial y, por tanto, del aporte de oxígeno a los grupos musculares de estos durante el ejercicio.⁽¹⁾ El pie diabético isquémico (PDI) y la enfermedad arterial periférica (EAP) constituyen dos enfermedades en las que se manifiesta, lo que pone en peligro la viabilidad de las extremidades. De este modo, se ha considerado la utilización de la medicina regenerativa, que se apoya fundamentalmente en diferentes mecanismos en la regeneración celular.⁽²⁾ El elemento básico de la medicina regenerativa se sustenta en las mismas conductas que el organismo emplea para reemplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos.⁽³⁾

La causa principal resulta la arteriosclerosis obliterante (AEO), concebida como el conjunto de trastornos circulatorios que produce en los miembros la obliteración crónica progresiva de sus arterias, por la localización en ellas de los procesos arterioescleróticos, que afectan las arterias de mediano y gran calibre, las cuales irrigan las extremidades inferiores de la misma forma que lo hacen en otros lechos vasculares.^(4,5) Su incidencia anual aumenta con la edad y como respuesta a la presencia de otros factores de riesgo para aterosclerosis como el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la hiperhomocisteinemia, que incrementan el riesgo de desarrollar EAP.^(3,5,6)

El desarrollo alcanzado por la ingeniería genética y la biotecnología ha permitido obtener diferentes moléculas recombinantes eficaces en la regeneración de algunos tejidos. Además, creció el número de los estudios que apoyan las ventajas

del uso de plaquetas con fines regenerativos, dada la cantidad de factores bioactivos y regenerativos que ellas contienen. Las células madres adultas se utilizan con muchas posibilidades de éxito en diferentes enfermedades angiológicas.^(7,8,9)

En Cuba, a partir de 2004, se comenzaron los primeros ensayos clínicos con células madre adultas autólogas derivadas de la médula ósea. A partir de ese año se incrementó progresivamente su uso, particularmente con las células movilizadas hacia la sangre periférica, mediante la estimulación con el Filgrastim, un factor estimulante de colonia de granulocitos (*G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor*);⁽¹⁰⁾ también se introdujo el uso de las plaquetas con fines regenerativos.⁽¹⁰⁾

La cirugía revascularizadora constituye la opción ideal, pero no todos tienen criterios para ésta. Un proceder alternativo introducido recientemente es el suministro de células que pueden influir en la liberación de factores de crecimiento o bien actuar directamente en el mecanismo angiogénico.^(10,11)

En los últimos años la medicina regenerativa se ha establecido como una alternativa para la reparación de tejidos y órganos afectados por distintas enfermedades. En este campo se han producido avances muy vinculados con los nuevos conocimientos sobre la biología y las potencialidades de las células madre, embrionarias o adultas, y su capacidad de convertirse en células de diferentes tejidos.⁽¹¹⁾ En sentido general, esta rama médica se sustenta en mecanismos usados por el organismo para reemplazar las células dañadas por otras sanas en determinados tejidos.⁽¹²⁾

Justificación del estudio

La enfermedad arterial oclusiva crónica (EAOC) que afecta los miembros inferiores, deriva principalmente de la AEO y el padecimiento prolongado o poco controlado de la diabetes mellitus. Dichas entidades afectan a una gran proporción de la población adulta, lo que compromete alrededor del 15 % de aquellos mayores de 55 años. En el estadio IIb de la enfermedad, donde el síntoma predominante es la claudicación intermitente, muchos de estos pacientes no son candidatos a estrategias de revascularización y el tratamiento médico convencional no mejora la calidad de vida. Por tanto, el uso de la medicina regenerativa se convierte en una opción viable dentro del arsenal terapéutico.

La terapia regenerativa con células madre (CM) adultas derivadas de la médula ósea (MO) se inició en Cuba en febrero de 2004 en pacientes con AEO crítica de miembros inferiores. Se utilizó como fuente la médula ósea, la que se procesó en un separador celular o por un método manual de gradiente de densidad con Ficoll.

Sin embargo, aunque ambos procedimientos fueron efectivos, no resultaba factible su extensión a otros centros con recursos más limitados, lo que restringía la generalización de estas técnicas. Ante dicha situación, se estandarizó un método de procesamiento de sangre periférica (SP), con progenitores hematopoyéticos movilizados, autodonación de sangre y procesamiento manual, en un sistema cerrado de bolsas colectoras, a las que se adicionó hidroxietil almidón 6 %. Este método de más fácil realización y más económico continuaba siendo limitado para la mayoría de las instituciones de salud del país.⁽¹⁰⁾

En el Hospital General Clínico-Quirúrgico Docente “Enrique Cabrera” se han realizado ambos procedimientos terapéuticos con resultados semejantes. Por tal motivo, en la búsqueda de un tratamiento más inocuo para el paciente, más económico para la institución y más estandarizado a todo el país, que se pueda aplicar incluso por el propio paciente en su hogar, se propuso inducir la amplia liberación y movilización de CM en sangre periférica mediante el factor estimulador de colonias de granulocitos (Hebervital) con la posterior compresión de la extremidad sin la necesidad de realizar autotransplante de sangre periférica.

Medicina regenerativa

La angiogénesis terapéutica es una estrategia diseñada para promover el desarrollo de la colateralización vascular sobre el conducto obstruido a manera de *bypass*, natural sobre las arterias nativas.⁽¹³⁾ Es un proceso dinámico de proliferación y diferenciación endotelial. En la formación de una nueva vascularización funcional intervienen de forma coordinada las células endoteliales, la matriz extracelular y las células que las rodean. Entre los mayores estímulos fisiológicos para la angiogénesis se encuentran los conocidos con el nombre genérico de “factores de crecimiento vascular”, que incluyen como prototipo el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otros factores como las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang 1, Ang 2), el factor de transformación del crecimiento $-\beta$ (TGF- β) y el factor básico del crecimiento fibroblástico (bFGF).^(13,14) Algunos de estos factores angiogénicos, principalmente VEGF y bFGF, se han usado ya en ensayos clínicos en humanos que han incluido cardiopatías isquémicas e isquemias de miembros inferiores.^(1,8,10,15,16,17,18)

Un proceder alternativo, que representa un método más integral, es el suministro de células que puedan influir en la liberación de factores de crecimiento, o bien progenitores de células endoteliales que pueden actuar directamente en el mecanismo angiogénico.^(19,20)

En los últimos años el tema de las CM ha despertado creciente interés por su potencial terapéutico en enfermedades que hasta el momento no tienen un tratamiento efectivo. Esta constituye una aplicación de la medicina regenerativa, que incluye un conjunto de procedimientos destinados a la obtención, el procesamiento y la implantación de células en tejidos total o parcialmente dañados, con el objetivo de renovar las células dañadas para restablecer la función tisular comprometida.^(7,10,11,12,20,21)

En el momento del nacimiento existen en el cuerpo CM somáticas en la mayoría de los tejidos, que están integradas a los mecanismos que emplea el organismo para la renovación celular en condiciones fisiológicas o ante un daño tisular.⁽²⁰⁾ Estudios recientes han mostrado que la población de CM adultas existentes en un tejido es heterogénea, pues, además de las propias, hay también otras líneas de CM con potencialidad de diferenciarse en células de otras estirpes. Este hecho y la experiencia acumulada durante 50 años en la obtención y el procesamiento de progenitores hematopoyéticos han determinado que la MO y la SP sean las fuentes más utilizadas para la obtención de CM.^(20,21,22,23,24)

En SP las CM existen en bajas concentraciones, con escasas probabilidades de que se pueda lograr una recolección adecuada. Sin embargo, esta situación puede cambiarse mediante terapias con factores estimuladores, entre ellos el factor estimulador de colonias granulocíticas (FEC-G), que ocasiona la liberación de las CM desde su hábitat natural en los nichos de la MO y su movilización hacia la sangre.^(8,14,20)

El factor estimulante de colonias granulocíticas de origen recombinante (FEC-Grh) resulta un medicamento utilizado en la movilización de células madre hematopoyéticas CD34+ con efecto sobre su diferenciación a línea mieloide, acompañado de pérdida de las moléculas de adhesión, que permiten su movilización desde la médula ósea a sangre periférica. Esto justifica ante el clínico su empleo, tanto en pacientes con neutropenia posquimioterapia como para la obtención de células madre hematopoyéticas en los programas de trasplante autólogo y alogénico.^(10,20)

Métodos

Se realizó un estudio cuasiexperimento antes y después en pacientes con insuficiencia arterial crónica en estadio IIb tratados con factor de crecimiento de

colonias de granulocitos (FEC-G) en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital General Docente “Enrique Cabrera” en 2023.

Universo y muestra

El universo estuvo constituido por todos los pacientes atendidos en el Hospital General Docente Enrique Cabrera en 2023, con diagnóstico de insuficiencia arterial crónica estadio IIb, según la clasificación de Fontaine, que no respondieron al tratamiento habitual. La muestra quedó conformada por los 34 pacientes que recibieron tratamiento con factor de crecimiento de colonias de granulocitos (FEC-G); además, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

- Criterios de inclusión
 - Pacientes de 51 años y más.
 - Pacientes con claudicación intermitente a menos de 150 metros y que no respondan al tratamiento convencional.
 - Índice de presiones tobillo-brazo $< 0,7$ en la extremidad isquémica.
 - Consentimiento informado por escrito firmado por el paciente o por un familiar, en caso de que el enfermo no se encuentre mentalmente capacitado para tomar decisiones, y por un testigo que no debe formar parte del grupo de atención médica.
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con oclusión aorto-ilíaca.
 - Pacientes con enfermedades malignas que no se encuentren en remisión completa.
 - Enfermedades crónicas descompensadas: insuficiencia cardíaca, renal, hepática, y diabetes mellitus.

Técnicas y procedimientos

Obtención de las células mononucleares de sangre periférica

Se realizó la movilización de células progenitoras hacia la sangre periférica mediante el FILGASTRIM (factor estimulador de colonias de granulocitos, FEC-G) de producción nacional, bulbos de 300 mcg (Hebervital, HeberSA La Habana) a dosis de 10 mcg x kg de peso por vía subcutánea sin exceder los 600 mcg por dosis y dividida en dos subdosis con una duración total de estimulación de 5 días.

Al sexto día se realizó conteo de leucocitos de sangre periférica. Si este era menor de $20 \times 10^9/l$, se continuaba con la movilización cada 12 horas hasta lograr un conteo de leucocitos superior a esta cifra. La dosis del Hebevital (FEC-G) se reajustarían en aquellos pacientes que presentasen reacciones adversas en el inicio del estudio.

Tratamientos asociados

Se trataron a los pacientes de acuerdo con los protocolos establecidos para esta patología, que se mantuvieron durante y luego del proceder, con el objetivo de mejorar la sintomatología del paciente; asimismo, los tratamientos de base según las diferentes patologías que presentasen.

Mediciones instrumentales

Índice de presiones tobillo-brazo

Se realizó en el Hospital General Clínico-Quirúrgico Docente “Enrique Cabrera”, antes del inicio del tratamiento, al mes, a los 6 meses y al año. Esta prueba se realizó con el equipo mini Doppler con que cuenta el Servicio y un esfigmomanómetro.

Distancia de claudicación

Esta prueba consistió en indicarle al paciente a que caminara a su paso de forma ininterrumpida en terreno llano. Se midió la distancia en metros a la que aparecía el dolor de claudicación. La distancia de claudicación se mediría antes del tratamiento, al mes, a los seis meses y al año.

Recuento de células mononucleadas

El número absoluto de células mononucleadas se obtuvo a partir del conteo realizado en el diferencial de células de sangre periférica mediante leucograma. Se consideraron como células mononucleares los linfocitos, los monocitos, las células monocitoides, las células linfocitoides, las células mononucleares de estirpe no definida y las células mononucleares mieloides. El porcentaje obtenido se utilizó para conocer el número absoluto de estas células; para esto el total de leucocitos obtenidos se consideraría el 100%, de donde se calculó el número absoluto, correspondiente al número de células mononucleares obtenidas.

Estudios evolutivos

1. Examen físico: al mes, a los seis meses y al año.
2. Índice de presiones tobillo-brazo: se realizó al mes, a los seis meses y al año.
3. Distancia de claudicación: se realizó al mes, a los seis meses y al año.
4. Pruebas de laboratorio: se realizó antes de iniciar el tratamiento y se repitieron de acuerdo con el criterio del médico de asistencia.

Evaluación de la respuesta

- Respuesta primaria: se define como la mejoría al mes de las variables dolor a la marcha e índice de presiones tobillo-brazo y distancia de claudicación, comparados con los resultados obtenidos previos al tratamiento.
- Respuesta avanzada: se define como la mejoría a los seis meses de las variables dolor a la marcha e índice de presiones tobillo y rodilla-brazo, y distancia de claudicación, comparados con los resultados obtenidos previos al tratamiento.
- Recaída: se define como la reaparición de manifestaciones isquémicas severas después de que el paciente hubiera logrado al menos una respuesta parcial. Esta se consideró temprana si ocurría antes del mes postratamiento y tardía si aparecía después de los seis meses de tratamiento.
- Fracaso terapéutico:
 - Ausencia de respuesta a los seis meses.
 - Empeoramiento de cuadro isquémico, o amputación mayor o menor después del tratamiento en cualquier momento.
 - Recaída temprana.

Recolección de la información

Se confeccionó una planilla para la recolección de la información en la cual se incluyeron los datos clínicos de interés del paciente, así como su seguimiento, y la existencia o no de manifestaciones secundaria. La evolución de cada paciente se mantuvo al menos durante un año. Toda esta información se almacenó en una base de datos automatizada, confeccionada y procesada mediante el empleo del programa SPSS versión 11.5.

Análisis estadístico

El análisis de las variables cuantitativas antes y después del tratamiento se realizó mediante la prueba de Wilcoxon. Se consideró significativo un nivel de $p < 0,05$. El procesamiento estadístico se hizo a través del programa SPSS versión 11.5.

Procedimientos éticos

Esta investigación se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación con seres humanos y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente, así como la aprobación de los consejos científicos y de ética de la investigación de las instituciones participantes.

Se mantuvieron los procedimientos éticos en la obtención de los datos clínicos, los estudios a realizar y la manipulación de muestras biológicas, así como la confidencialidad de los resultados y las interrelaciones laborales y científicas técnicas entre todos los participantes en el estudio. Se le informó al paciente la posibilidad de rechazar su inclusión en el presente proyecto de investigación o de retirarse en cualquier momento que lo estimara necesario, sin que por ello se tomara ninguna medida que repercutiera negativamente sobre su atención presente y futura.

Resultados

En la tabla 1 se puede observar que la cantidad de hombres fue discretamente superior a las mujeres 52,9 vs. 47,1 %, y el grupo de 61 a 70 años con 18 pacientes alcanzó 44,1 puntos porcentuales, seguido por los pacientes con edades entre los 51 y 60 años; asimismo, los pacientes de tez no blanca alcanzaron un valor porcentual de 52,9 y la diferencia de 47,1 los de piel blanca. No se hallaron diferencias significativas entre los sexos con respecto a los grupos de edad y la tez de los pacientes. La edad promedio fue de $62,9 \pm 9,1$ años.

Tabla 1 - Edades agrupadas según sexo y color de la piel

Edad	Sexo				Total		P
	Femenino		Masculino				
	No.	%	No.	%	No.	%	
≤ 50	0	0	3	8,8	3	8,8	0,354
51-60	6	17,6	5	14,7	11	32,4	
61-70	7	20,6	8	23,5	15	44,1	
> 70	3	8,8	2	5,9	8	14,7	
Color de la piel							
Blanco	8	23,5	8	23,5	16	47,1	0,746
No blanco	8	23,5	10	29,4	18	52,9	
Total	16	47,1	18	52,9	34	100	

En la tabla 2 se observa que los factores de riesgo más frecuentes fueron el tabaquismo y la hipertensión arterial con un registro porcentual de 79,4, seguido de la dislipidemia con 64,7 puntos porcentuales. No se hallaron diferencias significativas entre ambos sexos.

Tabla 2 - Factores de riesgos según sexo

Factores de riesgos	Sexo				Total		P
	Femenino		Masculino				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Hábito de fumar	12	35,3	15	44,1	27	79,4	0,549
Hipertensión arterial	15	44,1	12	35,3	27	79,4	0,051
Dislipidemia	8	23,5	14	41,2	22	64,7	0,091
Diabetes mellitus	5	14,7	5	14,7	10	29,4	0,824

En la relación de los factores de riesgo y edades agrupadas en el tabaquismo es mayor la proporción entre los pacientes mayores de 70 años donde todos presentan adicción al tabaco; a continuación, aparecen los que se encuentran entre 60 y 70 años. Por su parte, la padecían el 100 % de todos los grupos de edades, excepto los que se encontraban entre los 61 y 70 años. La dislipidemia concentró la mayor cantidad de pacientes y, por supuesto, la mayor proporción en el penúltimo grupo de edades. Solo la HTA presentó diferencia significativa entre los grupos etarios de los pacientes estudiados (tabla 3).

Tabla 3 - Factores de riesgos según grupos de edades

Factores de riesgos	Edad								Total		p
	≤ 50 (n = 3)		51-60 (n = 11)		61-70 (n = 15)		> 70 (n = 5)				
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Hábito de fumar	2	67,6	7	63,6	13	86,7	5	100	27	79,4	0,29
HTA	3	100	11	100	8	53,3	5	100	27	79,4	0,011
Dislipidemia	2	66,7	6	54,5	11	73,3	3	60,	22	64,7	0,792
Diabetes mellitus	0	0	2	18,2	6	40	2	40	10	29,4	0,392

En la tabla 4 se observa que el 70,6 % de los pacientes se encontraba en la escala más baja del índice de presiones tobillo-brazo en el inicio del tratamiento, y al año del proceder el 55,9 % se hallaba en el rango de 0,9 a 1 y el 41,2 entre 0,6 y 0,8. De modo que, si se forma un intervalo de 0,6 a 1, el 97,1 % se encontrarían ahí (55,9+41,2), lo que expresa una diferencia significativa que implica la pensión de los pacientes a la mejoría del índice.

Tabla 4 - Evolución hemodinámica según índice de presiones

Etapa	Índice de presiones tobillo-brazo						p
	0,3-0,5		0,6-0,8		0,9-1		
	No.	%	No.	%	No.	%	

Inicio	24	70,6	10	29,4	0	0	0,001
Al mes	8	23,5	24	70,6	2	5,9	
A los 6 meses	3	8,8	23	67,6	8	23,5	
Al año	1	2,9	14	41,2	19	55,9	

En el estudio realizado el 79,4 % de los pacientes solo lograba una distancia entre los 50 hasta 149 ms y ninguno de ellos alcanzaba el rango de 250 hasta los 350 ms. Al cierre del estudio, el 70,6 % de los pacientes alcanzaba entre 250 y 350 ms. La diferencia de proporciones con una confianza del 95 % establece diferencias significativas que expresan la tendencia a la progresión (tabla 5).

Tabla 5 - Mejoría de las manifestaciones clínicas después de iniciado el tratamiento

Etapas	Distancia de claudicación						p
	50-149		150-249		250-350		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Inicio	27	79,4	7	20,6	0	0	0,000
Al mes	3	8,8	29	85,3	2	5,9	
A los 6 meses	1	2,9	18	52,9	15	44,1	
Al año	1	2,9	9	26,5	24	70,6	

El 97,1 % de los pacientes antes del tratamiento presentaba hasta 10 mil/mm³; al cierre del tratamiento mostraron valores a partir de los 21 mil/mm³. La diferencia de proporciones aplicada arrojó una probabilidad de error de 0,01, que asegura la inequívoca tendencia al incremento de los leucocitos a partir del tratamiento (tabla 6).

Tabla 6 - Pruebas de laboratorio según mediciones instrumentales

Valores	Leucograma				P
	Antes		Después		
	No.	%	No.	%	
≤ 10	33	97,1	0	0	0,01
10-20	1	2,9	3	8,8	
21-30	0	0	28	82,4	
< 30	0	0	3	8,8	

Discusión

La IAC comprende un conjunto de manifestaciones resultantes de la disminución parcial y progresiva del aporte sanguíneo arterial a una extremidad.⁽¹⁴⁾ La terapia celular está considerada como un método integral para enfrentar el estado isquémico, pues los resultados obtenidos permiten señalar que su aplicación resulta más efectiva en los pacientes con isquemia crónica de miembros inferiores en estadios menos avanzados de la enfermedad.^(11,17) Se consideran como importantes bolsas biológicas que contienen un verdadero coctel de moléculas bioactivas, con capacidad regenerativa, y de factores que modulan la angiogénesis y la inflamación para estimular el desarrollo de la circulación colateral eficaz, que permita aliviar los síntomas y cerrar las lesiones isquémicas.⁽¹⁷⁾

En relación con la edad, las características demográficas de los individuos incluidos en este estudio estuvieron acordes con la epidemiología de la enfermedad: la mayoría de ellos se encontraban a partir de la sexta década de la vida, donde el mayor porcentaje (44,1 %) correspondió al grupo de edad entre 61-70 años. *Criqui y Aboyans*,⁽²⁵⁾ en un estudio prospectivo donde se incluyeron 45 pacientes con enfermedad arterial periférica, hallaron una edad media de 68 años. Por su parte, en *De la Torre y otros*,⁽²⁶⁾ al encuestar a pacientes con la enfermedad, existió una mayor correspondencia con los pacientes de 60 años y más.

Mientras, *Bolaños y otros*,⁽²⁷⁾ en un estudio realizado en Costa Rica en 2019 observó una incidencia mayor en adultos jóvenes, sin diferencias con respecto al sexo; estos datos no coincidieron con los presentados anteriormente.

Al analizar el comportamiento en relación al sexo, los hombres aportaron el mayor porcentaje (52,9 %), sin diferencia estadística significativa con respecto al sexo femenino (47, 1 %), lo cual muestra similitud a otros estudios. *Regensteiner* y otros⁽²⁸⁾ y *Nehler* y otros⁽²⁹⁾ informan un predominio del sexo masculino en sus pacientes con Insuficiencia arterial crónica. *Pichín* y otros⁽¹⁶⁾ en su estudio reportan un discreto predominio del sexo masculino, datos que concuerdan con los de la presente investigación. Esto se debe al factor epidemiológico, ya que, generalmente, es el hombre quien consume mayor cantidad de cigarrillos diarios, y realiza los trabajos más pesados, donde se requieren mayores esfuerzos físicos; además, algunos autores plantean que hasta el momento del climaterio las mujeres están protegidas por los estrógenos y estos ayudan a una mejor circulación.^(30,31)

Estudios plantean que las personas de ciertas razas y etnias, incluidas la afroamericana, hispana, nativa americana, asiática americana e isleña del Pacífico, aumentan en dos veces el riesgo de padecer una EAC que las personas blancas.^(6,32) En el presente estudio se muestra similitud con el planteamiento anterior, pues se encontró una mayor prevalencia en los pacientes no blancos (52,9 %). Estos datos no coinciden con investigaciones realizadas por *Ernst* y otros⁽³³⁾ y *Alahdad* y otros,⁽³⁴⁾ los que mostraron un predominio de la enfermedad en pacientes de raza blanca con un 50,3 % y un 47,4 %, respectivamente. Sin embargo, los datos referentes a dicha distribución varían en las series internacionales. En Cuba *Rodríguez* y otros⁽³²⁾ en su estudio sobre reporta que el color de piel blanca fue predominante, lo que concuerda con los resultados anteriores.

Los factores de riesgos cardiovasculares (FRCV) tradicionalmente descritos, asociados al desarrollo de la EAP, son el tabaco, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipidemias. Otros menos estudiados resultan el aumento de la proteína C reactiva, el fibrinógeno o la interlucina-6.⁽⁶⁾ El tabaco constituye uno de los factores de riesgos más importantes y es directamente proporcional a su consumo, presenta mayor peligro para la salud de las arterias, y aumenta el riesgo de desarrollar la EAP, lo que presenta las formas más graves que ocasionan la isquemia crítica.⁽³⁵⁾

En este estudio se concuerda con el planteamiento anterior, el mayor porcentaje correspondió a aquellos pacientes con hábito de fumar y la HTA, ambos igualmente representados por un (79,4 %). El autor encontró diferencias a los datos obtenidos por *Aguilera* y otros,⁽³⁶⁾ ya que, en relación con los factores de riesgo cardiovascular, estos difieren de los encontrados; destacan que su muestra tuvo un mayor predominio de pacientes con diabetes mellitus, lo que está en relación con la alta morbilidad de esta enfermedad en la población adulta, asociada a múltiples factores agravantes de la EVP, que incrementan el riesgo de amputación y de limitación motora por amputaciones mayores. Sin embargo, se coincide con

un estudio realizado en 2018 por *Messner y Bernhard*,⁽³⁷⁾ quienes muestra resultados similares, que coinciden con los de la presente investigación.

Reilly⁽³⁸⁾ reporta igualmente que el factor de riesgos predominante es el hábito de fumar en un 80,2 % y en pacientes del sexo masculino.

En cuanto a la evolución clínica y hemodinámica de los pacientes tratados con angiogénesis terapéutica, el mayor porcentaje se logró desde las etapas iniciales de aplicado el tratamiento (55,9 %) e igualmente en un grupo al mes, a los seis meses presentaron mejoría clínica y hemodinámica, lo cual garantizó la adherencia de los pacientes en el estudio con tratamientos protocolizados, control de los factores de riesgos y modificación de los estilos de vidas individuales. El suministro de plasma rico en plaquetas influye en la liberación de factores angiogénicos, citocinas, y aporta progenitores de células endoteliales capaces de actuar directamente en el mecanismo angiogénico.^(8,9) En un estudio realizado en Cuba por *Hernández y otros*,⁽¹⁰⁾ los resultados positivos obtenidos al mes de iniciado el tratamiento ejemplifican los beneficios de la aplicación precoz de la terapia con plasma rico en plaquetas; exponen que un aspecto a destacar es que la implantación del PRP se hizo en una sola ocasión en la mayoría de los pacientes. Estos datos no concuerdan con los de la presente investigación.

Los paneles de expertos recomiendan la determinación del índice tobillo/brazo (ITB) como prueba no invasiva de primera línea, tanto para el cribaje como para el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, el cual se ha validado contra angiografía, con una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 95 %.^(16,30,32)

En esta serie tratada, el 70,0 % (n = 24) se encontraban en la escala más baja del índice de presiones tobillo-brazo en el inicio del tratamiento; al año, el 55,9 % se encontraba en el rango de 0,9 a 1, lo que expresa la propensión de los pacientes a la mejoría del índice tras la aplicación de la angiogénesis terapéutica. El autor encontró semejanzas en un estudio realizado por *Alahdad y otros*,⁽³⁴⁾ donde se comprobó a los 6 meses una mejoría hemodinámica demostrada en los pacientes (75,0 %) ya tenían índice de presiones T/B por encima de 0,7 sin dolor a la marcha, evaluación satisfactoria que alcanzaron a los 12 meses los pacientes para un 85 %. *Hernández y otros*,⁽²³⁾ en su investigación realizada en España, plantean que, tratar a sus enfermos con IAC de los miembros inferiores (estadio IIb), mediante el implante intramuscular de lisado plaquetario en el miembro afectado, se observó mejorías en el índice TB, sin la presencia de efectos adversos secundarios a la implantación de las plaquetas. Ambos autores coinciden con los resultados obtenidos en la presente investigación, por lo que esta terapia resulta efectiva en el salvataje de las extremidades inferiores en los pacientes estudiados, asociada a los procedimientos convencionales empleados en la cirugía revascularizadora en la

enfermedad arterial periféricas y el pie diabético isquémico; disminuye la amputación mayor de miembros inferiores y es una posibilidad terapéutica más en manos de especialistas entrenados.^(23,34)

Hernández y otros,⁽¹⁰⁾ al hablar de la experiencia cubana, explica que se trataron 529 pacientes con células mononucleares de sangre periférica, que se implantaron por vía intramuscular en el miembro más afectado. En todos se apreció mejoría (94 %: rango 85 %-100 %) en la distancia sin claudicación y en los ITB. También *Samura y otros*⁽³⁹⁾ expone que al mes de implantada la terapia mejoraron satisfactoriamente las distancias de claudicación y las lesiones isquémicas.

El leucograma o examen de diferencial sanguíneo es la prueba que mide el porcentaje de cada tipo de glóbulo blanco (GB) que se tiene en sangre. También revela si hay algunas células anormales o inmaduras. Autores suponen que, a partir de aplicada la terapia se observe un aumento de estos valores, así lo demuestran *Fowkes y otros*⁽¹⁵⁾ y *Jonason y otros*.⁽⁴⁰⁾ El presente estudió no está excepto, se muestra que al inicio del tratamiento el 97,1 % presentaba valores por debajo e igual de los límites normales 10 mil/mm³, y al ser evaluados al cierre de aplicada la terapia mostraron valores a partir de los 21 mil/mm³. Sin embargo, se discrepa con los resultados de un estudio realizado en Colombia en 2017 por *Martínez y otros*,⁽⁴¹⁾ donde los valores de leucograma no variaron y se mantuvieron sobre sus límites normales en la mayoría de los tratados.

Se concluye lo siguiente:

- En una leve mayoría de hombres fue más frecuente el grupo de 61 a 70 años. Los pacientes no blancos superaron levemente a los blancos.
- La adicción al tabaco y la hipertensión arterial resultaron los factores de riesgo más relevantes.
- Resultó significativa la mejoría a partir del inicio del tratamiento al primer mes y así sucesivamente fue progresando hasta el año de iniciado.
- En el índice tobillo-brazo la mayoría de los pacientes comenzaron con un mínimo de 0,3 y, posterior, al proceder alcanzaron un máximo de 1,0, en la distancia de claudicación de comienzo a término del proceder transcurrió de una distancia mínima de 50 a un máximo de 350. El leucograma fue desde una mayoría no superiores de 10 mil/mm³ hasta 21 mil/mm³ al 6to día.

Referencias bibliográficas

1. López Monterubio AR, Flores Escartín MH, Trujillo Acocer JC, Serrano Lozano JA. Valoración de la calidad de vida en pacientes con insuficiencia arterial crónica sometidos a procedimientos de revascularización en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”. ISSSTE. Rev Mex Angiol. 2014 [acceso 27/10/2022];42(2):56-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50949>
2. Martínez Díaz Y, Fernández Quintana LC, Cabrera Zamora JL, Almeida Hernández L. Calidad de vida en pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en estadios iniciales. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2018 [acceso 28/10/2022];19(1):17-27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168200372018000100003
3. García García Y, Díaz Batista A, Arpajón Peña Y, Estévez Perera A, Aldama Figueroa A, Conesa González AI, *et al.* Enfermedad arterial periférica asintomática en pacientes con factores de riesgo del síndrome metabólico. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2018 [acceso 28/10/2022];19(2):91-103. Disponible en: http://www.scielo.sld.cu//scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372018000200004
4. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. techniques in vascular and interventional radiology. Tech Vas Interv Radiol. 2016;19(2):91-95. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tvir.2016.04.001>
5. Chao Paredes JM, Rodríguez Allende MÁ, Martínez Rodríguez M, Dehesa Gallo G, Ferrer Arrocha M, Alonso Martínez M. Enfermedad arterial de miembros inferiores detectada por Eco-doppler en pacientes asintomáticos. Rev cubana med. 2020 Dic [acceso 29/10/2022];59(4):e1366. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475232020000400002&lng=es
6. Cabrera Zamora JL, Hernández Seara A, Viña Cisneros H, Jaime Cabrera Z. Factores de riesgo cardiovasculares asociados a enfermedad arterial periférica de miembros inferiores en sus estadios iniciales. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2021 Abr [acceso 29/10/2022];22(1):e194. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372021000100003&lng=es
7. Li Q, Wijesekera O, Salas SJ, Wang JY, Zhu M, Aprhys C, *et al.* Mesenchymal stem cells from human fat engineered to secrete BMP4 are nononcogenic, suppress brain cancer, and prolong survival. Clin Cancer Res. 2014;20(9):2375-87. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1415>

8. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Villaseñor CP. Platelets-rich plasma: a versatile tool for regenerative medicine? *Cir Cir.* 2019 [acceso 29/10/2022];81(1):74-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23461926/>
9. Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets.* 2016;27(4):276-85. DOI: <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1116686>
10. Hernández Ramírez P, Artaza Sáenz H, Aparicio Suárez JL, Cruz Tamayo F, Díaz Díaz AJ, Fernández Delgado N, *et al.* Impacto de la medicina regenerativa en angiología. Experiencia cubana. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc.* 2017 Jun [acceso 28/10/2022];18(1):3-18. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168200372017000100002
11. Gamaliel Benítez A. Medicina regenerativa y terapia celular. *Rev Mex Med Tran.* 2011 May-Ago [acceso 28/10/2022];4(2):70-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2011/mt112g.pdf>
12. Han KH, Kim AK, Kim DI. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells for treating ischemic limb diseases. *Int J Stem Cells.* 2017 Nov [acceso 28/10/2022];9(2):163-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5155711/>
13. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017; 1-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.07.018>
14. Serrano Hernando JF, Martín Conejero A. Enfermedad arterial periférica: Aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol.* 2017 [acceso 28 Oct 2022]; 60(2): 969-82. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-enfermedad-arterial-perifericaaspectos-fisiopatologicos-articulo-13109651>
15. Fowkes FG, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, Dermott MM, Norman PE, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2010 and 2020: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2020 Jan [acceso 27/10/2022];382:1329-40. Disponible en: <https://www.scholars.northwestern.edu/en/publications/comparison-of-global-estimates-of-prevalence-and-risk-factors-for>
16. Pichín Quesada A, Goulet Ordaz L, Suárez Lescay C, Franco Mora MA. Pacientes con cardiopatía isquémica y enfermedad arterial periférica asintomática determinada mediante el índice tobillo-brazo. *Medisan.* 2017 [acceso 27/10/2022];21(1):1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192017000100001

17. Staudacher DL, Preis M, Lewis BS, Grossman PM, Flugelman MY. Cellular and molecular therapeutic modalities for arterial obstructive syndromes. *Pharmacol Ther.* 2006 Jan;109(1-2):263-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.08.005>
18. Artaza H, García S, Hernández P, Fernández N, González AI, González T, et al. Implante de plaquetas en pacientes con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, estadio IIb. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2011 [acceso 29/10/2022];27(4). Disponible en: <https://www.reiq.es/numeros-revistas-hanckJAsdi86/REIQ%2010.4.2007.pdf>
19. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2017;45:S5-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037>
20. Park A, Barrera-Ramírez J, Ranasinghe I, Pilón S, Richmond S, Fergusson D, et al. Use of statins to augment progenitor cell function in preclinical and clinical studies of regenerative therapy: a systematic review. *Stem Cell Rev.* 2016 Jun [acceso 28/10/2022];12(3):327-39. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/294289272_Use_of_Statins_to_Augment_Progenitor_Cell_Function_in_Preclinical_and_Clinical_Studies_of_Regenerative_Therapy_Systematic_Review
21. Peng H, Qinxin Y, Qi W. Mesenchymal stromal cells-exosomes: a promising cell-free therapeutic tool for wound healing and cutaneous regeneration. *Burns & Trauma.* 2020;8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0178-8>
22. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9331):427-35. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09670-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09670-8)
23. Hernández P, Artaza H, Díaz AJ, Cortina LD, Lam RM, Pol N, et al. Autotrasplante de células madre adultas en miembros inferiores con isquemia crítica. *Rev Esp Invest Quirur.* 2018;10(4):204-11.
24. Bartsch T, Brehm M, Zeus T, Strauer B-E. Autologous mononuclear stem cell transplantation in patients with peripheral occlusive arterial disease. *J Cardiovasc Nurs.* 2006;21(6):430-2. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005082-200611000-00003>
25. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116:1509-26. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
26. De la Torre Puente C, Triana Mantilla ME, Rodríguez Villalonga LE, Arpajón Peña Y, Almeida Hernández L, Martínez Góngora I. Enfermedades vasculares

periféricas y niveles de calidad de vida en el municipio Diez de Octubre. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2017 Jun [acceso 28/10/2022];18(1):55-70. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192017000100001

27. Bolaños Martínez I, Chaves Chaves A, Gallón Vanegas L, Ibañez Morera M, López Barquero H. Enfermedad arterial periférica en miembros inferiores. Revista Medicina Legal de Costa Rica. 2019 Mar [acceso 29/10/2022];36(1):1-7. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v36n1/2215-5287-mlcr-36-01-84.pdf>

28. Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR. Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Med Biol. 2014;2:142-52.

29. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, *et al.* Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. J Vasc Surg. 2019 [acceso 27/10/2022];60:686-95. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521414007095>

30. Rodríguez Venegas EC, Denis Piedra DA, Ávila Cabreja JA, Hernández García OL, Vitón Castillo AA. Factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes diagnosticados mediante índice tobillo brazo. Rev Cubana Med. 2021 [acceso 28/10/2022];60(1):1-9. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1509>

31. Marcus BH, Albrecht AE, King TK, Parisi AF, Pinto BM, Roberts M, *et al.* The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2017 [acceso 29/10/2022];159(11):1229-34. Disponible en: <https://nyuscholars.nyu.edu/en/publications/the-efficacy-of-exercise-as-an-aid-for-smoking-cessation-in-women>

32. Rodríguez Venegas EC, Denis Piedra DA, Ávila Cabreja JA, Hernández García OL, Vitón Castillo AA. Factores de riesgo asociados a la enfermedad arterial periférica en pacientes diagnosticados mediante índice tobillo brazo. Rev Cubana Med. 2021 [acceso 28/10/2022];60(1):1-9. Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1509>

33. Ernst EE, Matrai A. Intermittent claudication, exercise, and blood rheology. Circulation. 1987;76(5):1110-4. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.5.1110>

34. Alahdad F, Wang AT, Elralyah TA. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. J Vasc Surg. 2018;61(3 Suppl):42-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.12.008>

35. Fish JH, Bartholomew JR. Cigarette smoking and cardiovascular disease. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2017;(1):384-90.

36. Aguilera Lagos R, Díaz López EJ, Colman Juárez BL, Carranza Pagoada RE, Padilla Meza JC, Cáceres Munguía GI. Enfermedad arterial periférica y diabetes

- mellitus de tipo 2 en atención primaria. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc. 2020 [acceso 29/10/2022];21(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168200372020000200003
37. Messner B, Bernhard D. Tobacco-related cardiovascular diseases in the 21st Century smoking and cardiovascular disease mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2018;34:509-15.
38. Reilly MP. Tobacco-related cardiovascular diseases in the 21st Century. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2017;33(7):1458-9.
39. Samura M, Hosoyama T, Takeuchi Y, Ueno K, Morikage N, Hamano K. Therapeutic strategies for cell-based neovascularization in critical limb ischemia. J Transl Med. 2017 [acceso 28/10/2022];15:49-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324309/>
40. Jonason T, Ringqvist I. Prediction of the effect of training on the walking tolerance in patients with intermittent claudication. Scand J Rehabil Med. 1987 [acceso 29/10/2022];19(2):47-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3616524/>
41. Martínez J, Díaz JJ, Lujan VD, Fernández MR, Ramírez E. Enfermedad oclusiva aorto-ilíaco o síndrome de Leriche. Rev Colomb Cir. 2017 [acceso 28/10/2022];32: 214-22. Disponible en: <http://www.scielo.org.co./pdf/rcciv/v32n3/vn32n3a8.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Curación de datos: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Análisis formal: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Investigación: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Metodología: Edel Eduardo Iglesias Cardoso.

Administración del proyecto: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Recursos: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Supervisión: Edel Eduardo Iglesias Cardoso.

Validación: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Visualización: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Redacción-borrador original: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.

Redacción-revisión y edición: Edel Eduardo Iglesias Cardoso y Raisa Aurora Valdés Pomares.