

El manejo terapéutico de las enfermedades vasculares en Europa: la realidad de la angiología

S. Greenhalgh

Actualmente, cuando el objetivo en muchas áreas, desde las leyes a las finanzas, es conseguir la homogeneización para toda Europa, la asistencia sanitaria constituye un sector en el que sigue existiendo una gran disparidad entre países. Esto es más cierto aún en el manejo en diferentes países de la patología vascular. Además, no hay normativa alguna europea para el tratamiento de las enfermedades vasculares ni tampoco iniciativas o incentivos en el próximo futuro.

Influencias del pasado

La historia ha desempeñado su papel en estas diferencias. En Suiza, por ejemplo, la influencia de Andreas Grüntzig, un eminente cardiólogo y angiólogo, ha pesado mucho en la formación de este tipo de especialistas. Esto ha convertido la Angiología en una especialidad muy potente en ese país y los angiólogos todavía desempeñan un papel clave en la realización de angioplastia transluminal percutánea (ATP). Sin embargo, el número de angiólogos o de médicos vasculares en el Reino Unido se puede contar con los dedos de ambas ma-

nos. Mientras, en Francia, una serie de eminentes cirujanos vasculares todavía se autodenominan cirujanos cardiovasculares a la usanza de 'papá' Leriche.

Es necesario un análisis país por país

Por tanto, de cómo se tratan las enfermedades vasculares en Europa debe realizarse un estudio país por país. Entre las variables a examinar se encuentran las técnicas utilizadas para una enfermedad particular y cuáles son las especialidades que realizan las intervenciones en cada país.

Los datos del informe más reciente –*European Vascular and Endovascular Monitor (EVEM)*, 2.º trimestre de 2002– muestran una fuerte tendencia hacia las técnicas endovasculares, mientras que el número de intervenciones abiertas o quirúrgicas sigue reduciéndose ligeramente respecto al tratamiento endovascular en todas las áreas terapéuticas principales.

Los datos del EVEM incluyen información sobre aneurismas de carótida, de aorta abdominal (AAA), de aorta torácica (AAT) y disecciones, así como tam-

Consejero delegado. Biba Medical Publication. Londres, Reino Unido.

Correspondencia: Stephen Greenhalgh. 87 Greyhound Road. Fulham, London W68NJ, UK.

© 2002, ANGIOLOGÍA

bién técnicas quirúrgicas aortoiliacas, femoropoplíteas y renales, en 250 centros de toda Europa. Esta información nos permite identificar diferencias y tendencias terapéuticas en los diversos países europeos.

El manejo de los aneurismas aórticos abdominales

Por ejemplo, en el caso del AAA, hay una gran disparidad entre países en cuanto al porcentaje de casos urgentes de AAA tratados con cirugía abierta respecto al total. Dinamarca destaca como un país donde la proporción de casos de AAA urgentes frente a los programados es alta. Suecia, Finlandia, Noruega, España y el Reino Unido también tienen unos porcentajes de intervenciones urgentes y programadas mucho más elevadas que la media europea. En estos sistemas, financiados por el Estado, parece existir una tendencia demorar más tiempo la intervención que en los sistemas sanitarios basados en seguros privados.

Preguntas planteadas a raíz de los datos del EVEM sobre la intervención de aneurismas aórticos abdominales

A partir de estos datos, surgen algunas preguntas: ¿hasta qué punto el sistema asistencial sanitario afecta la toma de decisiones clínicas? Parece que los países escandinavos, con el sistema financiado por el Estado, (seguidos del Reino Unido), presentan las cifras más elevadas de

intervenciones urgentes de AAA, mientras que los países en los que funciona un sistema de 'pago por servicio' presentan algunas de las cifras más bajas en cuanto a intervenciones urgentes. ¿El sistema incita a los cirujanos a intervenir antes en unos países que en otros? ¿La actitud hacia este hecho afecta a la mortalidad por AAA?

En la reparación endovascular de los aneurismas (EVAR) se han descrito numerosos efectos secundarios adversos en relación con los dispositivos, como fracturas de los 'ganchos' de anclaje, defectos del material, rotura de la estructura, dislocación del brazo modular, fracturas de la guía, problemas con el catéter portador del dispositivo, roturas de las estructuras metálicas y también roturas de los *stents* de fijación proximales. Sin embargo, la cantidad de intervenciones endovasculares de AAA en Europa occidental todavía se mantiene relativamente constante, con un descenso del 5% en comparación con el primer trimestre de 2002. Sin embargo, una parte considerable de este descenso se produjo en Alemania, mientras que en Italia, el otro país importante de esta zona, el porcentaje se ha mantenido estable.

Diferencias en el manejo clínico del AAA

Uno de los miembros del grupo de expertos del EVEM, Jan Blankensteijn, ha puesto de relieve diferencias en las prácticas clínicas entre países europeos. Ha recogido los datos del EVEM sobre el número total de intervenciones de AAA y ha utilizado los datos del censo de población de Estados Unidos para determinar la inci-

dencia de las intervenciones de AAA por 10.000 habitantes en el ámbito nacional. Así, países como Alemania, Italia, Francia y Bélgica presentan una incidencia de intervenciones de AAA mucho mayor que la de otros países de Europa occidental. Su tasa de intervencionismo de AAA es muy superior que en el resto de Europa, acercándose a 40-50 pacientes por 10.000 de hombres mayores de 65 años, a diferencia de los 15-25 pacientes en otros países de Europa occidental. A partir de estos datos se puede deducir que en estos países se están tratando aneurismas más pequeños.

Restricciones en el pago de intervenciones de AAA: Bélgica, Francia y Alemania

Como es lógico, hemos visto que los gobiernos de algunos de los países en los que la proporción de tratamiento endovascular de AAA es mucho mayor han tomado medidas para restringir el empleo de tratamiento con endoprótesis. En Bélgica se ha limitado el número de endoprótesis que se reembolsarán a alrededor de 380, y sólo se podrán realizar en centros con suficiente experiencia. En Francia, la Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) también ha tratado de controlar las condiciones de uso y de restringir el número de dispositivos de EVAR fabricados en la Unión Europea que se financiarán. Este control centralizado ha reducido drásticamente el número de endoprótesis vasculares que se financian y, por consiguiente, el número de intervenciones de EVAR,

particularmente porque dos de los tres dispositivos más importantes del mercado europeo (*Medtronic Ave*, *Talent* y *Gore Excluder*) no se pueden utilizar en Francia.

Finalmente, en 2003, Alemania va a implantar los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), que pondrán de relieve la necesidad de que los hospitales sean rentables. El trabajo previo a la introducción de los GRD ya ha dado como resultado una reducción del número de intervenciones endovasculares de AAA realizadas en Alemania.

No hay duda, en este caso, de que la financiación de la asistencia sanitaria ha tenido un efecto inmediato y radical en el tratamiento del AAA.

Juan Parodi, el 'padre' de la revolución endovascular, todavía cree que el lugar actual de la reparación endoluminal del aneurisma aórtico debería limitarse a aquellos casos en los que se descarta la cirugía abierta, como alternativa directa a la reparación abierta.

Con los progresos de la tecnología y con mayor experiencia, la EVAR se ha convertido en una alternativa viable a la reparación abierta en pacientes que presentan un riesgo normal con una anatomía apropiada. Los pacientes exigen una intervención menos invasiva con unos resultados equivalentes a la cirugía.

En la realidad hay diversidad

Aunque hay tendencias e impulsores comunes, la realidad es que todos los países de Europa presentan diferencias tanto en la estructura como en el planteamiento del manejo de la enfermedad vascular.

Seguimiento de los aneurismas pequeños de la aorta abdominal infrarrenal

A. Barba-Vélez, L. Estallo-Laliena, L. Rodríguez-González,
S. Gimena-Funes, M. Baquer-Miravete

FOLLOW-UP OF SMALL ANEURYSMS IN THE INFRARENAL ABDOMINAL AORTA

Summary. Introduction. Because of the good results currently obtained with conventional surgery or from using the endovascular technique in the treatment of aneurysms of the abdominal aorta (AAA), we believe that on occasions the application of this treatment is being expanded to small AAA (sAAA). In an attempt to compare our findings with those of other groups, we present the following study. Aim. To find out the progress of sAAA, determine their growth rate, the number of ruptures and mortality. Patients and methods. We conducted a study of 297 patients with sAAA between January 1988 and January 2000. 93.3% were males and the average age was 71 years old. Their growth was controlled by means of regular echographic scans. The patients were divided into two groups: one with AAA smaller than 4 cm and the other with larger ones. The follow-up ended when the aneurysm was resected, the patients died or they finished the study. Results. Average follow-up was 35.6 months. The growth rate of AAA smaller than 4 cm was significantly lower than that of those that were larger (1.8 mm/year against 3.5 mm/year). 43 AAA (14.5%) were resected. 85 patients (28.6%) died, but only in one case was this due to the rupture of a sAAA (0.3%). Five patients (1.7%) were lost during the follow-up. A total of 164 patients finished the study with their aneurysm intact (55.2%). Conclusions. The growth of sAAA is slow and the likelihood of their rupture is scarce. Therefore they should only be treated surgically when they present symptoms, grow quickly or surpass a diameter of 5 cm. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 434-45] **Key words.** Aortic aneurysm. Follow-up. Growth. Rupture.

Introducción

En España, el 1% de los pacientes portadores de un aneurisma de aorta abdominal (AAA) fallecen al romperse el mismo [1]. La arteriosclerosis es una de las causas responsables de la formación de AAA, y la importancia de su detección radica en su alta prevalencia en varones mayores de 50

años (4,5-6,5%) [2], en que son asintomáticos y en que conllevan una alta mortalidad en caso de rotura (80-90%) [3]. La mortalidad postoperatoria de la cirugía electiva en centros cualificados es inferior al 3% [4], mientras que en caso de rotura aórtica ésta asciende al 50-60% [5]. Ciertos factores favorecen la formación, crecimiento y rotura de estos aneurismas, por lo

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao. Vizcaya, España.

Correspondencia:
Dr. Ángel Barba Vélez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao. Barrio Labeaga, s/n. E-48960 Usánsolo (Vizcaya). Fax: +34 944 007 006. E-mail: abarba@hgda.osakidetza.net

© 2002, ANGIOLOGÍA

Tabla I. Especialidades diagnósticas (n= 297).

Médico de familia	12 (4,1%)
Cardiólogo	9 (3,1%)
Digestólogo	36 (12,1%)
Nefrólogo	28 (9,4%)
Cirujano	8 (2,7%)
Internista	23 (7,7%)
Médico de urgencia	9 (3,1%)
Cirujano vascular	125 (42,1%)
Otros	8 (2,7%)

que en las últimas décadas se ha intentado reducir su mortalidad mediante el diagnóstico y tratamiento quirúrgico temprano.

En 1999 se publicaron los resultados del UK Small Aneurysm Trial [6], que demuestran que menos del 1% de los AAA menores de 5,5 cm se rompen. Igualmente, los resultados del estudio ADAM realizado en EE.UU. [7] demuestran que los controles periódicos del calibre de los AAA pequeños (AAAp) es el mejor tratamiento. El presente trabajo pretende exponer nuestra experiencia en el seguimiento de los AAAp.

Pacientes y métodos

El hospital de Galdakao cubre un área sanitaria de 305.000 personas. Desde enero de 1988 hasta enero del 2000 se diagnosticaron 592 AAA, de los que 297 fueron pequeños. Para la realización de este trabajo se define un AAA cuando el diámetro aórtico infrarrenal es igual o mayor de 3 cm, y un AAAp cuando es inferior a 5 cm.

Una parte de los pacientes fueron diagnosticados en nuestro servicio, ya que a todo paciente que presenta una enfermedad vascular periférica (EVP) se le realiza una ecografía abdominal. Otros AAA fueron diagnosticados por distintos especialistas, que encontraron un AAA de forma casual en estudios con ecografía o tomografía axial computarizada (TAC) para descartar otro tipo de enfermedades abdominales (Tabla I).

Se estudió la edad en el momento del diagnóstico, sexo y principales factores de riesgo que pudiesen intervenir, tanto en la evolución de los aneurismas como en una posible intervención quirúrgica si fuese preciso. Un factor que estudiamos en relación con la esperanza de vida del paciente fue la existencia de una neoplasia.

Una vez confirmado el diagnóstico de AAA, todos los estudios ecográficos posteriores de control fueron realizados por un mismo radiólogo de nuestro centro, utilizando para ello eco-Doppler color LOGIC 500 HD de General Electrics, con sonda de 3,5 MHz. Se consideraba un diámetro aneurismático el mayor en sentido transversal o anteroposterior. Ocasionalmente, se realizaron exploraciones con TAC en los AAA menores de 3,5 mm de diámetro para confirmar el diagnóstico, el aumento de tamaño y, en los casos que requerían la resección del mismo, para obtener datos anatómicos con el fin de plantear la técnica quirúrgica que era necesario realizar. Nuestro hospital dispone de una TAC helicoidal modelo Somaton Plus 4 de Siemens.

Para estudiar la evolución de los diámetros aórticos, dividimos a los pacientes en dos grupos.

Uno lo formaban los pacientes con un diámetro inicial menor de 4 cm. Eran 217 pacientes, 206 varones (94,9%), con una edad media de 70 años (límites: 60-91 años). A estos pacientes se les realizó controles radiológicos anualmente mientras el diámetro no superase los 4 cm. El otro grupo estaba formado por pacientes con un diámetro inicial de entre 4 y 4,9 cm. De los 80 pacientes que integraban este grupo, 71 eran varones (88,8%), con una edad media de 74 años (límites: 55-94 años), y en éstos, el control ecográfico se llevó a cabo cada seis meses.

A los pacientes se les proponía la resección electiva cuando los aneurismas crecían rápidamente (más de 0,5 cm en seis meses), cuando alcanzaban los 5 cm, o si producían algún síntoma (dolor, embolias distales, compresión de estructuras vecinas como el uréter, etc.). Asimismo, se resecaba el aneurisma cuando se asociaba con una arteriopatía obstructiva en el sector aortoiliaco que precisaba revascularización.

A pesar de estar indicada su resección, en algunos AAA no se realizó por negativa del paciente, al conllevar un riesgo quirúrgico elevado o estar contraindicada la intervención. Consideramos riesgo elevado cuando el paciente corría un riesgo anestésico muy elevado (índice de Goldamn ≥ 26 o ASA IV) [8], o al presentar patología cardíaca o pulmonar incorregible. También contraindicamos la intervención cuando el paciente era portador de una neoplasia en estadio terminal (esperanza de vida menor de un año) o presentaba un deterioro neurológico o general muy importante.

Recogimos en ambos grupos el número de exploraciones realizadas por enfermo y calculamos la tasa de crecimiento. Se defi-

nió la tasa de crecimiento como el cociente entre la diferencia de diámetros final e inicial en milímetros y el tiempo transcurrido entre ambas mediciones en años.

El seguimiento finalizaba cuando se resecaba el AAA, fallecían los pacientes (se intentó conocer en todos los casos la causa de la muerte), o se encontraban vivos con su aneurisma íntegro el 1 de enero de 2000.

Usamos una estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas; y media e intervalo para las variables continuas. Para las comparaciones entre diferentes categorías se usó el test de χ^2 . Para las comparaciones de medias de la tasa de crecimiento del aneurisma se empleó el test de la t pareado. La significación estadística se consideró cuando $p < 0,05$.

Resultados

Desde enero de 1988 hasta enero del 2000 se diagnosticaron 592 AAA, se realizaron 277 resecciones electivas de AAA y 51 urgentes por rotura del mismo. La mortalidad hospitalaria fue del 3,9% para la cirugía electiva y del 50,9% para la urgente por rotura aneurismática.

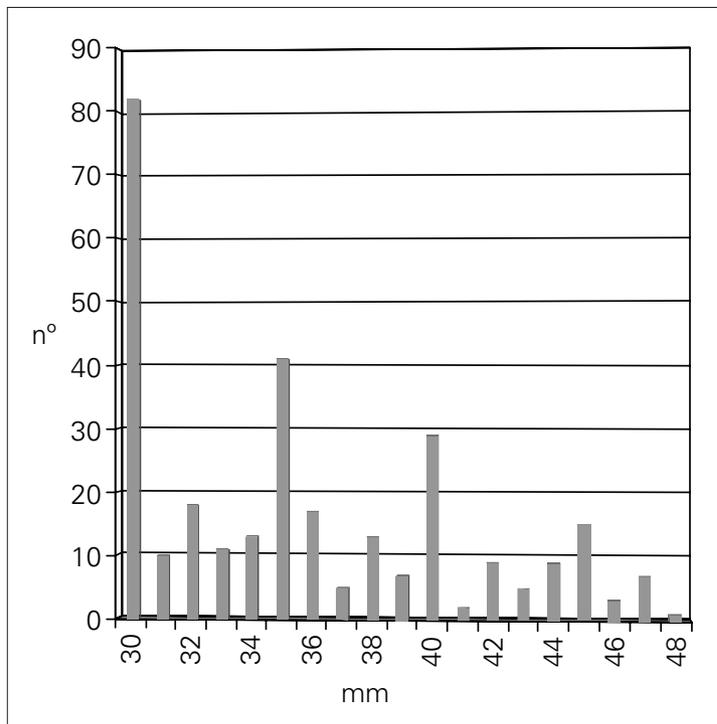
De los 297 pacientes con un AAAp, 277 (93,3%) eran varones. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 71 años (límites: 40-94 años), y fue superior en las mujeres, 75 años (54-92 años), frente a los varones, 71 años (40-94 años).

Los principales factores de riesgo hallados se señalan en la tabla II. Estudiamos su presencia en los pacientes comparando si sus aneurismas precisaron resección o no. Observamos cómo el porcentaje de la hipertensión arterial, infarto agudo

Tabla II. Factores de riesgo (en %).

	Global (n= 297)	No operados (n= 226)	Operados (n= 71)	p
Tabaco	79,8	78,7	86,1	NS
HTA	52,9	51,2	68,8	<0,05
OCFA	30,9	33,5	26,3	NS
IRC	21,5	19,7	32,5	NS
IAM	25,3	17,3	27,9	<0,05
EVP	51,2	49,6	60,5	<0,05
Dislipemia	14,8	10,6	17,2	NS
Neoplasia	19,9	20,5	16,3	NS

HTA: hipertensión arterial; OCFA: obstrucción crónica del flujo aéreo; IRC: insuficiencia renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; EVP: enfermedad vascular periférica; NS: no significativo.

**Figura.** Diámetros aórticos en el momento del diagnóstico.

de miocardio (IAM) y EVP eran significativamente mayores en los pacientes teóricamente quirúrgicos.

El 39,5% de los pacientes que precisaron resección de su AAA asociaban dos factores de riesgo; las asociaciones más frecuentes fueron: hipertensión con EVP (20,9%), hipertensión arterial con IAM (11,6%) y EVP con IAM (10,1%). En cuatro ocasiones (9,3%) se asociaron estos tres factores de riesgo coincidiendo con los AAA que más crecieron.

Las neoplasias más frecuentes fueron la prostática (19,3%), la vesical (15,8%) y la pulmonar (14,1%).

La distribución de los diámetros aórticos se muestra en la figura. Observamos que los diámetros más frecuentes fueron de 30 mm (27,6%), 35 mm (13,8%) y 40 mm (9,8%).

El diámetro aórtico medio en el momento del diagnóstico fue de 35,6 mm (límites: 30-47 mm) y al término del estudio de 40,7 mm (30-75 mm). La tasa media de crecimiento fue de 2,3 mm/año (0-45 mm).

Se realizaron una media de 3,5 ecografías abdominales (límites: 1-12) y 1,6 TAC (1-3) por paciente. Se estudió la correlación existente entre las medidas con ecografía y con TAC, y se encontró que la desviación media era de 1,9 mm (1,5-2,2); los diámetros medidos con ecografía siempre fueron menores. En 23 casos se realizó una sola exploración: en 18 ocasiones por fallecimiento del paciente y en cinco porque el paciente se perdió durante el seguimiento.

Practicamos 0,5 exploraciones con TAC por paciente (límites: 0-2 exploraciones). En los AAA con diámetro menor de 35 mm la diferencia de mediciones entre ecografía y TAC fue 2,7 mm menor con la ecografía (0-3,9 mm), mientras que esta diferencia disminuyó al realizarse en AAA mayores de 45 mm: 1,5 mm (0-2,5 mm).

El seguimiento medio fue de 35,6 meses (límites: 1-170 meses), y el de los pacientes, hasta que se resecó el aneurisma, de 31,3 meses (2-87); hasta que falleció el paciente, de 26,1 meses (1-115); hasta que se perdió, de 10,9 meses (1-44), y hasta que finalizó el estudio, de 39,4 meses (1-170).

Se realizaron 40 resecciones electivas (13,5%), 22 por sobrepasar el diámetro aórtico los 5 cm, nueve por crecimiento rápido, dos por producir embolias distales, uno por compresión ureteral y uno por producir un dolor continuo. En cinco ocasiones se asoció la resección del aneurisma a una revascularización aortoiliaca. No hubo mortalidad postoperatoria en estos pacientes.

Se realizaron tres intervenciones urgentes por roturas aneurismáticas (1,01%); solamente una se produjo en un AAAP (0,3%). La mortalidad en estos casos fue del 66,6%.

A pesar de estar indicada la resección electiva, en 31 pacientes no se realizó; en 23 ocasiones por riesgo quirúrgico elevado o por estar contraindicada la intervención: en cinco casos por padecer una cardiopatía isquémica sin posibilidad de revascularización, en dos por ser pacientes con una obstrucción crónica del flujo aéreo (OCFA) con un grado IV/IV, en ocho ocasiones por ser portadores de neoplasias en fase terminal, seis pacientes padecían demencia senil y en otros dos casos por presentar una combinación de enfermedades que contraindicaban la intervención. De los 31 pacientes con indicación quirúrgica, ocho se negaron a ser intervenidos y 17 (51,5%) fallecieron, cinco de ellos por la rotura del aneurisma (29,4%).

A lo largo del estudio fallecieron 68 pacientes con un AAAP, por lo que la mortalidad global fue de 85 pacientes (28,6%).

Tabla III. Causas de muerte durante el seguimiento.

	Diámetro <5 cm (n= 68)	Diámetro ≥5 cm ^a (n = 17)	p
Neoplasia	25 (36,8%)	6 (35,3%)	NS
Cardíaca	18 (26,5%)	4 (23,5%)	NS
Respiratoria	6 (8,8%)	1 (5,9%)	NS
Rotura AAT	2 (2,9%)		NS
Insuficiencia renal crónica	5 (7,4%)		NS
Accidente cerebrovascular	6 (8,8%)	1 (5,9%)	NS
Isquemia mesentérica	2 (2,9%)		NS
Rotura AAA	1 (1,5%)	5 (29,4%)	<0,05
Otras	3 (4,4%)		NS

^a Pacientes que no fueron operados por distintas causas. AAT: aneurisma aórtico torácico; AAA: aneurisma aórtico abdominal; NS: no significativo.

Las principales causas de muerte fueron la neoplasia y la cardíaca (Tabla III). Conviene destacar que entre los AAAP, la rotura de un AAA sólo supuso el 1,5% de las causas de muerte, mientras que en los grandes AAA el porcentaje alcanza el 30%.

Se perdieron en el seguimiento cinco pacientes (1,7%), y lo finalizaron 164 (55,2%) con su AAA intacto. El 15,7% se controlaron menos de un año, el 63,5% de uno a cinco años y el 20,8% más de cinco años.

Posteriormente estudiamos los resultados obtenidos en función del diámetro inicial que tenían los AAA.

AAA con diámetro inicial menor de 4,0 cm

El diámetro inicial, final y la tasa de crecimiento de los 217 pacientes de este grupo se muestra en la tabla IV. Se realizaron una media de 3,6 exploraciones por paciente (límites: 1-12 exploraciones). Sólo

Tabla IV. Características de los grupos estudiados.

	Diámetro <4 cm (n= 217)	Diámetro ≥4 cm (n= 80)	p
Diámetro inicial medio	32,9 mm (límites: 30-37)	42,8 mm (límites: 40-47)	
Diámetro final medio	37,6 mm (límites: 30-48)	49,1 mm (límites: 40-75)	
N.º de exploraciones	3,6 (límites: 1-12)	3,1 (límites: 1-9)	NS
Tasa de crecimiento	1,8 mm (límites: 0-24)	3,5 mm (límites: 0-40)	<0,05
Intervenciones	19 (9,2%)	24 (30,0%)	<0,05
Electivas	19 (100,0%)	21 (87,5%)	NS
Urgentes	0 (0,0%)	3 (12,5%)	<0,05

se llevó a cabo una exploración en 26 pacientes, 11 por fallecimiento y 4 por haberse perdido el paciente durante el seguimiento.

Un total de 74 aneurismas con diámetro inicial menor de 4 cm acabaron el estudio con un diámetro final mayor de 4 cm. A estos pacientes se les realizó una media de cinco exploraciones radiológicas (límites: 2-12), con una tasa de crecimiento media de 3,6 mm (1-24) y un seguimiento medio de 40,6 meses (8-116).

Se practicaron 19 resecciones electivas de un AAA (8,8%), de las que 10 lo fueron por superar los 5 cm de diámetro, cuatro por crecimiento rápido, en una por producir embolias distales y en cuatro ocasiones se asociaron a revascularizaciones aortoiliacas. La mortalidad operatoria fue nula.

No se realizaron intervenciones urgentes por rotura aneurismática.

En 12 pacientes el AAA sobrepasó los 5 cm, pero no se operaron de forma elec-

tiva en ocho casos por considerar contraindicada la intervención, y en cuatro por negativa del paciente. Durante el seguimiento de estos pacientes, seis fallecieron (50%), en dos casos por rotura de su AAA (33,3%).

Fallecieron 51 pacientes (23,5%) con AAAP; la causa más común fue la neoplásica (33,4%). En este grupo, se perdieron cuatro pacientes (1,8%) durante el seguimiento.

Finalizaron el estudio con su aneurisma intacto 137 pacientes (63,1%), 128 con un AAAP y seis con AAA grandes que no se operaron.

El seguimiento medio fue de 32,8 meses (límites: 1-128 meses). Los diferentes seguimientos se presentan en la tabla IV.

AAA con diámetro inicial igual o mayor de 4,0 cm y menor de 5 cm

El diámetro inicial, final y la tasa de crecimiento de los 80 AAA de este grupo se muestran en la tabla IV. En los casos de rotura aneurismática, la tasa de crecimiento fue de 8,9 y 9,6 mm/año. Se realizaron una media de 3,1 exploraciones por paciente. Sólo se llevó a cabo una exploración en nueve pacientes, siete por fallecimiento y uno por haberse perdido durante el seguimiento.

Se practicaron 21 resecciones electivas de un AAA (26,3%), de las que 12 lo fueron por sobrepasar el AAA los 5 cm de diámetro, cinco por crecimiento rápido, tres por haber producido síntomas (en una ocasión dolor abdominal continuo, una compresión ureteral sintomática y un embolismo periférico) y en una ocasión asociada a la revascularización del sector aortoiliaco. No hubo mortalidad operatoria.

Se realizaron tres intervenciones urgentes por rotura aneurismática; los aneurismas en el momento de la rotura tenían 4,5, 6,0 y 6,2 cm de diámetro. Fallecieron en el postoperatorio los pacientes con los aneurismas de 4,5 y 6,2 cm de diámetro, por lo que la mortalidad en este tipo de intervención fue del 66,6%.

Hubo 19 AAA (23,8%) que sobrepasaron los 5 cm de diámetro, pero no se operaron: 15 por estar contraindicada la resección electiva y cuatro por negativa del paciente. Once de estos pacientes fallecieron durante su seguimiento. En tres ocasiones la causa fue la rotura del aneurisma (27,3%).

Fallecieron 17 pacientes con AAAp (21,3%): la causa más frecuente fue la neoplásica (37,1%). Dentro de estos pacientes incluimos al fallecido por la rotura de su aneurisma.

Durante el seguimiento de este grupo se perdió un paciente (1,3%); y 27 (33,8%) finalizaron el estudio con el aneurisma indemne, 21 con AAA pequeños y nueve con AAA grandes que no se operaron.

El seguimiento medio de estos pacientes fue de 26,9 meses (límites: 1-170 meses) (Tabla V).

Conclusiones

Desde que Estes [9] en 1950 alertara por primera vez sobre la evolución mortal de los AAA, y con la posterior aparición de métodos diagnósticos incruentos como la ecografía, se han multiplicado los estudios epidemiológicos para intentar conocer la historia natural [10,11] y los factores que pueden influir en la evolución de esta patología [12,13].

Tabla V. Seguimiento de los pacientes con AAA.

	Diámetro inicial <4 cm (n= 217)	Diámetro inicial ≥4 cm (n= 80)	p
Hasta cirugía	40,8 meses (límites: 3-87)	23,5 meses (límites: 2-74)	NS
Hasta fallecimiento	25,9 meses (límites: 2-115)	26,4 meses (límites: 1-90)	NS
Hasta fin de estudio	41,3 meses (límites: 2-116)	34,2 meses (límites: 1-170)	NS
Hasta la pérdida	11,1 meses (límites: 2-44)	10,3 meses (límites: 1-22)	NS
Pacientes que finalizaron el estudio con el AAA íntegro (n= 159)			
	(n= 130)	(n= 29)	
<1 año	19 (14,6%)	6 (20,7%)	NS
1 a 5 años	86 (66,2%)	15 (51,7%)	NS
>5 años	25 (19,2%)	8 (27,6%)	NS

La definición de AAA usada en este trabajo—diámetro aórtico mayor o igual a 3 cm—es la que utilizan la mayoría de los autores actuales [14-16]. De igual forma que en los dos recientes y grandes estudios sobre prevalencia de los AAA, utilizan el diámetro aórtico de 3 cm como el válido [6,7]; sin embargo, algunos autores definen un AAA cuando el diámetro es mayor de 4 cm [17], y otros se basan en la relación entre el diámetro de la aorta infrarrenal y el de la suprarrenal [18], si bien en muchos casos ello entraña la dificultad de la mala visualización y la incorrecta medición de la aorta suprarrenal [19]. Diversos estudios publicados recientemente se refieren a AAAp cuando su diámetro es menor de 5 cm [20]. Pensamos que este diámetro de 5 cm es la frontera a partir de la cual hemos de considerar la posibilidad de operar a nuestros

pacientes. No obstante, en los estudios citados anteriormente [6,7] consideran como frontera de indicación quirúrgica los 5,5 cm.

En relación con la edad y el sexo de los pacientes portadores de esta patología, es fundamentalmente a partir de los 55 años [21], cuando se desarrolla y tiene un claro predominio masculino [22], aunque la proporción entre sexos disminuye con la edad; como señala Collin en uno de sus trabajos [23], mientras que entre los 60 y 65 años el cociente varón/mujeres de 11:1, a partir de los 80 años es de 3:1. La proporción que hallamos en nuestro estudio fue superior, de 14:1.

Es bien conocida la influencia del consumo de tabaco en la formación de los AAA [13]; así, el riesgo relativo de padecer un AAA entre los fumadores es tres veces superior al de los no fumadores [24]. En nuestro estudio, el 80% de los pacientes fumaban o habían fumado anteriormente.

En 1969, Foster [25] ya afirmaba que la hipertensión arterial por sí misma aumentaba el riesgo de padecer un AAA, su crecimiento y rotura. Recientemente, otros autores [23,25-27] han corroborado esta afirmación. En el presente trabajo, el 53% de los pacientes eran hipertensos pero, entre los que creció su aneurisma, el porcentaje fue del 69%, una diferencia significativa.

Al estar la arteriosclerosis ligada directa o indirectamente a la etiología de los AAA, se ha demostrado que la EVP también está relacionada con este tipo de aneurismas, fundamentalmente la que afecta al sector aortoiliaco [13,18]. Asimismo, se ha observado que existe relación entre la cardiopatía isquémica y los

AAA [13], de tal forma que se ha demostrado que los AAA crecen más rápidamente en los pacientes portadores de una cardiopatía isquémica [28,29]. En nuestro trabajo, el 28% de los AAA que debieron resecarse por un aumento del diámetro eran portadores de una cardiopatía isquémica, frente al 17% de los AAA que no crecieron.

Queremos destacar que, en el presente estudio, el 55% de los AAA fueron diagnosticados por médicos de diversas especialidades que realizaron pruebas diagnósticas por otras enfermedades, lo que se podría incluir dentro de los cribados 'oportunistas'. Se ha demostrado que estos cribados tienen un gran valor epidemiológico en el caso de los AAA [23,26]. Como en la mayoría de los estudios epidemiológicos, el principal método utilizado para el diagnóstico de los AAA fue la ecografía abdominal, debido a su gran fiabilidad y por ser una técnica que resulta económica y fácil de realizar [30]. La exploración física, a pesar de ser el método diagnóstico más sencillo, según nuestra experiencia y la de otros autores, sólo sirve para el diagnóstico de AAA de mediano y gran calibre [31].

Un aspecto destacable es la correlación existente entre las mediciones realizadas con ecografía y con TAC. En la reciente bibliografía se afirma que las mediciones que realizaron ecografistas experimentados tienen variaciones de $\pm 1,8$ mm con respecto a la TAC [18]. En nuestro estudio, esta diferencia fue de 1,9 mm, similar a la presentada por otros autores.

Respecto a lo publicado sobre la tasa de crecimiento de los AAA, ésta se relaciona directamente con el diámetro aórtico ini-

cial [32]. Como se ha comentado, clasificamos los AAA en pequeños y grandes, estimando el diámetro divisorio en 5 cm; no obstante, en el UK Small Aneurysm Trial [33], se considera pequeño cuando es menor de 5,5 cm. En prácticamente todas las series se comprueba que los AAAP crecen menos de 0,4 cm/año, pero si se estudian los menores de 4 cm observamos que este crecimiento es menor de 0,25 cm/año [11,28,32,34-39], lo que significa que los controles ecográficos periódicos son el mejor tratamiento para este tipo de aneurismas. Los crecimientos aneurismáticos suelen verse favorecidos por diversos factores, como el tabaco [13,24,40], la hipertensión arterial [24,26,27,38], la OCFA [12,39,41] o ciertas cardiopatías, fundamentalmente la isquémica [41-43]. En nuestro estudio la hipertensión arterial, los IAM y la EVP aumentaron su presencia significativamente en los pacientes a quienes se intervino por un aumento del crecimiento aneurismático.

Evaluar el riesgo de rotura de un AAA es una tarea difícil pero esencial. Cualquier tratamiento quirúrgico que se vaya a realizar no tiene justificación si la morbimortalidad operatoria es mayor a la que tiene dicha enfermedad si dejamos que evolucione de forma natural. La tasa de rotura en los AAAP es inferior al 1,5% según los últimos trabajos publicados [33,39,44,45]. En nuestra serie, esta tasa es del 1,01%, y la morbimortalidad operatoria publicada recientemente [46-50] se sitúa entre un 4 y un 6,3%. En nuestro medio la mortalidad postoperatoria en cirugía electiva es del 3,9%, aunque en esta serie fue nula, debido al pequeño número de intervenciones que se practicaron. Todo

lo anterior confirma que los AAAP no deben researse de forma 'profiláctica'.

De los pacientes con AAA mayores de 5 cm que no fueron operados, la mitad fallecieron, y de éstos, la rotura de su aneurisma aórtico fue la causa en el 30% de los casos. En series recientes también se encuentran tasas de muerte por rotura del AAA [35,51,52] similares a la nuestra.

Esto nos lleva a concluir que si la mortalidad hospitalaria de la cirugía electiva es del 4-5% y la mortalidad por rotura de los AAA pequeños es del 1%, estos pacientes no deben operarse, mientras que en el caso de los grandes AAA se debería proceder a su resección, debido a que la mortalidad por rotura es de cinco a seis veces superior a la mortalidad de las resecciones electivas.

Por otra parte, los AAAP, y fundamentalmente los menores de 4 cm, tienen un crecimiento lento y crecen estadísticamente menos que el resto de AAA.

Igualmente existen determinados factores, como la hipertensión, la cardiopatía isquémica o la EVP, que intervienen de forma significativa aumentando el crecimiento de los AAA.

La tercera parte de los pacientes con AAA grandes no operados fallecen por rotura del mismo, por lo que deberíamos forzar las resecciones electivas en estos casos.

En conclusión, y basándonos tanto en lo publicado como en nuestro trabajo, afirmamos que los AAAP tienen escasas posibilidades de romperse, por lo que su control mediante ecografías periódicas constituye el mejor tratamiento, sin que esté justificada su resección 'profiláctica'; deben operarse sólo aquellos que provoquen síntomas, aumenten de diámetro rápidamente o sobrepasen los 5 cm.

Bibliografía

1. Mediavilla JD, Fernández C, Aliaga L, Fernández A, Jiménez J. *Screening* de aneurisma de aorta abdominal en pacientes hipertensos. *Hipertension* 1998; 15: 347-50.
2. Wilmink BM, Quick CRG, Hubbard CS, Day NE. The influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1999; 30: 203-8.
3. Kneimeyer HW, Kessler T, Reber PU. Treatment of ruptured abdominal aortic aneurysm, a permanent challenge or a waste of resources? Prediction of outcome using a multi-organ-dysfunction score. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 190-6.
4. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Litooy FN, Acher CW, et al. Immediate repairer compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1484-6.
5. Miner QJ, Burchett KR. Long term survival following emergency abdominaaorticaneurysm repair. *Anesthesia* 2000; 55: 432-5.
6. Powell JT. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1999; 352: 1649-55.
7. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med* 2000; 160: 1425-30.
8. Fleishem LA. Preoperative evaluation. In Barash BC, Cuellen BC, Stoeltuf RK, eds. *Clinical anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 473-81.
9. Estes JE. Abdominal aortic aneurysm: a study of 102 cases. *Circulation* 1950; 2: 258-60.
10. Samy AK, MacBain G. Abdominal aortic aneurysm: Ten years hospital population study in the city of Glasgow. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 561-6.
11. Reed WW, Allett JW, Damiano MA, Ballard DJ. Learning from the last ultrasound: a population based study of patients with abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2064.
12. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Litooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Aneurysm Detection and Management (ADAM) Veterans Affaire Cooperative Study Group. Ann Intern Med* 1997; 126: 441-9.
13. Brivady A, Normand B, Fabry R, Pochon P, Cheynel J. Prospective study by ultrasonography of abdominal aortic in atherosclerosis of the lower limbs. The rol of atheromatous disease. *Vasc Surg* 1997; 31: 51-65.
14. Länne T, Sandgren T, Mangell P, Sonesson B, Hansen F. Improved reliability of ultrasonic surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 13: 149-53.
15. Bergersen L, Kiernan MS, McFarlane G, Case TD, Ricci MA. Prevalence of abdominal aortic aneurysms in patients undergoing coronary artery bypass. *Ann Vasc Surg* 1998; 12: 101-5.
16. Bofil B, Estevan JM, Gómez F, Llangostera S, Porto J, Ortiz E. Consenso sobre aneurismas de aorta abdominal infrarrenal de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular. *Angiología* 1998; 4: 173-80.
17. Emerton ME, Shaw E, Poskitt, Heather P. Screening for abdominal aortic aneurysm: a single sac is enough. *Br J Surg* 1994; 81: 1112-3.
18. Van der Vliet JA, Boll AP. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 1997; 349: 863-6.
19. Grimshaw GM, Thompson JM. Changes in diameter of the abdominal aorta with age: an epidemiological study. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 7-13.
20. Wilmink ABM, Hubbard CS, Quick CRG. The influence of screening for asymptomatic abdominal aortic aneurysms in men over of 50 on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysms in the Huntingdon district. *Br J Surg* 1997; 84: ¿Moy 006?.
21. Morris GE, Hubbard CS, Quick CR. An abdominal aortic aneurysm screening programme for all males over the age 50 years. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 156-60.
22. Akkersdijk GJ, Puylaert JB, de Vries AC. Abdominal aortic aneurysm as an incidental finding in abdominal ultrasonography. *Br J Surg* 1991; 78: 1261-3.
23. Collin J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1993; 80: 1363-4.
24. Lee AJ, Fowkes FGR, Carson MN, Leng GC. Smoking, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 1997; 18: 671-6.
25. Foster J, Bolansky B, Gobbe W, et al. Comparative study of elective resection and expectant treatment of abdominal aortic aneurysms. *Surg Gynecol Obst* 1969; 129: 1-9.
26. Spittell PC, Ehrsam JE, Anderson L, Seward JB. Screening for abdominal aortic aneurysm during transthoracic echocardiography in a hypertensive patient population. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 722-7.

27. Wilmink AB, Quick CR. Epidemiology and potential for prevention of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 1998; 85: 155-62.
28. Chang JB, Stein TA, Liu JP, Dunn ME. Risk factors associated with rapid growth of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1997; 121: 117-22.
29. Newman AB, Arnold AM, Burke GL, O'Leary DH, Manolio TA. Cardiovascular disease and mortality in older adults with small abdominal aortic aneurysms detected by ultrasonography: the cardiovascular health study. *Ann Intern Med* 2001; 134: 182-90.
30. Singh K, Bonna KH, Solberg S, Sorlie DG, Bjork L. Intra and interobserver variability in ultrasound measurements of abdominal aortic diameter. The Tromso study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 497-504.
31. Lederle FA, Simel DL. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? *JAMA* 1999; 281: 77-82.
32. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M. Predicción del crecimiento de los aneurismas aórticos: comparación de los modelos lineal y exponencial. *Angiology* 1996; 1: 11-7.
33. The UK Small Aneurysm Trial: Health service costs and of life early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet* 1998; 352: 1656-60.
34. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, Howlett J, Allan PL, Prescott R, et al. Growth rate of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 70-3.
35. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J Vasc Surg* 1996; 23: 213-20.
36. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Optimal interval screening and surveillance of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 20: 369-73.
37. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 197-204.
38. Santilli SM, Litooy FN, Cambria RA, Rapp JH, Tretinyak AS, D'Audiffret AC, et al. Expansion rates and outcomes for the 3.0 cm to 3.9 cm infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2002; 35: 666-71.
39. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen KH. Rupture in small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1998; 28: 884-8.
40. Lindholt JS, Heegaard NH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not lipids, lipoprotein(a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 51-6.
41. Lindholt JS, Heickendorff L, Antonsen S, Fasting H, Henneberg EW. Natural history of abdominal aortic aneurysm with and without co-existing chronic obstructive pulmonary disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 226-33.
42. Alcorn HG, Wolfson SK, Sutton-Tirrell K, Kuller LH, O'Leary D. Risk factors for abdominal aortic aneurysms in older adults enrolled in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 963-70.
43. Utoh J, Goto H, Hirata T, Hara M, Kitamura N. Routine angiography prior to abdominal aortic aneurysm repair: incidence of silent coronary disease. *Panminerva* 1998; 40: 107-9.
44. Brown PM, Pattenden R, Gutelius JR. The selective management of small abdominal aortic aneurysms: the Kingston study. *J Vasc Surg* 1992; 15: 21-7.
45. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 197-204.
46. Bradbury AW, Adam DJ, Makhdoomi KR, Stuart WP, Murie JA, Jenkins AM, et al. A 21 years experience of abdominal aortic aneurysm operations in Edinburgh. *Br J Surg* 1998; 85: 645-7.
47. Semmens JB, Lawrence-Brown MM, Norman PE, Codde JP, Holman CD. The quality of surgical care project: benchmark standards of open resection for abdominal aortic aneurysm in Western Australia. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 404-10 [abstract].
48. Manheim LM, Sohn MW, Feinglass J, Ojiki M, Parker MA, Pearce WH. Hospital vascular surgery volume and procedure mortality rates in California, 1982-1994. *J Vasc Surg* 1998; 28: 45-56.
49. de Virgilio C, Bui H, Donayre C, Ephraim L, Lewis RJ, Elbassir M, et al. Endovascular vs open abdominal aortic aneurysm repair: a comparison of cardiac morbidity and mortality. *Arch Surg* 1999; 134: 947-51.
50. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 197-204.
51. Limet R, Sakalihassan N, Alebert A. A determination of the expansion rate and incidence of rupture of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 14: 540-6.
52. Hallin A, Bergqvist D, Holmberg L. Literature review of surgical management of abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22: 197-204.

SEGUIMIENTO DE LOS ANEURISMAS
PEQUEÑOS DE LA AORTA
ABDOMINAL INFRARRENAL

Resumen. Introducción. Debido a los buenos resultados obtenidos actualmente con la cirugía convencional o con la técnica endovascular en el tratamiento de los aneurismas de aorta abdominal (AAA), pensamos que se está ampliando en ocasiones la indicación de dicho tratamiento a los AAA pequeños (AAAp). Intentando comparar nuestros resultados con los que consiguieron otros grupos, presentamos el siguiente trabajo. Objetivo. Conocer la evolución de los AAA pequeños, determinar su tasa de crecimiento, número de roturas y mortalidad. Pacientes y métodos. Estudiamos 297 pacientes con AAp desde enero de 1988 hasta enero de 2000. El 93,3% eran varones y la edad media de 71 años. Controlamos su crecimiento mediante ecografías periódicas. Dividimos a los pacientes en dos grupos: uno con AAA menores de 4 cm y otro con mayores. El seguimiento concluía cuando se reseca el aneurisma, fallecían los pacientes o éstos finalizaban el estudio. Resultados. El seguimiento medio fue de 35,6 meses. La tasa de crecimiento de los AAA menores de 4 cm fue significativamente menor que la de los mayores (1,8 mm/año frente a 3,5 mm/año). Se resecaron 43 AAA (14,5%). Fallecieron 85 pacientes (28,6%), pero sólo en un caso se debió a la rotura de un AAA pequeño (0,3%). Se perdieron cinco pacientes (1,7%) durante el seguimiento. Finalizaron el estudio 164 pacientes con su aneurisma intacto (55,2%). Conclusiones. Los AAp crecen poco y tienen escasas posibilidades de romperse, por lo que únicamente deben operarse los que dan síntomas, crecen rápidamente o sobrepasan los 5 cm de diámetro. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 434-45]

Palabras clave. Aneurisma aórtico. Crecimiento. Rotura. Seguimiento.

SEGUIMENTO DOS PEQUENOS
ANEURISMAS DA AORTA
ABDOMINAL INFRA-RENAL

Resumo. Introdução. Devido aos bons resultados obtidos actualmente com a cirurgia convencional ou com a técnica endovascular no tratamento dos aneurismas da aorta abdominal (AAA), pensamos que se está a ampliar por vezes a indicação do referido tratamento aos pequenos AAA (pAAA). Tentando comparar os nossos resultados com os que conseguiram outros grupos, apresentamos o seguinte trabalho. Objectivo. Conhecer a evolução dos pAAA, determinar o seu índice de crescimento, o número de roturas e mortalidade. Doentes e métodos. Estudámos 297 doentes com pAAA desde Janeiro de 2000. 93,3% eram homens e a idade média de 71 anos. Controlamos o seu crescimento mediante ecografias periódicas. Dividimos os doentes em dois grupos: um com AAA inferiores a 4 cm e outro com dimensões superiores. O seguimento terminava quando se dissecava o aneurisma, faleciam os doentes ou estes concluían o estudo. Resultados. O seguimento médio foi de 35,6 meses. A taxa de crescimento dos AAA inferiores a 4 cm foi significativamente menor do que os superiores (1,8 mm/ano face a 3,5 mm/ano). Dissecaram-se 43 AAA (14,5%). Faleceram 85 doentes (28,6%), mas apenas num caso resultou da rotura de um p AAA (0,3%). Perderam-se 5 doentes (1,7%) durante o seguimento. Terminaram o estudo 164 doentes com aneurisma intacto (55,2%). Conclusões. Os pAAA crescem pouco e têm escassas probabilidades de se romperem, pelo que somente devem -se operar os que provocam sintomas, crescem rapidamente ou ultrapassem os 5 cm de diámetro. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 434-45]

Palavras chave. Aneurisma aórtico. Crescimento. Rotura. Seguimento.

Técnicas de cirugía vascular por laparoscopia: derivación aórtica y simpatectomía lumbar

F. Vaquero-Morillo^a, O. Sanz-Guadarrama^b, M.J. González-Fueyo^a,
J.M. Canga-Presa^b, M.C. Fernández-Morán^a

LAPAROSCOPIC VASCULAR SURGERY TECHNIQUES: AORTIC BY-PASS AND LUMBAR SYMPATHECTOMY

Summary. Introduction. *Laparoscopic surgery is a type of technique which, in the future, can change the classical approaches used in vascular surgery. The difficulty of the learning curve and the time employed are the greatest obstacles to its widespread diffusion.* Aim. *We report our own experience in the use of these techniques in order to examine the results and evaluate the possibilities they offer.* Patients and methods. *Between January 1999 and December 2001 we performed eight lumbar sympathectomies (two of which were bilateral), one totally laparoscopic left aortofemoral by-pass and a laparoscopically-assisted aortobifemoral graft through a supraumbilical minilaparotomy.* Results. *The sympathectomies were performed and the lesions healed without any complications. The totally laparoscopic left aortofemoral by-pass was performed without any kind of complications in 7h 30min; the patient was discharged from hospital five days later with distal pulses and after nine months evolution was good. The patient who received the aortobifemoral graft suffered a haemorrhage, which was resolved with minilaparotomy; the post-operative period was complicated and evolution was good after six months.* Conclusions. *The techniques we have described are emerging alternatives to those traditionally used, and can be expected to offer important benefits because of the advantages of minimum invasion inherent in laparoscopy. However, the time employed will have to be reduced if they are to be competitive.* [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 446-54].
Key words. Aortobifemoral. By-pass. Laparoscopic. Lumbar. Surgery. Sympathectomy.

Introducción

Las dos técnicas que actualmente tienen posibilidades de poder revolucionar el mundo de la cirugía vascular son la cirugía laparoscópica, íntimamente unida al futuro desarrollo de la robótica, y la cirugía endovascular.

La cirugía aórtica por laparoscopia constituye un reto para el cirujano. A diferencia

de la cirugía endovascular para la enfermedad isquémica o del aneurisma de aorta —que aprovecha la navegabilidad de los vasos, lo que le confiere unas características de sencillez en su ejecución que la hacen enormemente atractiva, y el largo plazo de la evolución futura de la endoprótesis—, las técnicas vasculares por laparoscopia son mucho más laboriosas, ya que los aprendizajes habituales se realizan aplicándolos a

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Cirugía General. Hospital de León. León, España.

Correspondencia:
Dr. Fernando Vaquero Morillo. Luis de Sosa, 4, 2.º I.
E-24004 León. Fax: +34 987
213 843. E-mail: fvaquero
@seacv.org
© 2002, ANGIOLOGÍA

los vasos, que son estructuras profundas rodeadas de tejido conjuntivo o envueltas en vainas, complicadas de disecar y de suturar, sobre todo en el sector aortoiliaco.

Pero como ocurre en otras intervenciones, si se pudiese realizar la técnica laparoscópica en el mismo tiempo o ligeramente superior que la convencional, creo que estaríamos ante el procedimiento de elección. Las ventajas, comunes a la cirugía laparoscópica, se pueden resumir en una menor morbilidad, ligada a las diminutas incisiones para introducir los trocaries (infección, hematoma, seroma, eventración, etc.), y disminución del trauma quirúrgico, con menor dolor postoperatorio, lo que facilita la recuperación más rápida, incluidas las complicaciones de íleo intestinal. A largo plazo el resultado del procedimiento debe ser idéntico al de la cirugía convencional, al ser similar en todo, excepto en la forma del abordaje [1].

Atraídos por las posibles ventajas de la laparoscopia, comenzamos un entrenamiento progresivo en simulador practicando la sutura de injertos vasculares, acompañado por prácticas en un modelo porcino, formando un equipo mixto con expertos cirujanos laparoscopistas para la actuación clínica. Presentamos nuestra primera experiencia en estas técnicas, en plena curva de aprendizaje, con el fin de ayudar a divulgarlas en nuestro medio y evaluar sus posibilidades.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo de la cirugía laparoscópica efectuada desde enero de 1999 a diciembre de 2001. Ocho

simpatectomías lumbares (dos bilaterales), cinco del lado izquierdo y tres del derecho; cuatro varones y dos mujeres, con una edad media de 63 años (límites: 58-73 años). Las indicaciones fueron por úlceras mixtas isquémicohipertensivas, o lesiones isquémicas poco extensas con una actividad simpática conservada y una respuesta positiva a la prueba de isquemia en la fotopleetismografía digital.

En noviembre de 2001 realizamos una derivación aortofemoral izquierda totalmente laparoscópica en un varón de 54 años con isquemia crónica en grado III por obstrucción completa iliofemoral arteriosclerosa, y un injerto aortobifemoral con asistencia laparoscópica (discección por laparoscopia, sutura por minincisión) en un varón de 61 años con claudicación invalidante por síndrome de Leriche.

Simpatectomía lumbar

Técnica quirúrgica

Paciente en decúbito supino, lateralización opuesta de 20°, hiperextensión lumbar. La realizamos por vía retroperitoneal, con un abordaje similar al convencional, despegando el peritoneo con la ayuda de un balón-globo; se comienza por una incisión de aproximadamente 15 mm, encima de la cresta ilíaca. Por esta incisión introducimos el globo, manteniendo la insuflación unos minutos para conseguir un buen despegamiento y hemostasia; creado el espacio, introducimos un trocar de 10 mm, y a continuación la cámara a 0°, insuflando CO₂ a 12 mmHg. En caso de rotura del peritoneo, será necesario descomprimir la cavidad peritoneal con aguja de Veress, hasta igualar las presiones. Introducimos otros dos trocaries de 5 mm, triangulando

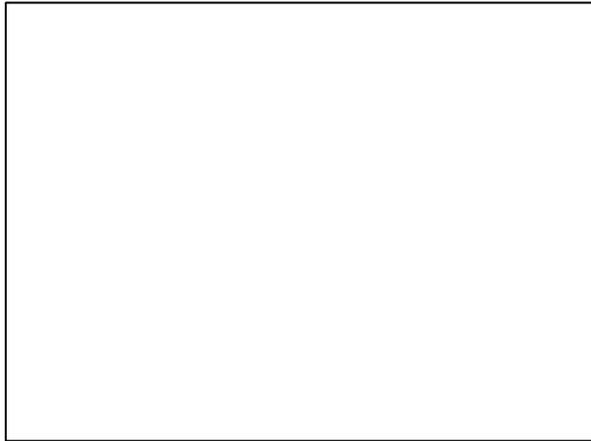


Figura 1. Vista desde el lado izquierdo de la pared abdominal, con las tres incisiones de los trocares de acceso, para la simpatectomía lumbar izquierda.

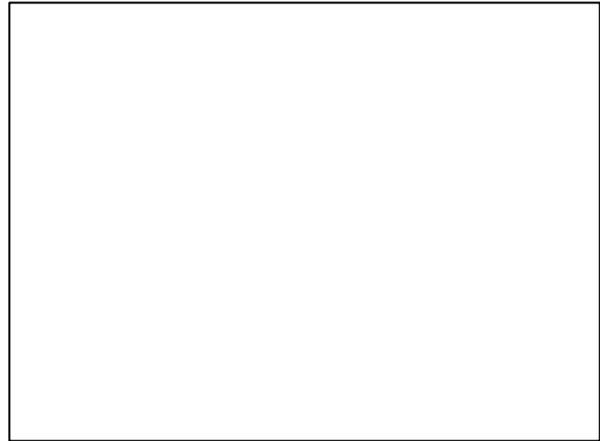


Figura 2. Vista de la pared abdominal, colocando trocares de acceso en línea media, para un injerto aortobifemoral.

un espacio para el instrumental de trabajo: gancho de disección-coagulación, tijera, pinza, aspirador, etc.; se disecciona en el ángulo de los cuerpos vertebrales con el psoas, y tras identificar la cadena se reseca en la extensión deseada (L₃-L₄) por electrocoagulación. En el lado izquierdo, con estos tres canales de trabajo suele ser suficiente (Fig. 1). En el lado derecho suele ser necesario un cuarto trocar más medial, para introducir un separador de abanico con que mantener la vena cava retraída.

Durante la curva de aprendizaje, finalizamos dos simpatectomías del lado izquierdo y la primera del lado derecho con una minincisión para conocer *in situ* la realidad del despegamiento y de la disección realizadas. No hemos tenido problemas de hemorragia. Realizamos un análisis histológico urgente al comienzo de la resección.

Resultados

Todas las intervenciones se han llevado a cabo sin complicaciones postoperatorias. La media de tiempo ha sido de 130 min,

la última bilateral en 2 h 40 min. Se reanudó la dieta entre 24 y 48 h, y se comprobó la ausencia de sudación en la zona desnervada así como un incremento de la pletismografía digital basal.

Derivación aortofemoral totalmente laparoscópica

Técnica quirúrgica

Utilizamos la descrita por Dion y Gracia [1], colocando al paciente en decúbito supino, 20° de lateral derecho. El abordaje se realiza por vía retroperitoneal, a través de tres trocares, similar al descrito para la simpatectomía, con un despegamiento completo del retroperitoneo hasta alcanzar la aorta y la celda renal. Por otros tres trocares en línea media se introduce el laparoscopio, la pinza y las tijeras para realizar el *apron* peritoneal, una especie de cortina del peritoneo que se talla desde dentro de la cavidad peritoneal. Estos trocares después servirán para colocar los separadores e introducir la pinza inferior (Fig. 2). Como ocurre en el abordaje retroperitoneal convencional, la exposición mejora una vez

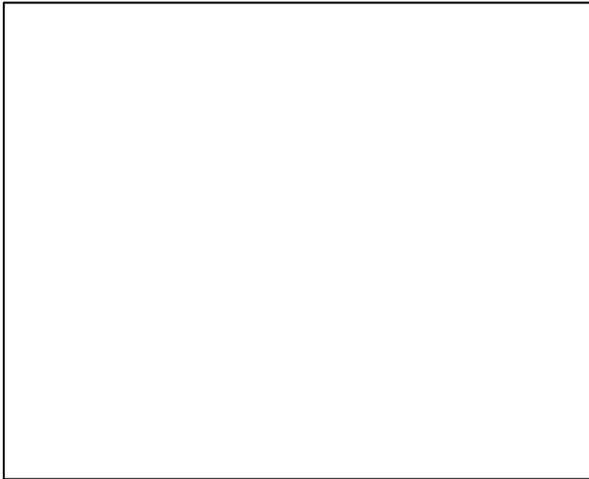


Figura 3. Aplicación de pinzas de hemostasia (clips) a la mesentérica inferior, antes de seccionarla.

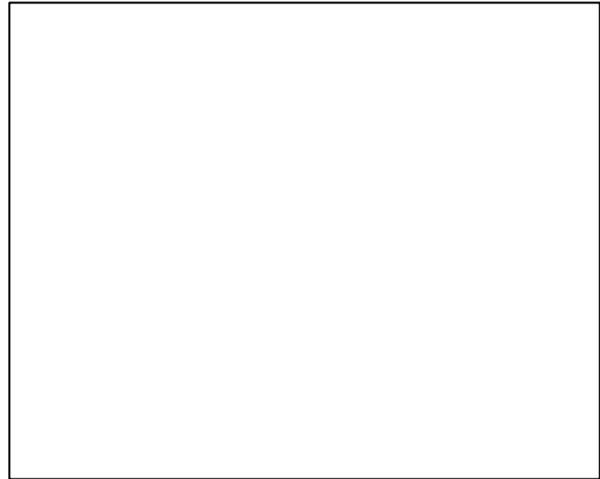


Figura 4. Sutura continua terminolateral de injerto de Dacron a la aorta abdominal, con hilo de PTFE de 3/0.

ligada y seccionada la arteria mesentérica inferior (Fig. 3). Antes del cierre es obligada la inspección completa de la cavidad peritoneal, especialmente el colon y sigma.

Comenzamos la disección desde la ilíaca primitiva izquierda, bifurcación aórtica, hasta el lugar del pinzamiento infrarrenal, se ligan y seccionan las parejas de arterias lumbares. Se introduce el injerto humedecido a través de un trocar y se tuneliza a la ingle, cerrándolo a continuación para no perder gas. Se realiza un pinzamiento total aórtico, introduciendo la pinza craneal por un nuevo trocar subcostal; se sutura en término lateral continuo, usando dos hilos de 20 cm de PTFE de 3/0 con una sola aguja, y se hace sobre un injerto de Dacron de 8 mm, de porosidad cero (Fig. 4). La tunelización se lleva a cabo de la forma habitual.

A continuación, en la ingle izquierda, previamente disecada la encrucijada femoral por una pequeña incisión de 5 cm, se realiza la anastomosis de forma convencional sobre la femoral común.

Resultados

La intervención se realizó sin complicaciones en 7 h 30 min, con un tiempo de pinzamiento aórtico de 118 min. No precisó transfusiones, presentó una buena estabilidad hemodinámica y se extubó a las 6 h, con pocas necesidades de analgesia. El paciente reanudó la dieta blanda a las 36 h y fue dado de alta a los cinco días, con pulsos distales (Fig. 5). En la revisión a los nueve meses camina sin claudicar, la ecografía Doppler de control es normal, los pulsos están presentes en todos los niveles y el índice tobillo izquierdo/brazo es de 1,14.

Injerto aortobifemoral asistido laparoscópico

Técnica quirúrgica

El tiempo de abordaje aórtico y disección es igual al descrito anteriormente, además del abordaje por minincisión de 5 cm en ambas ingles para las encrucijadas femorales. En este caso se seccionó y cerró la aorta infrarrenal distal con una sutura automática TA 60, y se comenzó la sutura proximal

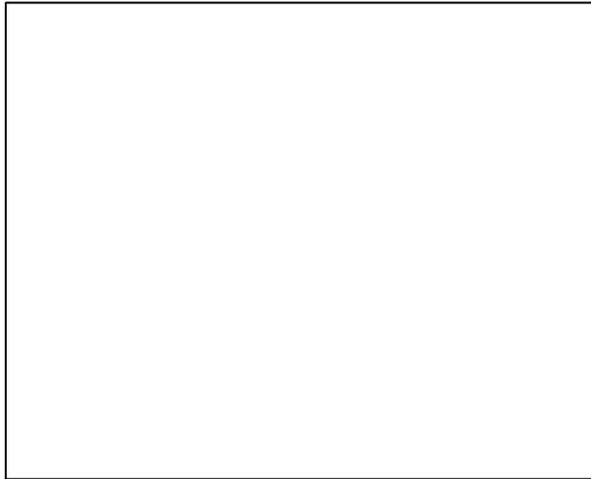


Figura 5. Vista general de las heridas quirúrgicas del paciente anterior (tercer día), al que se le practicó una derivación aortofemoral izquierda totalmente laparoscópica.

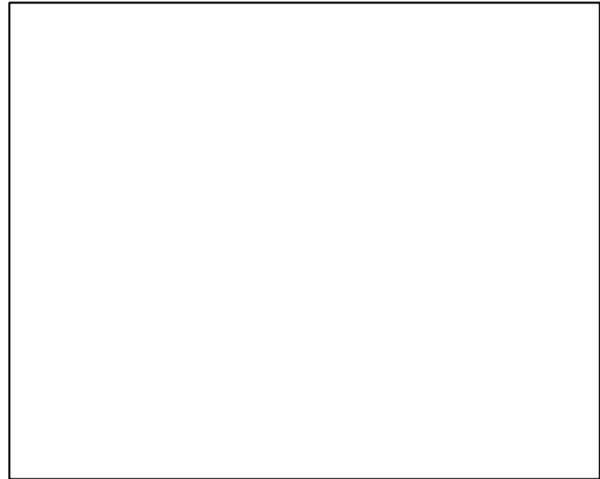


Figura 6. Comienzo de sutura terminoterminal de injerto bifurcado de Dacron 16 x 8 a la aorta abdominal.

de forma terminoterminal por laparoscopia, con hilo de PTFE de 3/0 (Fig. 6). Pero por una hemorragia de una gruesa vena retroperitoneal anómala tuvimos que realizar una minilaparotomía media supraumbilical de unos 9 cm, para restañar el sangrado y finalizar la intervención con una sutura convencional del injerto bifurcado de Dacron 16 x 8 mm de porosidad cero, terminoterminal en la aorta y terminolateral sobre ambas bifurcaciones femorales (Fig. 7).

Resultados

Durante las maniobras de despinzar la aorta el paciente sufrió una grave inestabilidad hemodinámica y un infarto de miocardio de cara diafragmática, con graves trastornos de ritmo, que precisó la colocación de un marcapasos. Posteriormente se complicó con una neumonía bilateral durante su larga intubación; consiguió recuperarse tras una prolongada estancia en la UVI, y se le dio de alta a domicilio con pulsos distales bilaterales.

Revisión a los seis meses muestra: eco-

cardiograma con buena función ventricular, camina sin claudicar, pulsos distales presentes, ecografía Doppler de control normal e índices tobillo/brazo normalizados.

Discusión

La simpatectomía lumbar es una intervención quirúrgica de indicación cuestionada [2]. Actualmente la realizamos en contadas ocasiones, siempre de forma individualizada en el contexto de úlceras cutáneas de fondo isquémico, rebeldes, extensas, con índice tobillo/brazo igual o superior a 0,55, acompañadas de hiperhidrosis. Asimismo, también se lleva a cabo en aquellas lesiones cutáneas casi siempre de origen traumático que se producen también sobre un fondo isquémico hasta entonces en estadio de claudicación intermitente, generalmente del dorso del pie, con función simpática conservada y suficiente lecho arteriográfico, que pueden no precisar de entrada un injerto distal para salvamento del miembro. Siem-

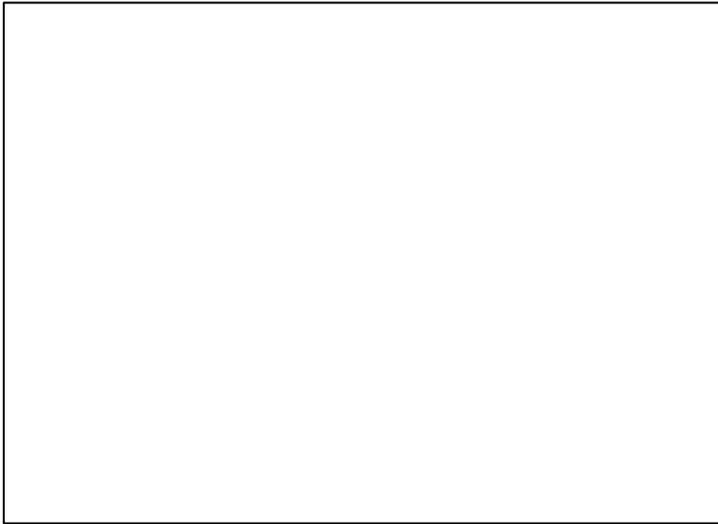


Figura 7. Vista general de las heridas quirúrgicas del paciente al que se le realizó un injerto aortobifemoral asistido por laparoscopia. Minilaparotomía supraumbilical.

pre realizamos una fotopleetismografía digital basal y tras una isquemia de 3 min.

No tenemos experiencia en simpatectomía química, en los últimos años guiada por escáner, pero pensamos que no compensa los riesgos de fibrosis y lesión tisular en las cercanías de la aorta y el uréter, contra un resultado casi siempre no definitivo; tenemos mucha experiencia, por la vía retroperitoneal, a través de una minincisión transversa subcostal, con sección dislaceración de los músculos de la pared, cuando se prodigaba sola o asociada a la cirugía de revascularización, en casos de isquemia grave, indicación que hace años hemos abandonado.

La forma laparoscópica retroperitoneal es todavía menos radical y con un postoperatorio mejor tolerado que la descrita anteriormente. La primera ha sido descrita por Hourlay [3] y continuada por otros cirujanos [4,5]. No tenemos experiencia por vía transperitoneal [6]; es más problemática en el campo quirúrgico, por

una dificultad de separación tanto de las asas como de la aorta y la cava.

La extensión de la desnervación es la misma que en la tradicional, y es teóricamente aconsejable desnervar desde L₂, siempre que sea anatómicamente factible. Debe evitarse realizar solamente la sección o la extracción de un pequeño segmento de cadena sin incluir ningún ganglio, por la posibilidad de una reinervación precoz, dadas las sinapsis tan variables que establecen ambas cadenas. No realizamos simpatectomías en pacientes jóvenes por la posibilidad de una disfunción sexual.

La cirugía de revascularización aórtica transperitoneal se realiza habitualmente a través de una gran incisión xifopúbica o de una transversa abdominal; la retroperitoneal, a través de una gran incisión oblicua subcostal. Las alternativas a estas vías establecidas son:

- Cirugía asistida laparoscópica.
- Cirugía totalmente laparoscópica.
- Cirugía por minincisiones [7], pero que al no emplear laparoscopia escapa a nuestra discusión.

La cirugía aórtica asistida laparoscópica (técnica seguida en nuestro segundo caso), se inicia con Dion en 1993 [8]. Pretende combinar ventajas de la laparoscopia, evitando sus inconvenientes. Las ventajas serían, al igual que en otras cirugías de otras especialidades, aprovechar sus cualidades de mínima invasión para aplicarse en campos profundos, en pacientes con buena o regular situación cardíaca o respiratoria, obesidad, laparotomías previas, etc. Se realiza el abordaje y disección de forma laparoscópica, ya que en este caso el tiempo, aunque mayor que por vía convencio-

nal, no tiene tanta importancia, y se evitan los inconvenientes secundarios a la gran incisión: manipulación de asas, la deshidratación y sequedad debida a su exposición al aire, el dolor postoperatorio por atravesar muchos dermatomas, la reducción de la ventilación secundaria, el íleo prolongado, etc. El pinzamiento aórtico y sutura del injerto se realiza de forma abierta a través de una minincisión, para ahorrar un tiempo muy importante desde el punto de vista hemodinámico en pacientes de riesgo intermedio o elevado. Tiene el inconveniente propio de la vía media, porque es necesario forzar siempre la posición de Trendelenburg, para evitar las asas, lo que muchas veces es difícil de mantener durante el tiempo necesario.

En esta forma intermedia coinciden, por una parte, cirujanos con amplia experiencia en cirugía totalmente laparoscópica, quienes recomiendan que en el estado actual ésta es la técnica que mejor se adapta a las necesidades del paciente, porque el tiempo de sutura aórtica es significativamente más corto y con la minincisión se consigue un buen postoperatorio [9,10]; y aquellos otros que ya han optado por esta vía de entrada, y renuncian a la totalmente laparoscópica, hasta que no se solucione el problema que constituye el tiempo de sutura [11,12].

Otra forma diferente es usando el guante laparoscópico (Hand Port System; Smith & Nephew, Andover, Massachusetts) [13], para realizar todo el tiempo de abordaje y disección de la aorta de esta manera, con la ayuda de la mano para apartar las asas, evitando el duodeno, así como la del dedo enguantado para buscar el sitio adecuado para el pinzamiento. Recientemente, el grupo de Kolvenbach [14] propone una

modificación con incisión transversa infraumbilical, para permitir una mejor ventilación pulmonar postoperatoria.

La cirugía aórtica totalmente laparoscópica (técnica seguida en nuestro primer caso), también iniciada por Dion en 1995 [15], mantiene hasta el final las ventajas intrínsecas de la laparoscopia, que consisten en una mínima invasión, más baja morbilidad ligada a menores complicaciones de las heridas (seroma, hematoma, infección, eventración, adherencias), mejor recuperación del íleo postoperatorio y menor dolor, de manera que el paciente puede levantarse y caminar más pronto.

Los pacientes a los que se realiza esta técnica deben tener un perfil cardiorrespiratorio aceptable, aunque sean añosos [16], porque se suele tardar entre una y dos horas en realizar la sutura aórtica, y deben corregirse los graves problemas que derivan del pinzamiento prolongado. Creemos que para realizar este tipo de cirugía de forma habitual se necesita un gran entrenamiento en cirugía laparoscópica y en sutura vascular laparoscópica para acortar el tiempo, circunstancias que hoy todavía limitan de forma muy importante su puesta en práctica.

En la técnica totalmente laparoscópica se utiliza el abordaje transperitoneal, más directo para llegar a la aorta, pero es muy difícil mantener un campo estable para diseccionar y suturar, por la permanente intromisión de las asas [17-19], si bien se han diseñado ingeniosos separadores para intentar solucionar ese problema [20]. El abordaje retroperitoneal puro también es muy difícil de mantener por razones técnicas, y el mixto, ya descrito, denominado *apron* peritoneal [1,21], tiene la ventaja de mantener recogidas las asas intestinales y

proporcionar un campo estable para la sutura de la anastomosis.

Sobre las ventajas y desventajas de la laparoscopia total y la laparoscopia con minincisión o solo minincisión, creemos, al igual que Dion y Gracia [22], que con la minincisión se pierden muchas de las ventajas de la laparoscopia, incluida la técnica de ayuda del 'guante laparoscópico' [13,14]; la magnificación de imagen y las recientes posibilidades de la electrocoagulación permiten una disección con pérdidas sanguíneas muy reducidas; el problema pendiente sigue siendo acortar el tiempo de pinzamiento aórtico, porque una vez que ese tema esté resuelto, la controversia se resuelve del mismo modo que en otras cirugías, con el abandono de las minincisiones en favor de la laparoscopia.

Nuestro planteamiento actual es realizar por minincisión, con o sin asistencia laparoscópica, toda la cirugía aórtica por isquemia o aneurismas, excepto los de gran tamaño y aquellos que no sean candidatos a cirugía endovascular. Se ha de intentar la cirugía totalmente laparoscópica en aquellos pacientes que tengan escasos factores de riesgo asociados, además de las simpatectomías lumbares.

En conclusión, a pesar de las limitaciones propias de la casuística del estudio, pensamos que estas técnicas son alternativas emergentes a las tradicionales, con grandes perspectivas de beneficio por las ventajas de mínima invasión inherentes a la técnica laparoscópica en general, todavía lastrada por el tiempo total de disección y sobre todo de pinzamiento aórtico.

Bibliografía

1. Dion Y, Gracia C. A new technique for laparoscopic aortobifemoral grafting in occlusive aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 1997; 26: 685-92.
2. Pérez-Burkhardt JL, González-Fajardo JA, Carpintero LA, Mateo AM. Lumbar sympathectomy as isolated technique for the treatment of lower limb chronic ischemia. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 7-13.
3. Hourlay P, Vangertruiden G, Verduyck, Trimpeers F, Hendrickx J. Endoscopic extraperitoneal lumbar sympathectomy. *Surg Endosc* 1995; 9: 530-3.
4. Watarida S, Shiraishi S, Fujimura M, Hirano M, Nishi T, Himura M, et al. Laparoscopic lumbar sympathectomy for lower-limb disease. *Surg Endosc* 2002; 16: 500-3.
5. Beglaibter N, Berlatzky Y, Zamir O, Spira R, Freund H. Retroperitoneoscopic lumbar sympathectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35: 815-7.
6. Katkhouda N, Wattanasirichaigoon S, Tang E, Yassini P, Ngaorungsri U. Laparoscopic lumbar sympathectomy. *Surg Endosc* 1997; 11: 257-60.
7. Matsumoto M, Hata T, Tsushima Y, Hamanaka S, Yoshitaka H, Shinoura S, et al. Minimally invasive vascular surgery for repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm with iliac involvement. *J Vasc Surg* 2002; 35: 654-60.
8. Dion YM, Katkhouda N, Rouleau C, Aucoin A. Laparoscopy assisted aortobifemoral bypass. *Surg Laparosc Endosc* 1993; 3: 425-9.
9. Kolvenbach R, Ceshire N, Pinter L, Da Silva L, Deling O, Kasper A. Laparoscopy-assisted aneurysm resection as a minimal invasive alternative in patients unsuitable for endovascular surgery. *J Vasc Surg* 2001; 34: 216-21.
10. Alimi Y, Hartung O, Valerio N, Juhan C. Laparoscopic aortoiliac surgery for aneurysm and occlusive disease: When should a minilaparotomy be performed? *J Vasc Surg* 2001; 33: 469-75.
11. Llagostera S, Yeste M. Tratamiento de los aneurismas de aorta por videolaparoscopia. *An Cir Card Vasc* 2002; 8: 121-4.
12. Castronuovo J, James K, Resnikoff M, McLean E, Edoga J. Laparoscopic-assisted abdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 2000; 32: 224-33.
13. Arous E, Nelson P, Yood S, Kelly J, Sandor A, Litwin D. Hand-assisted laparoscopic aortobifemoral bypass grafting. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1142-8.
14. Da Silva L, Kolvenbach R, Pinter L. The feasibility of hand-assisted laparoscopic aortic bypass using a low transverse incision. *Surg Endosc* 2002; 16: 173-6.
15. Dion Y, Gracia C, Demasly Y. Laparoscopic aortic surgery. *J Vasc Surg* 1996; 23: 539. [Letter].

16. Jobe B, Duncan W, Swanstrom L. Totally laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. *Surg Endosc* 1999; 13: 77-9.
17. Ahn SS, Hiyama DT, Rudkin GH, Fuchs GJ, Ro M, Concepcion B. Laparoscopic aortobifemoral bypass. *J Vasc Surg* 1997; 26: 128-32.
18. Barbera L, Mumme A, Metin S, Zumbotel V, Kemen M. Operative results and outcome of twenty-four totally laparoscopic vascular procedures for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 136-42.
19. Alimi YS, Hartung O, Orsoni P, Juhan C. Abdominal aortic laparoscopic surgery: retroperitoneal or transperitoneal approach? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 21-6.
20. Barbera L, Ludemann R, Grossfeld M, Welch L, Mumme A, Swanstrom L. Newly designed retraction devices for intestine control during laparoscopic aortic surgery. *Surg Endosc* 2000; 14: 63-6.
21. Said S, Mall J, Peter F, Müller J. Laparoscopic aortofemoral bypass grafting: human cadaveric and initial clinical experiences. *J Vasc Surg* 1999; 29: 639-48.
22. Dion YM, Gracia C, El Kadi HB. Totally laparoscopic abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2001; 33: 181-5.

TÉCNICAS DE CIRUGÍA VASCULAR POR LAPAROSCOPIA: DERIVACIÓN AÓRTICA Y SIMPATECTOMÍA LUMBAR

Resumen. Introducción. La cirugía laparoscópica es un tipo de técnica que puede cambiar en un futuro los abordajes clásicos de la cirugía vascular. La dificultad de la curva de aprendizaje y los tiempos empleados son los principales obstáculos en su difusión. Objetivo. Presentamos nuestra experiencia en estas técnicas, para examinar los resultados y evaluar sus posibilidades. Pacientes y métodos. Desde enero de 1999 a diciembre de 2001, realizamos ocho simpatectomías lumbares (dos bilaterales), una derivación aortofemoral izquierda totalmente laparoscópica y un injerto aortobifemoral asistido laparoscópico por mini laparotomía supraumbilical. Resultados. Las simpatectomías se realizaron sin complicaciones, y se consiguió la cicatrización de las lesiones. El by-pass aortofemoral totalmente laparoscópico se realizó sin complicaciones en 7 h 30 min; al paciente se le dio el alta a los cinco días con pulsos distales, y presentó una buena evolución tras nueve meses. El paciente del injerto aortobifemoral sufrió una hemorragia, que se resolvió con mini laparotomía; el postoperatorio fue complicado, y tuvo una buena evolución después de seis meses. Conclusiones. Las técnicas descritas son alternativas emergentes a las tradicionales, con grandes perspectivas de beneficio por las ventajas de mínima invasión inherentes a la laparoscopia. El tiempo utilizado se deberá acortar para ser competitivas. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 446-54].

Palabras clave. Aortobifemoral. Cirugía. Derivación. Laparoscopia. Lumbar. Simpatectomía.

TÉCNICAS DE CIRURGIA VASCULAR POR LAPAROSCOPIA: BY-PASS AÓRTICO E SIMPATECTOMIA LOMBAR

Resumo. Introdução. A cirurgia laparoscópica é um tipo de técnica que pode alterar no futuro as abordagens clássicas da cirurgia vascular. A dificuldade da curva de aprendizagem e os tempos utilizados são os principais obstáculos à sua difusão. Objectivo. Apresentamos a nossa experiência nestas técnicas, para examinar os resultados e avaliar as suas possibilidades. Doentes e métodos. De Janeiro de 1999 a Dezembro de 2001, realizámos oito simpatectomias lombares (duas bilaterais), um by-pass aorto-femoral esquerdo totalmente laparoscópico e um enxerto aorto-bifemoral laparoscópico asistido por mini laparotomia supra-umbilical. Resultados. As simpatectomias realizaram-se sem complicações, e conseguiu-se a cicatrização das lesões. O by-pass aorto-femoral totalmente laparoscópico realizou-se sem complicações em 7 h 30 min; ao doente deu-se alta aos cinco dias com pulsos distais, e apresentou uma boa evolução após nove meses. O doente do enxerto aorto-bifemoral sofreu uma hemorragia, que se resolveu por mini-laparotomia; o pós-operatório foi complicado, e teve uma boa evolução após seis meses. Conclusões. As técnicas descritas são alternativas emergentes às tradicionais, com grandes perspectivas de benefício pelas vantagens de mínima invasão inerentes à laparoscopia. Dever-se-á encurtar o tempo utilizado a fim de torná-las competitivas. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 446-54].

Palavras chave. Aorto-bifemoral. By-pass. Cirurgia. Laparoscópica. Lombar. Simpatectomia.

Embolismo poplíteo bilateral secundario a infección fúngica sobre cicatriz de aortotomía

A. Plaza-Martínez^a, M. Díaz-López^a, R. Riera-Vázquez^a,
J. Cordobés-Gual^a, O. Merino-Mairal^a, C. Corominas-Roura^a,
P. Lozano-Vilardell^a, E. Manuel-Rimbau^a, J. Juliá-Montoya^a,
F.T. Gómez-Ruiz^a, C. Fernández-Palomeque^b

BILATERAL POPLITEAL EMBOLISM SECONDARY TO THE FUNGAL INFECTION OF THE SCAR TISSUE RESULTING FROM AN AORTOTOMY

Summary. Introduction. *The infection of an aortotomy scar is a very infrequent clinical entity, and even more so if it has a fungal origin. Case report. A 66-year-old male who visited the casualty department because of a high temperature, hypotension and acute ischemia in both lower limbs, 24 hours after presentation. Notable pathological antecedents included the replacement of an aortic valve with a mechanical valve 17 years earlier. Diagnostic arteriography showed a bilateral embolic occlusion of the distal popliteal artery and the patient was submitted to a bilateral popliteal thromboembolectomy, with remission of the acute ischemic syndrome. Anatomopathological analysis of the clots revealed hyphae that were compatible with Aspergillus sp. Treatment was begun with endovenous amphotericin B and valve replacement. During the course of the operation, the presence of vegetation was detected at the site of the earlier aortotomy. During the post-operative period following cardiac surgery the patient died from an acute myocardial infarction. Conclusions. We report an infrequent form of aortitis, which entails diagnostic and therapeutic difficulties, and which is usually accompanied by high mortality rates. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 455-9]*

Key words. Aortotomy infections. Fungal endocarditis. Septic embolism.

Introducción

El *Aspergillus* es un agente infeccioso relacionado con frecuencia con las endocarditis, en pacientes con antecedentes de cirugía cardíaca con recambio valvular [1-3]. Sin embargo, la infección de la cicatriz de la aortotomía es muy rara, y sólo se han descrito en la bibliografía médica cinco casos producidos por *Aspergillus*, con una mortalidad del 100% [4]. Las endarteritis

que se asientan sobre la cicatriz de aortotomía se suelen acompañar de una embolización periférica, y puede ser la primera manifestación clínica de la enfermedad [5], aunque la embolización sincrónica en varios territorios es excepcional.

Se presenta un caso de isquemia aguda de los miembros inferiores, secundaria a una embolia de origen fúngico en un paciente con infección de la cicatriz de aortotomía por *Aspergillus*.

^a Servicios de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca, España.

Correspondencia:
Dr. Ángel Plaza Martínez.
Avda. Dr. Manuel Candela, 53.
E-46021 Valencia. E-mail:
anplaza@hotmail.com
© 2002, ANGIOLOGÍA

Caso clínico

Un varón de 66 años acudió a urgencias por fiebre y dolor, frialdad e impotencia funcional de los miembros inferiores, de 24 horas de evolución. El paciente presentaba los siguientes antecedentes patológicos: ex tabaquismo, ex enolismo y criterios clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); se le había realizado una sustitución valvular aórtica por una prótesis mecánica hacía 17 años y estuvo anticoagulado con dicumarínicos orales en dosis ajustadas. Diez días antes del episodio actual el paciente ingresó en nuestro hospital por un cuadro presincojal secundario a una gastroenteritis aguda, autolimitada, con coprocultivos negativos, que no fue tratada con antibióticos. En dicho ingreso se practicó una ecocardiografía transtorácica (ETT) que mostró una prótesis aórtica normofuncionante, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55%, sin que se evidenciaran imágenes de endocarditis.

En la exploración física destacaba el aspecto de gravedad que mostraba el paciente, fiebre de 40 °C, sin foco infeccioso evidente y sin soplos cardíacos. La exploración vascular mostraba una ausencia de pulsos pedio y tibial posterior, con palidez, ausencia de relleno capilar, parálisis de ambos nervios ciáticos poplíteos externos y un empaste del compartimento tibial anterior bilateral. La exploración mediante Doppler demostró la ausencia de flujo distal en los miembros inferiores.

En las exploraciones complementarias destacó una leucocitosis (37.000 leucocitos, con un 90% de neutrófilos) y un INR (índice de razón normalizado) de 2, así como una acidosis metabólica. Se practi-

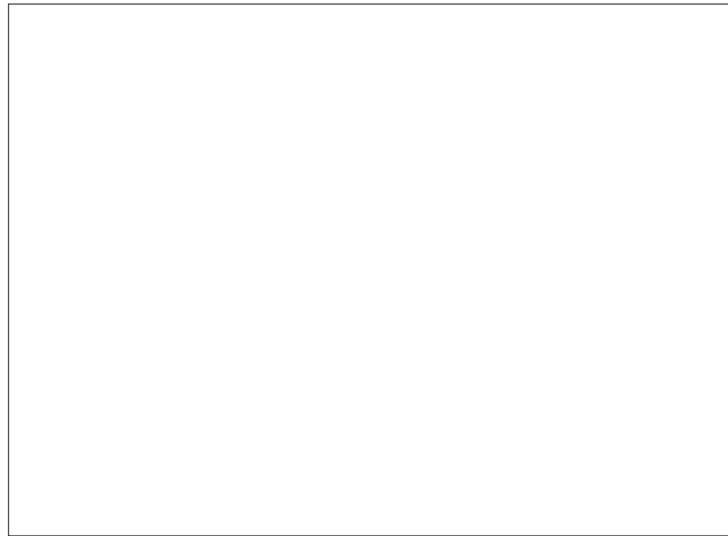


Figura 1. Arteriografía diagnóstica. Oclusión embólica de ambas arterias poplíteas infrageniculares.

có una arteriografía (Fig. 1) que demostró la oclusión de ambas arterias poplíteas en la región infragenicular.

Se realizó una tromboembolectomía poplíteo bilateral con carácter urgente, y se asoció una fasciotomía de los compartimentos anteriores y laterales. La evolución postoperatoria fue satisfactoria; se recuperaron los pulsos distales en los miembros inferiores y la recuperación de la paresia isquémica fue progresiva.

El paciente continuó con fiebre durante el ingreso. Paralelamente, se buscó el foco séptico mediante hemocultivos, que resultaron negativos, y una ETT que no mostró signos de endocarditis. Los resultados de los estudios anatomopatológicos mostraron material tromboembólico junto con hifas de *Aspergillus*. Se realizó una ecocardiografía transesofágica (ETE) que demostró la existencia de una vegetación en la prótesis mecánica aórtica (Figs. 2 y 3), con alteraciones segmentarias de la contractilidad y FEVI del 55%. Con el diagnóstico de endo-

Figura 2. Ecocardiografía transesofágica, corte transversal. Masa intraórtica, presumiblemente dependiente de la válvula aórtica protésica. Ao: aorta; AI: aurícula izquierda; VD: ventrículo derecho.

Figura 3. Ecocardiografía transesofágica, corte longitudinal. Sombra acústica de la válvula protésica y vegetación supraválvular. Ao: aorta; VI: ventrículo izquierdo.

carditis protésica por *Aspergillus* se inició un tratamiento endovenoso con anfotericina B en altas dosis (0,6 mg/kg/24 h) durante dos semanas. Posteriormente se procedió al recambio valvular y se comprobó la formación de una vegetación sobre la cicatriz de la aortotomía previa, no en la prótesis misma, y se procedió a la sustitución valvular y del segmento aórtico infectado. La evolución postoperatoria se caracterizó por un infarto agudo de miocardio extenso del ventrículo derecho por imposibilidad de canulación intraoperatoria del ostium de la coronaria derecha, y el paciente falleció al cuarto día postoperatorio.

Discusión

La infección de la cicatriz de la aortotomía tras la cirugía cardíaca constituye una entidad poco frecuente. Sólo se han descrito 13

casos [4,6,7], de los que nueve han sido producidos por hongos, y de ellos sólo cinco por *Aspergillus*. La mortalidad de esta modalidad de arteritis es del 100% [4]. La incidencia de embolismo periférico procedente de estas infecciones es relativamente frecuente, pero la existencia de embolismos sincrónicos en varios territorios diferentes es excepcional. En la etiología de las infecciones de sitios de aortotomía suelen estar implicados hongos (9 de los 13 casos descritos), generalmente de las especies *Candida* y *Aspergillus* [7]. Los factores predisponentes incluyen necesariamente la existencia del antecedente de una cirugía de sustitución o reparación valvular aórtica, que precise una aortotomía que posteriormente se infectará [4], así como otros factores desencadenantes: tratamientos antibióticos o inmunomoduladores previos, infecciones concomitantes o consumo de drogas por vía parenteral [1-4,8-10].

Clínicamente, la embolización séptica de las arterias periféricas se manifiesta como un síndrome isquémico agudo más o menos grave, según el estado vascular previo de la extremidad y el territorio afectado [11]. Las infecciones fúngicas de los sitios de aortotomía suelen producir una sintomatología florida, donde destacan los síntomas infecciosos más que los cardiológicos, con fiebre alta (40 °C) y mal estado general. Los signos clásicos por microembolización periférica son más infrecuentes.

El diagnóstico del síndrome isquémico agudo se puede establecer por los hallazgos clínicos, aunque en ocasiones es necesario realizar una arteriografía para plantear el tratamiento adecuado y, en ocasiones, detectar embolismos micóticos que no se sospechan clínicamente [12]. En cuanto al diagnóstico de la infección de la aortotomía, se suele realizar con pruebas de imagen para detectar la presencia de verrugas valvulares, y entre ellas la ecocardiografía transesofágica [7,8,13]; se debe explorar no sólo la válvula sino también el sitio de aortotomía y la posible existencia de vegetaciones a ese nivel [7]. El diagnóstico microbiológico es difícil, puesto que los hemocultivos en las endocarditis fúngicas en general suelen ser negativos, característicamente el *Aspergillus sp.* no crece con frecuencia en los hemocultivos (algunas series refieren el crecimiento del *Aspergillus* hasta en un 43% de los casos [4]) y el diagnóstico en este caso se

hace a partir del material tromboembólico que se extrae de las arterias periféricas [1-4]. En resumen, se debe sospechar la presencia de una infección de la aortotomía en el caso de pacientes con el antecedente de cirugía valvular aórtica que presenten fiebre, fenómenos embólicos y sin evidencia de disfunción valvular, con o sin hemocultivos positivos [4]. Sin embargo, en muchas ocasiones el diagnóstico es intraoperatorio, cuando se procede a la sustitución de la válvula infectada y se descubre la existencia de vegetaciones en la aortotomía, como ocurre en el caso clínico expuesto.

El tratamiento de la embolia periférica se realiza mediante una tromboembolotomía con catéter de Fogarty, habitualmente con buen resultado vascular. Este tratamiento no sólo es importante para resolver la isquemia aguda de la extremidad, sino también para eliminar la mayor cantidad posible de hongos y evitar las infecciones metastásicas [5]. El tratamiento de las infecciones de aortotomía de origen fúngico es complejo, y se debe realizar un tratamiento antifúngico endovenoso en grandes dosis, asociado a la cirugía cardíaca preferente con retirada de la prótesis y de la aorta ascendente infectada y sustitución por una válvula biológica [4]. A pesar de ello, la mortalidad de estas infecciones es muy elevada; de los 13 casos descritos, 12 fallecieron, al igual que todos los casos de infección de la aortotomía producidos por *Aspergillus*.

Bibliografía

1. Menasalvas A, Bouza E. Endocarditis infecciosa por microorganismos poco frecuentes. Rev Esp Cardiol 1998; 51: 79-85.
2. Rubinstein E, Lang R. Fungal Endocarditis. Eur Heart J 1995; 16: 84- 9.
3. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, Geraci JE. Management of Complications of Infective Endocarditis. Mayo Clin Proc 1982; 57: 162-70.
4. Middleton J, Chmel H, Tecson F, Sarkaria JS, Neville WE. Aortotomy site infections: case

- presentation and review of the literature. *Am J Med Sci* 1980; 279: 105-9.
5. Vo NM, Russell JC, Becker DR. Mycotic embolic of the peripheral vessels: analysis of forty-four cases. *Surgery* 1981; 90: 541-5.
 6. Edelstein R, Katz SS, Forgacs J. Supraaortic aortotomy infection. Caused by *Listeria monocytogenes*, masquerading as subacute bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1965; 116: 937-9.
 7. Sorrell VL, Koutlas TC, Ohl C. Fungal endocarditis at the aortotomy site after aortic valve replacement. *Clin Cardiol* 2000; 23: 387-9.
 8. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, Wilson W, Steckelberg J, Karchmer AW, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation* 1998; 98: 2936-48.
 9. Allen KD, Vardhan MS. Epidemiology of infective endocarditis. *J Infect* 2000; 40: 99-100.
 10. Lozano P, Flores D, Blanes I, Manuel-Rimbau E, Corominas C, Juliá J, et al. Acute limb ischemia secondary to an infective endocarditis by *Candida parapsilosis* in a drug abuser. *Ann Vasc Surg* 1994; 8: 591-4.
 11. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Jonhston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
 12. Kitts D, Bongard FS, Klein SR. Septic embolism complicating infective endocarditis. *J Vasc Surg* 1991; 14: 480-7.
 13. Alam M, Higgins R, Alam Z, Janakiraman N, Gorman M. *Aspergillus* fungal mass detected by transesophageal echocardiography. *J Am Echocardiogr* 1998; 11: 83-5.

EMBOLISMO POPLÍTEO BILATERAL SECUNDARIO A INFECCIÓN FÚNGICA SOBRE CICATRIZ DE AORTOTOMÍA

Resumen. Introducción. *La infección de una cicatriz de aortotomía es una entidad clínica muy poco frecuente, más aún si es de origen fúngico. Caso clínico. Varón de 66 años que acudió a urgencias por fiebre, hipotensión e isquemia aguda de ambos miembros inferiores, de 24 horas de evolución. Entre sus antecedentes patológicos destacaba la sustitución valvular aórtica hacía 17 años por una válvula mecánica. La arteriografía diagnóstica mostró la oclusión embólica bilateral de la poplítea distal, y se le practicó una tromboembolectomía poplítea bilateral con remisión del síndrome isquémico agudo. El análisis anatomopatológico de los émbolos mostró hifas compatibles con Aspergillus sp. Se inició el tratamiento con anfotericina B endovenosa y sustitución de la válvula. En el acto operatorio, se detectó la presencia de una vegetación sobre la aortotomía previa. En el postoperatorio de la cirugía cardíaca el paciente falleció por un infarto agudo de miocardio. Conclusiones. Se presenta una forma infrecuente de aortitis, que lleva implícitas dificultades diagnósticas y terapéuticas, y que habitualmente se acompaña de altas tasas de mortalidad. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 455-9]*

Palabras clave. Embolia séptica. Endocarditis fúngicas. Infecciones de aortotomía.

EMBOLISMO POPLITEU BILATERAL SECUNDÁRIO A INFEÇÃO FÚNGICA DA CICATRIZ DE AORTOTOMIA

Resumo. Introdução. *A infecção de uma cicatriz de aortotomia é uma entidade clínica muito pouco frequente, mais ainda se for de origem fúngica. Caso clínico. Homem de 66 anos de idade que recorreu às urgências por febre, hipotensão e isquemia aguda de ambos os membros inferiores, com 24 horas de evolução. Entre os seus antecedentes patológicos destacavam-se a substituição valvular aórtica há 17 anos por uma válvula mecânica. A arteriografia diagnóstica mostrou a oclusão embólica bilateral da popliteia distal, e realizou-se uma tromboembolectomia popliteia bilateral com remissão da síndrome isquémica aguda. A análise anatomopatológica dos émbolos mostrou hifas compatíveis com Aspergillus sp. Iniciou-se tratamento com anfotericina B endovenosa e substituição da válvula. No acto operatorio, detectou-se a presença de uma vegetação sobre a aortotomia prévia. No pós-operatorio da cirurgia cardíaca, o doente faleceu por um enfarte agudo do miocárdio. Conclusões. Apresenta-se uma forma rara de aortite, que leva implícitas dificuldades de diagnóstico e de terapêutica, e que habitualmente é acompanhada por elevadas taxas de mortalidade. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 455-9]*

Palavras chave. Embolia séptica. Endocardite fúngica. Infeções da aortotomia.

Uso de una 'cápsula endoscópica' para el diagnóstico de fístulas aortoentéricas. A propósito de un caso

J. Dilmé-Muñoz^a, J.R. Escudero-Rodríguez^b, O. del Foco^a, I. Sánchez^a, B. González^c, J. Balanzó^c, J. Latorre^d, E. Viver^e

USE OF CAPSULE ENDOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF AORTOENTERIC FISTULAS. A CASE REPORT

Summary. Introduction. Aortoenteric fistulas or enteric erosion by prosthetic graft in the aortic territory in septic patients can be difficult to diagnose because of its, sometimes masked and insidious, clinical features, which makes early diagnosis one of the best guarantees when establishing a quick-acting effective therapy. Case report. Male aged 66 who had been submitted to surgery five years earlier for an aortobifemoral bypass because of an aorto-iliac occlusive pathology. At our centre he presented with a septic picture with a large retroperitoneal abscess detected by means of a computerised axial tomography (CAT) scan, and which covered the left branch of the graft. Suspected diagnosis was a secondary aortoenteric fistula caused by pressure from the duodenum on the graft, and the digestive tract was explored by using an 'endoscopic capsule', which consists in an encapsulated, disposable colour camera that shows images compatible with the direct visualisation of the graft through the opening of the duodenum. The diagnosis of enteric erosion by prosthetic graft was confirmed during the surgical intervention and the infected graft was removed with ligation of the aortic stump, following an axillo-bifemoral extra-anatomical bypass. The retroperitoneal abscess was also cleaned and drained at the same time. Conclusion. The use of capsule endoscopy is considered to be a valid option and another possible method of diagnosis in the management of primary and secondary aortoenteric fistulas or enteric erosion by prosthetic grafts, together with classical endoscopy, when the lesions are located distally to the fourth portion of the duodenum or when other imaging techniques are not conclusive. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 460-6]

Key words. Aortoenteric fistula. Diagnosis. Disposable. Encapsulated camera. Endoscopic capsule. Enteric erosion by prosthetic graft.

Introducción

Las complicaciones tardías de la cirugía del sector aórtico no son infrecuentes; se estima que ocurren en aproximadamente un 15% de los casos a los 10 años [1] y, según las series, las fístulas aortoentéricas

(FAE) representan entre el 0,4 y el 4% [2-5]. Dado que las FAE, ya sean primarias o secundarias, son una de las complicaciones de peor pronóstico y su tratamiento precoz es una de las claves del éxito terapéutico, es obvio que el diagnóstico temprano representa una premisa

^a Médicos internos residentes. ^b Jefe de sección. ^c Servicio de Patología Digestiva. ^d Médico adjunto. ^e Jefe de sección. Servicio de Angiología, Cirugía Vasculay Endovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, España.

Correspondencia:
Dr. Jaume Dilmé Muñoz.
Servicio de Angiología, Cirugía Vasculay Endovascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Avda. Sant Antoni M.^a Claret, 167. E-08025 Barcelona. Fax: +34 932 919 154. E-mail: jdilme@hsp.santpau.es

© 2002, ANGIOLOGÍA

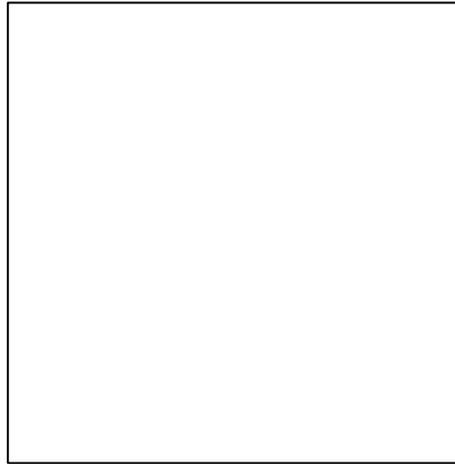


Figura 1. Se aprecia el pequeño tamaño de la 'cápsula endoscópica' que facilita su cómoda ingestión.

básica para actuar del modo más diligente y eficaz; sin embargo, el diagnóstico preoperatorio sólo se establece en aproximadamente un tercio de los casos [6].

La FAE debe sospecharse en todo paciente con hemorragia gastrointestinal intervenido previamente del sector aórtico y en aquellos casos en los que se evidencia una infección tardía de un injerto aórtico. Con frecuencia, la endoscopia clásica debe considerarse, junto con la tomografía axial computarizada (TAC), como el primer paso diagnóstico en pacientes estables y que no tengan una hemorragia crítica. Debe incluir la tercera y cuarta porción del duodeno y los primeros centímetros de yeyuno. Los hallazgos sugestivos de FAE son: la erosión o ulceración mucosa, la visualización de la prótesis o la línea de sutura y la presencia de un coágulo en la superficie de la mucosa. La sensibilidad de la endoscopia en la detección de la FAE se desconoce; esta técnica probablemente llega a identificar menos de la mitad de los casos, pero puede hacer descartar la existencia de otras causas de

sangrado, como el ulcus péptico. De ninguna manera los hallazgos normales en la endoscopia excluyen la existencia de una FAE. Otro de los problemas de la endoscopia clásica es que se trata de una técnica 'dependiente del explorador', que a veces interpreta erróneamente imágenes sugestivas, si bien con las técnicas videoasistidas este problema tiende a menguar.

El siguiente paso que hay que dar no está clarificado y continúa siendo motivo de debate; las principales opciones incluyen la TAC [7], la resonancia magnética (RM) [8,9], la aortografía, el tránsito esofagogastroduodenal baritado (TEGD), la gammagrafía con leucocitos marcados, la ecografía Doppler y la laparotomía exploradora [10,11].

La aparición en los últimos dos años de un nuevo método diagnóstico no invasivo a modo de cámara encapsulada desechable, llamada 'cápsula endoscópica' (*wireless endoscopy*) [12,13], ha permitido ampliar el abanico de posibilidades diagnósticas de las FAE, incluidas las erosiones enteroprotésicas. Se trata de una cápsula de pequeño tamaño (Fig. 1) (25×11 mm y 4 g de peso) no reutilizable, que contiene en su interior una lámpara, una cámara en color que toma dos fotos por segundo, baterías y un sistema transmisor por radiofrecuencia que envía las señales a un sistema registrador inalámbrico o Holter (el paciente lo lleva a modo de cinturón), que permite procesar las imágenes posteriormente en la estación de trabajo, por lo que no se trata de una exploración en tiempo real. Estas señales también permiten al sistema trazar el curso físico del avance de la cápsula, que el paciente ingiere habitualmente sin difi-

cultad debido a su reducido tamaño y a su superficie lisa. La cápsula se desplaza por el tubo digestivo gracias a los movimientos peristálticos, sin que sea necesaria ninguna preparación previa, sólo un simple ayuno de seis horas bastará para que las imágenes que se obtengan sean de óptima calidad. Durante la exploración el paciente puede realizar una actividad normal, incluso puede ingerir líquidos transcurridas las primeras horas. El sistema registrador se mantiene durante aproximadamente 8 horas, ya que se estima la duración de las baterías en aproximadamente 7 horas. A partir de este momento se retira el registrador inalámbrico y ya se pueden procesar las imágenes en la estación de trabajo. En estudios realizados, la cápsula alcanzó el ciego en menos de 2 horas de media, y se eliminó por excreción natural, entre 10 y 48 horas tras su ingestión, sin ninguna percepción anormal por parte del paciente. Tenemos referencias del tramo del tracto intestinal explorado, porque en la pantalla de la estación de trabajo aparece una barra de tiempo sincronizada con el vídeo que tomó la cápsula, información importante sobre la localización de las imágenes con relación al comienzo del examen, complementada por la anatomía particular de la mucosa intestinal en cada tramo. Una vez configurado el videoclip de la exploración en la estación de trabajo, se puede visualizar a más o menos velocidad, según las necesidades del explorador. Por el momento, y a pesar de la escasa práctica clínica con la cápsula endoscópica, se considera la hemorragia intestinal de causa desconocida la principal indicación comunicada [14-16].

Caso clínico

En febrero del 2002, acudió a nuestro hospital, procedente de otro centro, un paciente varón de 66 años que habíamos intervenido cinco años antes de derivación aortobifemoral por arteriopatía ocluyente grado IIb, con claudicación a muy corta distancia. Como antecedentes de interés, el paciente era alérgico a la penicilina y al ácido acetilsalicílico (AAS), ex fumador y con antecedentes de enolismo; presentaba asimismo una cardiopatía isquémica con infarto agudo de miocardio (IAM) en el 2000 y una limitación crónica del flujo aéreo (LCFA) en tratamiento con broncodilatadores y bacteriemia por neumococo en 1999. Como antecedentes quirúrgicos destacan: lipoma con oclusión intestinal, polipectomía gástrica y fleboextracción bilateral.

El paciente refería cuadro febril (hasta 40 °C) con síndrome séptico de seis semanas de evolución y síndrome tóxico, con pérdida de 10 kg de peso. El cuadro se orientó como una posible diverticulitis y se inició el tratamiento con antibióticos y dieta absoluta. A su ingreso en nuestro centro el paciente presentaba en la TAC una extensa colección abscesificada en la zona retroperitoneal posterior izquierda, con una afectación de la rama izquierda del injerto y con gas periprotésico en el cuerpo protésico y en la rama izquierda (Fig. 2). Se realizó una punción de TAC guiada, de la que se obtuvo una gran cantidad de material purulento, con cultivo positivo para enterobacterias, enterococos y *Candida albicans*. Dada la sugestividad de las imágenes tomográficas y del cuadro clínico, con la existencia de una

Figura 2. TAC: contacto entre el cuerpo protésico y la pared duodenal, con gas periprotésico y una gran colección abscesificada en el flanco izquierdo.

posible fístula paraprotésica con el intestino delgado, se llevó a cabo una exploración endoscópica para intentar visualizar defectos de continuidad en la luz intestinal. Se contactó con el Servicio de Patología Digestiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y se decidió explorar el intestino delgado mediante el uso de una cápsula endoscópica.

En la exploración se visualiza, a la altura de la cuarta porción duodenal, un defecto de la pared intestinal con visión directa del cuerpo del injerto aortobifemoral (Figs. 3 y 4). Los hallazgos de la exploración se confirmaron duran-

te el acto quirúrgico, en el que se aprecia una gran erosión en la cara posterior de la cuarta porción duodenal en contacto con el cuerpo protésico que se encuentra teñido con líquido biliar (Fig. 5). Se observa también una gran cantidad de material

Figura 3. Localización por visión directa de la fístula duodenal y del injerto de Dacron a través de la luz duodenal.

Figura 4. Visualización prácticamente total del cuerpo del injerto a través del defecto en la pared duodenal.

purulento que precisa drenaje y lavado. En este caso en particular, debido a la alta sospecha de erosión entericoprotésica, tanto por TAC como por la cápsula endoscópica, además del tratamiento antibiótico endovenoso (amikacina e imipinem),

se realizó una derivación axilobifemoral, con laparotomía posterior, lavado y drenaje del absceso retroperitoneal, resección y exéresis del injerto aortobifemoral, y cierre simple del defecto duodenal. El cultivo posterior del material protésico fue positivo para *Escherichia coli*.

Discusión

A pesar de tratarse de un caso clínico aislado y de no encontrar, debido a la relativa novedad de la técnica, otras referencias en la bibliografía consultada, consideramos el uso de la cápsula endoscópica como una posible opción de futuro válida y un complemento diagnóstico más a la hora de identificar fístulas aortoentéricas (tanto primarias como secundarias), o en caso de erosiones entericoprotésicas, sobre todo cuando éstas asienten distalmente a la tercera y cuarta porción duodenal, y cuando otras técnicas de imagen o endoscopia rígida clásica no sean definitivas. Por el momento, la mayoría de los estudios realizados con esta técnica comprenden las hemorragias intestinales de origen oscuro, en las que la endoscopia clásica no permite llegar a un diagnóstico etiológico concluyente. Se están realizando estudios en diversos hospitales con series extensas para poder llegar a establecer las indicaciones en las que la cápsula endoscópica será más útil. Sin embargo, existen factores que parecen indicar los beneficios de este tipo de endoscopia respecto a la endoscopia clásica en las FAE, como: la menor agresividad de la técnica, con ausencia de insuflación de aire y de lesiones en la mucosa intestinal, que evitarían el desprendimiento

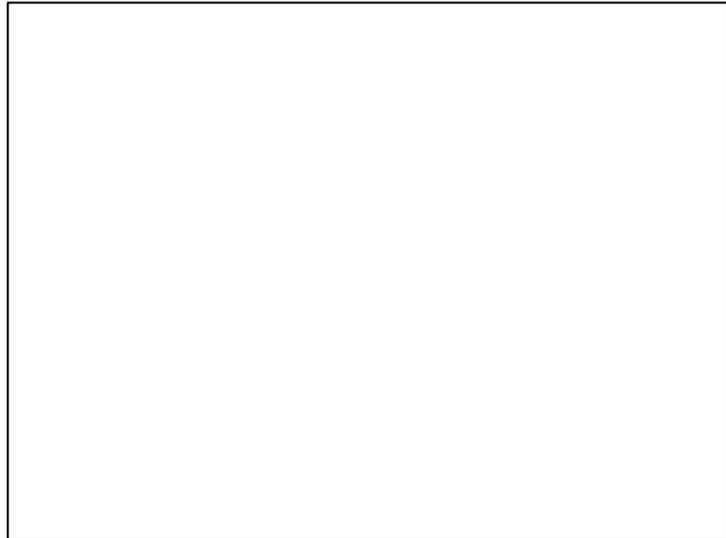


Figura 5. Imagen quirúrgica con defecto en la cuarta porción duodenal e injerto de Dacron teñido con líquido biliar.

del coágulo sellante o la afectación de la línea de sutura aortoprotésica; la buena calidad de las imágenes, simplemente con una dieta previa baja en residuos; la comodidad de la manipulación de las imágenes en la estación de trabajo, y la ausencia de manipulación directa en caso de enfermos infecciosos (desechable). En contraposición, existen algunos problemas, como la dificultad para referenciar exactamente las lesiones (se basa en el tiempo de tránsito y la anatomía particular del tramo intestinal estudiado), y que se trata de una exploración que no se realiza en tiempo real, por lo que su uso en situaciones de urgencia o emergencia queda en entredicho por el momento, sin que se recomiende este tipo de exploración en caso de pacientes inestables clínica o hemodinámicamente. Cabe señalar que existen sujetos que no aceptan este tipo de exploración a pesar de la facilidad de ingestión y la inocuidad de la misma (no se han descrito efectos secundarios). Por otra parte,

estamos hablando de instrumentos frágiles, caros y por el momento no disponibles en la mayoría de los hospitales estatales.

Dado que la práctica clínica con esta nueva técnica diagnóstica es actualmente

escasa, deberán establecerse las indicaciones futuras en función de los estudios en curso; el estudio de las fístulas o erosiones entericoprotésicas que se presenten con clínica insidiosa podría ser uno de ellos.

Bibliografía

1. Brewster DC. Longevity of aortofemoral bypass grafts. In Yao J, Pearce W, eds. Long-term results in vascular surgery. Norwalk, Connecticut: Appelton and Lange; 1993. p. 49-150.
2. Bunt TJ. Synthetic vascular grafts enteric infections. II. Graft enteric erosions and graft-enteric fistulas. *Surgery* 1983; 94: 1-9.
3. O'Mara CS, Williams GM, Ernst CB. Secondary aortoenteric fistula: a 20 years experience. *Ann J Surg* 1981; 142: 203-9.
4. Reilly LM, Altman H, Lusby RJ, Kersch RA, Ehrenfeld WK, Stoney RJ. Late results following surgical management of vascular graft infection. *J Vasc Surg* 1984; 1: 36-44.
5. Bergeron P, Espinoza H, Rudondy, Ferdoni M, Martin J, Jausseron JM, et al. Fístulas aortoduodenales secundarias: papel del by-pass primario asilo-femoral en su tratamiento. *Ann Cir Vasc* 1991; 5: 4-9.
6. Veith FJ, Hobson RW, Williams RA, Wilson SE. *Vascular surgery: principles and practice*. New York: McGraw-Hill; 1994.
7. Calligaro KD, Veith FJ, Schwartz ML, Dougherty MJ, DeLaventis DA. Differences in early versus late extracavitary arterial graft infections. *J Vasc Surg* 1995; 22: 680-8.
8. Justich E, Amparo EG, Hricak H, Higgins CB. Infected aortoiliofemoral grafts. Magnetic resonance imaging. *Radiology* 1985; 154: 133-6.
9. Torron B, Riera L, Hernández A. Infección de prótesis vasculares. Metodología diagnóstica. *Patología Vascular* 1996; 11: 16-25.
10. Escudero JR, Llagostera S, González E, Rodríguez J, Seminario I, Viver E. Metaanálisis del diagnóstico y tratamiento de las fístulas aortoentéricas. *Angiología* 1997; 4: 165-76.
11. Reilly LM, Ehrenfeld WK, Goldstone J. Gastrointestinal tract involvement by prosthetic graft infection. The significance of gastrointestinal haemorrhage. *Ann Surg* 1985; 202: 342-52.
12. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
13. Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 725-9.
14. Piqueras-Pérez J, Payeras G. Cápsula endoscópica. *Gastroenterología Integrada* 2001; 2: 44-7.
15. Gostout CJ. Gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Clin Perspect Gastroenterol* 2000; 3: 150-5.
16. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, Jacob H, Shreiver R, Kadirkamanathan S, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 1431-8.

USO DE UNA 'CÁPSULA ENDOSCÓPICA' PARA EL DIAGNÓSTICO DE FÍSTULAS AORTOENTÉRICAS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Resumen. Introducción. Las fístulas aortoentéricas o las erosiones entericoprotésicas del territorio aórtico en los pacientes sépticos pueden ser difíciles de diagnosticar debido a su clínica, en ocasiones larvada e insidiosa, por lo que el diagnóstico temprano es una de las mejores garantías a la hora de establecer una terapia rápida y eficaz. Caso clínico.

UTILIZAÇÃO DE UMA 'CÁPSULA ENDOSCÓPICA' PARA O DIAGNÓSTICO DE FÍSTULAS AORTO-ENTÉRICAS. A PROPÓSITO DE UM CASO

Resumo. Introdução. As fístulas aorto-entéricas ou as erosões entericoprotésicas do território aórtico nos doentes sépticos podem ser de difícil diagnóstico devido à sua sintomatologia, por vezes oculta e insidiosa, pelo que o diagnóstico precoce é uma das melhores garantias, no momento, para estabelecer uma terapêutica rápida e eficaz. Casoclíni-

Varón de 66 años operado cinco años atrás de una derivación aortobifemoral por patología oclusiva aortoiliaca. Acude a nuestro centro por presentar un cuadro séptico con un gran absceso retroperitoneal detectado mediante una tomografía axial computarizada (TAC), que engloba la rama izquierda del injerto. Con la sospecha diagnóstica de fístula aortoentérica secundaria por decúbito del duodeno sobre el injerto, se realiza una exploración digestiva mediante el uso de una 'cápsula endoscópica', que consiste en una cámara en color, encapsulada y desechable, que muestra imágenes compatibles con la visualización directa del injerto a través de la luz duodenal. El diagnóstico de una erosión entericoprotésica se confirma durante la cirugía, y se realiza una exéresis de la prótesis infectada con una ligadura del muñón aórtico, previa derivación extranatómica a xilobifemoral, con limpieza y drenaje del absceso retroperitoneal. Conclusión. Se considera el uso de la 'cápsula endoscópica' como una opción válida y una posibilidad diagnóstica más en el manejo de fístulas aortoentéricas primarias y secundarias o de las erosiones entericoprotésicas, junto a la endoscopia clásica, cuando las lesiones asienten distalmente a la cuarta porción duodenal o cuando otras técnicas de imagen no sean concluyentes. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 460-6]

Palabras clave. Cámara encapsulada. Cápsula endoscópica. Desechable. Diagnóstico. Erosión entericoprotésica. Fístula aortoentérica.

co. Homem de 66 anos de idade, operado há cinco anos, com by-pass aorto-bifemoral por patologia oclusiva aorto-iliaca. Recorre ao nosso centro por apresentar um quadro séptico com um grande abscesso retroperitoneal detectado mediante tomografia axial computadorizada (TAC), que engloba o ramo esquerdo do enxerto. Com a suspeita de diagnóstico de fístula aorto-entérica secundária por decúbito/pressão do duodeno sobre o enxerto, realiza-se uma exploração digestiva através de uma 'cápsula endoscópica', que consiste numa câmara a cores, encapsulada e descartável, que mostra imagens compatíveis com a visualização directa do enxerto através do lúmen duodenal. O diagnóstico de uma erosão entericoprotésica confirma-se durante a cirurgia, e realiza-se uma exereses da prótese infectada com uma ligadura do coto aórtico, prévia by-pass extra-anatómico a xilo-bifemoral, com limpeza e drenagem do abscesso retroperitoneal. Conclusão. Considera-se a utilização da 'cápsulas endoscópicas' como uma opção válida e uma possibilidade de diagnóstico, mais no tratamento de fístulas aorto-entéricas primárias e secundárias ou das erosões entericoprotésicas, associada à endoscopia clássica, quando as lesões assentem distalmente à quarta porção duodenal ou quando outras técnicas de imagem não sejam conclusivas. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 460-6]

Palavras chave. Câmara encapsulada. Cápsula endoscópica. Descartável. Diagnóstico. Erosão entericoprotésica. Fístula aorto-entérica.

Síndrome de Stewart-Treves: linfangiosarcoma en linfedema crónico posmastectomía

N. Maldonado-Fernández, C. López-Espada,
J.M. Sánchez-Rodríguez, A. Rodríguez-Morata,
F. Fernández-Quesada, J. Martínez-Gámez,
J. Moreno-Escobar, V. García-Róspide

STEWART-TREVES SYNDROME: LYMPHANGIOSARCOMA IN CHRONIC POST-MASTECTOMY LYMPHEDEMA

Summary. Introduction. *Lymphangiosarcoma is an angiosarcoma that develops on areas where there is chronic lymphedema, and is nearly always post-mastectomy (Stewart-Treves syndrome). It shows an incidence of 0.45% among patients that survive more than five years after the intervention. It is characterised by the slow development of hard reddish or purplish nodules, with a tendency towards spontaneous bleeding, that grow and multiply quickly and produce metastasis in the lungs. The therapeutic possibilities (radiotherapy, chemotherapy, amputation) are very aggressive and offer poor results, with a survival rate of less than 5% from the moment of their diagnosis. Case report. A 71-year-old patient who was submitted to a mastectomy on the right-hand side in 1989 with axillary dissection, chemotherapy and radiotherapy of the lymph nodes in the supraclavicular and axillary regions, as well as in the wall of the thoracic cavity. She slowly developed a lymphedema in the same limb. Ten years after the intervention, some fast-growing purplish lesions appeared on the arm, and became nodular and had a tendency to bleed. After the biopsy examination, they were diagnosed as lymphangiosarcoma. The study for metastatic extension was negative. After assessing the patient's situation in the Oncology Unit, it was decided that the most resolvent therapy was the amputation of the limb. The patient refused such treatment and received palliative attention until her death six months after diagnosis. Conclusions. In spite of their aggressiveness, the therapies that were implemented - radiotherapy, chemotherapy and amputation of the limb - did not improve survival. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 467-71]*

Key words. *Lymphangiosarcoma. Lymphedema. Mastectomy. Stewart-Treves syndrome.*

Servicio de Angiología y
Cirugía Vascular. Hospital
Universitario Virgen de las
Nieves. Granada, España.

Correspondencia:
Dr. Nicolás Maldonado
Fernández. Servicio de An-
giología y Cirugía Vas-
cular. Hospital Universita-
rio Virgen de las Nieves.
Avda. de las Fuerzas Ar-
madas, 2. E-18014 Grana-
da. E-mail: nmaldonadof@
fundacionhvn.org
© 2002, ANGIOLOGÍA

Introducción

El linfangiosarcoma es un angiosarcoma desarrollado sobre un linfedema crónico, casi siempre posmastectomía (síndrome de Stewart-Treves), y menos veces congénito o adquirido (filariasis [1], enfermedad de

Milroy [2], inmovilización crónica [3], linfedema por radioterapia o resecciones ganglionares por otro tipo de tumores, como linfoma de Hodgkin [4] y melanoma).

El linfangiosarcoma posmastectomía se presenta en el 0,45% de pacientes que sobreviven más de cinco años desde la inter-

vención, tanto mujeres como hombres [5,6]. El intervalo entre el tratamiento del cáncer de mama y el diagnóstico de esta entidad oscila entre 11 y 21 años [7]. Clínicamente, sobre la piel edematosa del brazo afectado van apareciendo sucesivamente nódulos rojizos o violáceos, duros, que pueden ocasionar hemorragias espontáneas, que crecen y se multiplican con rapidez y metastatizan pronto, casi siempre a los pulmones y la cavidad pleural [8].

La supervivencia a los cinco años es inferior al 5%, independientemente del tipo de tratamiento instaurado [5]. El fallecimiento suele ocurrir en un plazo medio de uno a dos años desde el diagnóstico [7]. Las posibilidades terapéuticas proporcionan pobres resultados: amplia extirpación quirúrgica de la piel afectada, amputación del miembro, radioterapia, poliquimioterapia [8,9]. No hay ningún estudio que indique cuál de los tratamientos es el mejor, si bien la mayoría de los autores se inclinan por la cirugía radical con o sin radioterapia [10]; la quimioterapia es la menos mencionada (actinomicina D) [11].

Caso clínico

Paciente de 71 años a quien en marzo de 1989 se le diagnosticó un carcinoma ductal infiltrante de alta malignidad histológica, con micrometástasis en uno de los ganglios linfáticos axilares (T2, N1, M0). Se le sometió a un tratamiento combinado consistente en una mastectomía derecha, conservando ambos músculos pectorales, vaciamiento axilar, quimioterapia con tamoxifeno e irradiación postoperatoria con cobalto 60 de los ganglios linfáticos supra-

claviculares, axilares, de la cadena mamaria interna y de la pared torácica.

En abril de 1999 fue remitida a nuestro servicio. La paciente nos refirió que ocho meses después de la mastectomía comenzó a notar una hinchazón de la mano y el antebrazo derechos, que fue aumentado progresivamente, hasta tener el brazo derecho más grueso que el izquierdo, con una piel más dura. Durante el verano de 1998 aparecieron unas manchas en la cara interna del brazo derecho, consideradas como hematomas y linfangitis, que fueron creciendo en tamaño y dureza, y en los dos últimos meses aparecieron nuevas lesiones en el antebrazo y la mano. Estas induraciones eran cada vez más grandes, duras, dolorosas a la presión e incluso presentaban hemorragia espontánea al mínimo roce.

La exploración mostraba un miembro superior derecho con edema desde la raíz de los dedos hasta la axila, duro y con piel de naranja (linfedema crónico). Sobre el dorso de la mano, antebrazo y cara anteroexterna del brazo se observaban unos nódulos violáceos, duros y no movilizables de uno a cuatro centímetros de diámetro, dolorosos a la palpación. En la cara anterointerna del brazo presentaba una tumoración de gran tamaño, violácea, mal delimitada, infiltrante y con una excrecencia de cuatro centímetros en la que se producían hemorragias frecuentes (Figs. 1, 2, 3 y 4). En el cuello, la espalda y el tórax no existían lesiones semejantes.

Para realizar el diagnóstico diferencial entre linfangiosarcoma y sarcoma de Kaposi, se procedió a la biopsia cutánea, que dio como resultado linfangiosarcoma, y a la paciente se la catalogó con síndrome de

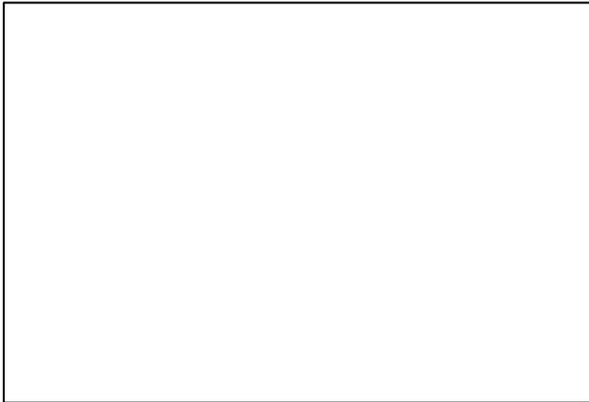


Figura 1. Aspecto inicial: nódulos cutáneos violáceos, duros.

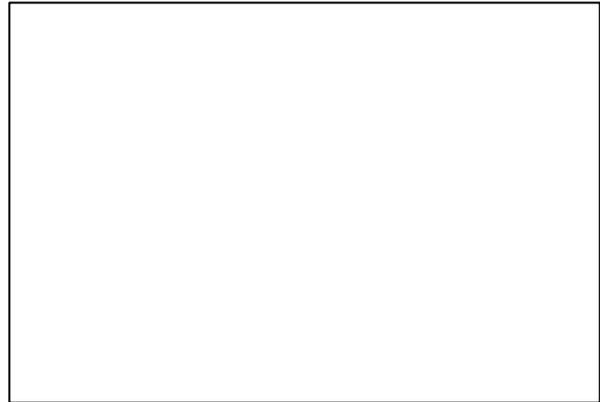


Figura 2. Crecimiento local: nódulo de mayor tamaño en el brazo.



Figura 3. Evolución final: infiltración extensa y masa exuberante con tendencia a la hemorragia espontánea.



Figura 4. Visión general del brazo afectado.

Stewart-Treves. El estudio de la extensión tumoral, que consistió en una gammagrafía ósea y una tomografía axial computarizada (TAC) torácica fue negativo.

Las posibilidades terapéuticas consistían en la amputación del miembro, radioterapia y quimioterapia, bien como tratamiento único o en combinación. Se decidió, en sesión conjunta con el Servicio de Oncología, que el tratamiento más adecuado sería la amputación del brazo derecho, por la infiltración, el número y la extensión de las lesiones.

A la paciente se la informó del diagnóstico, del pronóstico y de las opciones terapéuticas, y decidió seguir en la uni-

dad de cuidados paliativos y rechazar cualquier terapia agresiva. La paciente falleció seis meses después del diagnóstico, en su domicilio, por una insuficiencia cardiorrespiratoria.

Discusión

La experiencia en linfangiosarcomas post-mastectomías es muy escasa en los servicios de angiología y cirugía vascular, debido a su escasa incidencia, que impide tener una casuística importante de la que se deriven unas pautas diagnósticas y terapéuticas a seguir.

La aparición de lesiones dermatológicas extrañas o sospechosas nos deben invitar a realizar una biopsia de las mismas, para confirmar o descartar de una forma precoz este tipo de complicación, con el objetivo de aplicar un tratamiento adecuado y mejorar la supervivencia de los afectados. Al mismo tiempo, el estudio histopatológico nos permitirá realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades, como el sarcoma de Kaposi [12].

La posibilidad de malignización de los linfedemas crónicos en forma de linfangiosarcoma es real, especialmente en aque-

llos secundarios a mastectomía radical y radioterapia después de cinco años de evolución, cuyo pronóstico es mejor cuanto menor sea el desarrollo y la extensión de las lesiones. Por ello, es recomendable la biopsia de cualquier lesión sospechosa. La etiopatogenia presenta aún muchas incógnitas, aunque algunos autores relacionan el carcinoma de mama y la radioterapia como factores etiológicos [13-16]. Los tratamientos instaurados no han mejorado la supervivencia a pesar de la agresividad que conllevan: radioterapia, quimioterapia y amputación de la extremidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Devi KR, Bahuleyan CK. Lymphangiosarcoma of the lower extremity associated with chronic lymphoedema of filarial origin. *Indian J Cancer* 1977; 14: 176-8.
2. Offori TW, Platt CC, Stephens M, Hopkinson GB. Angiosarcoma in congenital hereditary lymphoedema (Milroy's disease) –diagnostic beacons and a review of the literature. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 174-7.
3. Sinclair SA, Sviland L, Natarjan S. Angiosarcoma arising in a chronically lymphoedematous leg. *Br J Dermatol* 1998; 138: 692-4.
4. Azurdia RM, Guerin DM, Verbov JL. Chronic lymphoedema and angiosarcoma. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 270-2.
5. Clements WD, Kirk SJ, Spence RA. A rare late complication of breast cancer treatment. *Br J Clin Pract* 1993; 47: 219-20.
6. Chen KT, Bauer V, Flam MS. Angiosarcoma in postsurgical lymphedema. An unusual occurrence in a man. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 488-92.
7. Chung KC, Kim HJ, Jeffers LL. Lymphangiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in post-mastectomy patients. *J Hand Surg* 2000; 25: 1163-8.
8. Kuhn W. Stewart-Treves syndrome: postmastectomy angiosarcoma. *Schweiz Med Wochenschr* 1977; 107: 138-44.
9. Aygit AC, Yildirir AM, Dervisoglu S. Lymphangiosarcoma in chronic lymphedema. Stewart-Treves syndrome. *J Hand Surg* 1999; 24: 135-7.
10. Cerri A, Gianni C, Corbellino M, Pizzuto M, Moneghini L, Crosti C. Lymphangiosarcoma of the pubic region: a rare complication arising in congenital non-hereditary lymphedema. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 511-4.
11. Aydogdu M, Trams G. Angiosarcoma of the breasts after conservatively operated breast carcinoma: a sequela of adjuvant radiotherapy? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 36: 60-2.
12. Allan AE, Shoji T, Li N, Burlage A, Davis B, Bhawan J. Two cases of Kaposi's sarcoma mimicking Stewart-treves syndrome found to be human herpesvirus-8 positive. *Am J Dermatopathol* 2001; 23: 431-6.
13. Taat CW, Van Toor BS, Slors JF, Bras J, Blank LE, Van Coevorden F. Dermal angiosarcoma of the breast: a complication of primary radiotherapy? *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 391-5.
14. Cozen W, Bernstein L, Wang F, Press MF, Mack TM. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 81: 532-6.
15. Fink D, Schmidt D, Von Hochstetter A, Schar G, Kochli OR. Stewart-Treves syndrome after breast carcinoma. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 81: 58-9.
16. Chevrel JP, Briand O, Israel L. Stewart-Treves syndrome. *Nouv Presse Med* 1980; 9: 604-9.

**SÍNDROME DE STEWART-TREVES:
LINFANGIOSARCOMA EN LINFEDEMA
CRÓNICO POSMASTECTOMÍA**

Resumen. Introducción. El linfangiosarcoma es un angiosarcoma desarrollado sobre zonas de linfedema crónico, casi siempre posmastectomía (síndrome de Stewart-Treves). Presenta una incidencia del 0,45%, entre los pacientes que sobreviven más de cinco años desde la intervención. Se caracteriza por una aparición lenta de nódulos rojizos o violáceos, duros, con tendencia a la hemorragia espontánea, que crecen y se multiplican con rapidez y producen metástasis pulmonares. Las posibilidades terapéuticas (radioterapia, quimioterapia, amputación) son muy agresivas y proporcionan resultados pobres, con una supervivencia inferior al 5% desde el momento del diagnóstico. Casoclínico. Paciente de 71 años que en 1989 se sometió a una mastectomía derecha con vaciamiento axilar, quimioterapia y radioterapia de los ganglios linfáticos supraclaviculares, axilares y de la pared torácica. Lentamente desarrolló un linfedema en esa extremidad. Diez años después de la intervención, aparecieron unas lesiones violáceas en el brazo que presentaron un crecimiento rápido, con una transformación nodular y tendencia a la hemorragia. Tras la biopsia de las mismas, se llegó al diagnóstico de linfangiosarcoma. El estudio de extensión metastásica fue negativo. Tras evaluar a la paciente en el Servicio de Oncología, se acordó como tratamiento más resolutivo la amputación de la extremidad. La paciente rechazó dicho tratamiento y recibió cuidados paliativos hasta su fallecimiento seis meses después del diagnóstico. Conclusiones. Los tratamientos instituidos no han mejorado la supervivencia a pesar de la agresividad que conllevan: radioterapia, quimioterapia y amputación de la extremidad. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 467-71]

Palabras clave. Linfedema. Linfangiosarcoma. Mastectomía. Síndrome de Stewart-Treves.

**SÍNDROMA DE STEWART-TREVES:
LINFANGIOSSARCOMA EM LINFEDEMA
CRÓNICO PÓS-MASTECTOMIA**

Resumo. Introdução. O linfangiossarcoma desenvolvido em zonas de linfedema crónico, quase sempre pós-mastectomia (síndrome de Stewart-Treves), apresenta uma incidência de 0,45%, entre os doentes que sobrevivem mais de cinco anos após a intervenção. É caracterizado pelo aparecimento lento de nódulos avermelhados ou violáceos, duros, com tendência para a hemorragia espontânea que crescem e se multiplicam com rapidez, produzindo metástases pulmonares. As possibilidades terapêuticas (radioterapia, quimioterapia, amputação) são muito agressivas proporcionando resultados pobres com uma sobrevivência inferior a 5% desde o momento do diagnóstico. Casoclínico. Doente de 71 anos de idade que em 1989 foi submetida a mastectomia direita com esvaziamento axilar, quimioterapia e radioterapia dos linfáticos supra-claviculares, axilares e da parede torácica. Lentamente desenvolveu um linfedema nessa extremidade. Dez anos após a intervenção, apareceram umas lesões violáceas no braço que apresentaram um crescimento rápido, com uma transformação nodular e tendência para a hemorragia. Após biopsia das mesmas, chegou-se ao diagnóstico de linfangiossarcoma. O estudo da extensão metastásica foi negativo. Avaliada a doente com o serviço de Oncologia, acordou-se como tratamento mais resolutivo a amputação da extremidade. A doente recusou esse tratamento e recebeu cuidados paliativos até ao seu falecimento, 6 meses após o diagnóstico. Conclusões. Os tratamentos instituídos não melhoraram a sobrevivência apesar da agressividade que comportam: radioterapia, quimioterapia, amputação da extremidade. [ANGIOLOGÍA 2002; 54:467-71]

Palabras clave. Linfedema. Linfangiossarcoma. Mastectomia. Síndromade Stewart-Treves.

Óxido nítrico: un campo abierto para la angiología y la cirugía vascular

M. Barbosa Barros

NITRIC OXIDE: OPEN FIELD TO ANGIOLOGY AND VASCULAR SURGERY

Summary. Objective. We aim, with this collection of the last publications about this subject, to promote to the angiologists and vascular surgeons their continuous formation. Development. The biochemistry, formation and regulation, actions, possible uses and clinical relevance of the nitric oxide molecule, which is synthesized by most mammal cells and has both systemic and local vasoactivity, are described in this work. Conclusion. As it has been increasingly demonstrated, the success of nitric oxide in many areas of medicine, especially in the field of vascular medicine, allows us to suggest an endogenous-response manipulatory therapy for this molecule aiming better results on our field of work. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 472-91]

Key words. Atherosclerosis. Endogenous response. Endotelium. L-arginine. Nitric oxide. Vasodilation.

Introducción

¿Por qué la naturaleza eligió al óxido nítrico (NO) para realizar tantas funciones biológicas críticas? ¿Qué posee esta molécula altamente reactiva y de vida breve que le permite asumir funciones tan diversas? ¿Cómo puede una célula llevar a cabo la compleja oxidación que convierte al átomo de nitrógeno de un único aminoácido en NO? Y por último, ¿cuántas funciones fisiológicas y fisiopatológicas se le han atribuido al NO? Muchas de las respuestas a estas cuestiones, pero no todas, se descubrieron gracias a las investigaciones realizadas en los últimos 15 años. El interés evidente y la importancia del NO en la medicina y la biología es fácil-

mente demostrable al citar que sólo en 1993 se publicaron en la bibliografía biomédica alrededor de 2.000 estudios sobre el NO. Este diluvio de hallazgos científicos se retrasó algunos años desde la primera investigación, publicada por Stuehr y Marletta en 1985 [1], que demostró la síntesis del NO en una célula de mamífero. Estos investigadores mostraron que los macrófagos murinos activados producían nitrito y nitrato. El reconocimiento de la enorme importancia del descubrimiento del NO culminó en 1992, cuando fue bautizado como 'la molécula del año' por la revista *Science* [2].

La aterosclerosis es una de las principales causas de morbimortalidad en América. La insuficiencia arterial resultante de

Departamento de Cirugía Vascular Periférica. Hospital de Clínicas. Universidad Federal de Paraná. Paraná, Brasil.

Correspondencia:
Dr. Marcello Barbosa Barros. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Av. del Campo Charro, s/n. E-37007 Salamanca. E-mail: marcellobb@bol.com.br

© 2002, ANGIOLOGÍA

las lesiones flujolimitantes puede conducir a disfunciones miocárdicas, renales, mesentéricas y de las extremidades. El tratamiento para estas lesiones arteriales ateroscleróticas incluye angioplastia y puentes (*bypass*) arteriales. Tales terapias están limitadas por la aparición de la hiperplasia intimal (HI), que reduce de manera significativa la mejora hemodinámica. Una serie de agentes farmacológicos con propiedades anticoagulantes y antiplaquetarias han resultado ineficaces en la disminución de la incidencia y grado de la reestenosis. Dada la magnitud de la población de pacientes afectados por HI, se ha convertido en una necesidad enorme la puesta a punto de una terapia que reduzca de manera eficaz tal incidencia [3].

Prácticamente todas las células estudiadas hasta ahora tienen la capacidad de sintetizar NO mediante una de las tres isoformas distintas de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) aisladas hasta el momento. Dependiendo del lugar de producción, de la cantidad de NO sintetizado y de los destinos locales, esta molécula puede desempeñar diferentes funciones. Por ejemplo, la pequeña cantidad de NO liberada en la terminación nerviosa actúa como un neurotransmisor, al regular procesos como la relajación esfinteriana en el tracto gastrointestinal o la neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC). Una cantidad similar de NO en el endotelio vascular regula el estado de relajación del músculo liso adyacente. En cambio, cantidades mayores de NO liberadas por la célula, en respuesta a citocinas, puede acabar con patógenos y, en otros casos, destruir o proteger tejidos del huésped. El lugar, duración y cantidad del

NO producido depende por completo de la isoforma de la NOS responsable de su formación. En este trabajo se apuntan las respuestas a las cuestiones centrales mencionadas anteriormente y se discutirá la relevancia para la medicina clínica del NO.

Características peculiares de la molécula

Para entender por qué el NO fue escogido por la naturaleza para desempeñar tantas y tan diversas funciones nos debemos fijar en primer lugar en las características físicas de esta molécula. La combinación enzimática de un único átomo de nitrógeno con uno de oxígeno da lugar al producto sintético más pequeño de las células mamíferas. Así, el resultado es una molécula con un par de electrones separados en una frenética búsqueda de otra molécula que pueda aceptarlos [4,5]. Las moléculas diana incluyen oxígeno, otros radicales, agrupaciones tiol y metales. En un ambiente rico en estas moléculas, el NO tendrá una semivida extremadamente corta, de segundos o incluso menos. Mientras interactúa con el oxígeno, dando lugar a nitritos y nitratos e inactivando la molécula, interactúa también con otros radicales, tioles o metales como el hierro. La combinación del NO con superóxidos produce otros radicales, entre ellos el peroxinitrato, dióxido de nitrógeno o hidroxilos, que tienen la capacidad de lesionar las células diana; por el contrario, el NO puede suministrar un mecanismo de 'desintoxicación' de los otros radicales. Al interactuar con grupos férricos o tiólicos en proteínas, puede formar com-

plejos que activen o inactiven las células diana. De esa manera, el NO activa una de sus principales enzimas diana, la guanilato ciclasa soluble, fenómeno que aumenta la concentración intracelular de guanosina monofosfato cíclico (GMPc). La activación hemodependiente de esta enzima por el NO da lugar a una vasorrelajación y neurotransmisión en el SNC. En condiciones de una elevada síntesis de NO, una serie de enzimas pueden ser inhibidas por la interacción NO-enzima [4,5]. Por ejemplo, la enzima glucolítica gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa es inactivada por la nitrosilación en un lugar activo de un grupo tiol, frente al que el NO reacciona [6,7], mientras que la aconitasa [8] del ciclo de Krebs y la nicotina adenina dinucleótido (NADH):ubiquinona oxidoreductasa y succinato:ubiquinona oxidoreductasa de la cadena transportadora de electrones son inhibidas cuando el NO ataca al hierro de las agrupaciones Fe-S, esenciales para el funcionamiento de estas enzimas [9,10]. La inhibición de éstas y de otras enzimas (Tabla I) acredita el mecanismo por el cual el NO generado por citocinas puede inhibir el crecimiento de las células diana, células tumorales o linfocitos. Esta capacidad para activar o inhibir enzimas u otras proteínas celulares puede ser importante en la regulación celular en los estados de alta síntesis de NO. Un ejemplo excelente es el papel del NO en la regulación del metabolismo intracelular del hierro, donde se demostró su papel modulador en la regulación posttranscripcional de los genes implicados en la homeostasis del hierro [11].

Aunque la mayoría de las acciones del NO sean locales, esta molécula aún posee

Tabla I. Blancos enzimáticos del óxido nítrico.

Enzima	Función
Activación	
Guanilato ciclasa soluble	Formación de GMPc
Ciclooxigenasa	Síntesis de eicosanoides
Inactivación	
Aconitasa	Ciclo TCA
NADH:ubiquinona oxidoreductasa	Transferencia de electrones
Succinato:ubiquinona oxidoreductasa	Transferencia de electrones
Ribonucleótido reductasa	Síntesis de ADN
Gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa	Glucólisis y gluconeogénesis
Citocromo P450	Biotransformación
NADPH oxidasa	Generación de radicales de O ₂
Ciclooxigenasa ^a	Síntesis de eicosanoides

^a La ciclooxigenasa de tipo inducible parece ser activada por las bajas concentraciones de NO, mientras que concentraciones más altas pueden inhibir las otras ciclooxigenasas.

la capacidad de emigrar rápidamente a los lugares donde se encuentran las moléculas diana, frecuentemente en células adyacentes. Por ejemplo, el NO derivado del endotelio relaja el músculo liso adyacente, y el derivado de los leucocitos extermina los organismos fagocitados. Por lo tanto, el NO debe atravesar las membranas. Aquí, el NO es de nuevo único en esta función. A diferencia de muchos productos secretados, que usan transportadores específicos de la membrana, el NO es tan lipofílico que se difunde rápidamente a través de ella (Figura). Si el mensajero local célula-célula perfecto se define como 'una molécula que se difunde

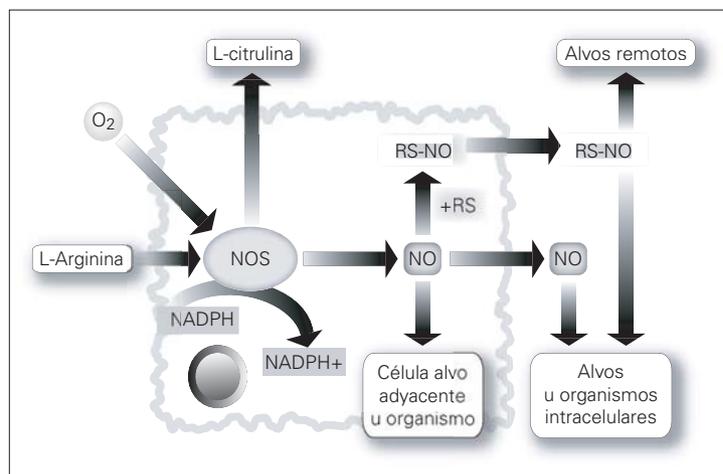


Figura. La síntesis y el destino del NO en las células. El óxido nítrico (NO) es producido por la enzima NO sintetasa (NOS). El NADPH constituye la fuente de electrones, y el oxígeno molecular se incorpora formando NO y L-citrulina, el coproducto de la formación del NO. Una vez formado, el NO puede difundirse hacia los blancos o destinos dentro de la célula, en el espacio extracelular o en células u organismos adyacentes. El NO, que generalmente tiene una vida corta, puede formar compuestos estables por la interacción con grupos tiol en proteínas de transporte o de almacenamiento (RS). Este NO estable es el que ejercerá una acción local o a distancia.

de manera rápida, célula a célula, con una pequeña diseminación y duración de la acción, pero consiguiendo una alta actividad biológica, entonces el NO cumple perfectamente con esta descripción.

¿La diseminación del NO se limita realmente al ambiente local? Al contrario de lo que se pensaba, el NO libre se puede consumir e inactivar rápidamente tanto en su lugar de producción o en la circulación, al interactuar con el grupo hemo de la hemoglobina, como puede circular o difundir hacia lugares remotos. Esto se produce gracias a la capacidad de interactuar con la albúmina o glutatión en la forma de nitrosioles estables, como demostraron Stamer et al [12]. Estos curiosos hallazgos abren nuevas posibilidades para el NO en procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Este proceso puede no estar limitado a su transporte extracelular. Molina et al [13] sugirieron que los niveles elevados de subu-

nidades de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa en las plaquetas actúan como un almacén intracelular y sistema de transporte para el NO. Por el momento, aún se desconoce si las mayores cantidades de NO en forma de compuestos estables pueden producirse o almacenarse y después transferirse hacia lugares remotos, aunque las posibilidades de esa acción similar a la acción hormonal son intrigantes.

Formación del óxido nítrico

La L-arginina constituye el único sustrato para la síntesis de NO en los sistemas biológicos. Este aminoácido fue seleccionado por la naturaleza porque contiene dos nitrógenos en el radical guanidina químicamente equivalentes que, fácilmente, aceptan electrones en el proceso de oxidación que da lugar a la formación del NO. Como ya se ha mencionado, esta reacción es efectuada por una de las tres isoformas de la NOS. En esta oxidación de cinco electrones, el NADPH actúa como donante del NO, el oxígeno deriva del oxígeno molecular, N^G-hidroxil-L-arginina se forma como un intermediario de vida corta y la citrulina como un coproducto [4,5] (Figura). El descubrimiento de la caracterización de las tres isoformas de la NOS conocidas fue esencial para comprender las regulaciones y funciones del NO. Cada isoforma exhibe patrones de expresión únicos, mecanismos de regulación peculiares y patrones especializados de la síntesis de NO. En los últimos tiempos, se han producido importantes avances en el campo de la regulación gracias a la definición de las características peculiares de cada isoform-

ma (Tabla II). Estas tres formas tienen en común que producen NO a partir de L-arginina y que todas utilizan flavina mononucleótido, flavina adenina dinucleótido, tetrahidrobiopterina (BH₄) y protoporfirina-IX-hemo como cofactores. Las flavinas, aparentemente, almacenan y transfieren electrones al grupo hemo durante el proceso de oxidación [14]. La tetrahidrobiopterina parece ser importante para mantener la enzima en su forma dimerica activa [15]. Más relevantes que sus semejanzas son sus diferencias. En primer lugar, en los humanos cada una de ellas es el producto de un único gen que comparten, aproximadamente, un 50% de homología en los aminoácidos [16-18]. Dos de estas enzimas se encuentran siempre presentes en la célula y se denominan constitutivas (cNOS), mientras que la tercera isoforma, la NOS inducible (iNOS), se expresa en las células tan sólo después de su estimulación por la citocinas, microbios o productos microbianos. La distribución tisular de cada una de las tres isoformas es peculiar y se discutirá en el próximo apartado. Otra diferencia muy importante guarda relación con la regulación de las isoformas. Ambas isoformas cNOS se activan sólo cuando el calcio liberado en la célula forma complejos de calmodulina y se une a la enzima. La unión de la calmodulina permite el paso de electrones de los grupos flavina al grupo activo hemo [14]. Por lo tanto, las cNOS son activadas por estímulos que aumentan los niveles de calcio intracelular. En cambio, la iNOS posee una unión fija a la calmodulina durante todo el tiempo, circunstancia que permite a la enzima ser prácticamente insensible a las concentraciones de calcio y mantenerla en es-

Tabla II. Características de las isoformas de la NOS.

Características comunes		
Sustrato	L-arginina	
Cofactores	NADPH, FAD, FMN, BH ₄	
Grupo hemo	Protoporfirina IX	
Estructura enzimática	Homodímeros	
Características no comunes		
	cNOS	iNOS
Expresión	Siempre presente	Necesita inducción
Factor limitante	Ca ²⁺ /calmodulina	Disponibilidad de sustrato y cofactor
Cantidad de producción	Pequeña/intermitente	Grande/sostenida
Localización cromosómica	ecNOS: 7 ncNOS: 12	17

NADPH: nicotidamida adenina dinucleótido fosfato; FAD: flavina adenina dinucleótido; FMN: flavina mononucleótido; BH₄: tetrahidrobiopterina; cNOS: NOS constitutiva; ecNOS: cNOS endotelial; ncNOS: cNOS neuronal; iNOS: NOS inducible.

tado activo [19]. Por ese motivo, la cantidad de NO generado por una célula que expresa la iNOS estará limitada únicamente por la cantidad de enzima y la disponibilidad de sustratos y cofactores con el BH₄ y el NADPH. Basándonos en estas características reguladoras, no es sorprendente que pequeñas cantidades de NO liberadas de manera intermitente por la isoforma cNOS participen en los procesos celulares de señalización fisiológicos (neurotransmisión), mientras que grandes cantidades generadas de manera prolongada tras la exposición a las citocinas se destinan a funciones más difusas relacionadas con la infección o inflamación (actividad antimicrobiana o protección tisular). Los aspectos únicos del

NO generado por cada isoforma en la salud y la enfermedad se discutirán en el próximo apartado.

Recientemente, se ha descubierto que el NO también puede derivar de fuentes que no son las NOS. Se sabe desde hace algún tiempo que bacterias de la cavidad bucal reducen el nitrato (NO_3^-) de la dieta a nitritos (NO_2^-), de una forma similar a las bacterias en la orina infectada, utilizando la enzima nitratorreductasa [20]. El NO y otros óxidos de nitrógeno se producen entonces a partir del NO_2^- en el medio ácido-reductor del estómago [21]. En condiciones ácidas, el NO_2^- se convierte en ácido nitroso y, por lo tanto, en óxidos de nitrógeno, entre ellos el NO. La presencia de un agente reductor, como el ácido ascórbico, facilita la producción del NO por la reducción rápida del ácido nitroso [22]. Un sistema similar de producción del NO se demostró en la superficie de la piel. En las glándulas sudoríparas el NO_3^- se convierte en NO_2^- y la superficie ácida de la piel lo convierte en NO [23].

Recientemente se ha descubierto otra vía implicada en la producción de NO. Los neutrófilos activados pueden convertir NO_2^- , mediante la vía de la cadena dependiente de la mieloperoxidasa, en oxidantes inflamatorios: cloruro de nitrilo (NO_2Cl) y dióxido de nitrógeno (NO_2) [24]. Éstos pueden actuar como fuentes de NO.

Óxido nítrico en la salud y en la enfermedad: el papel de las isoformas enzimáticas

cNOS en el endotelio vascular

En 1980, Furchgott y Zawadzki [25] describieron la relajación de los vasos san-

guíneos en respuesta a la acetilcolina, sólo en el caso de que el endotelio estuviera presente. De manera retrospectiva, la actividad biológica de este dilatador altamente lábil y difusible, denominado factor de relajación derivado del endotelio (FRED), es muy parecida a la del NO. De hecho, utilizamos fármacos liberadores de NO hace algunos años (nitroprusiato, nitroglicerina) para promover la vasorrelajación temporal. Mientras tanto, en 1987 se identificó el NO como sustancia vasorrelajadora [26,27]. La importancia de este proceso en la regulación del tono vascular en humanos se demostró en 1989, cuando Vallance et al mostraron que la infusión de un inhibidor del NOS en la arteria braquial de voluntarios humanos producía una reducción acentuada del flujo [28]. Actualmente, sabemos que el NO derivado del endotelio emana de la eNOS endotelial (ecNOS) anclada en el plasma y la membrana microsomal [29]. Se ha verificado que la fosforilación de la enzima conlleva su desprendimiento de la membrana y su inactivación [29]. Factores físicos, como un estrés leve, aumentan la expresión genética de la enzima [30]. La región promotora del gen ecNOS humano contiene un elemento susceptible a estreses leves, hecho que sugiere que la expresión genética de la ecNOS y, en consecuencia, la capacidad para vasorrelajaciones mayores, pueden sobrevenir al aumentar los estreses leves [31]. El factor de necrosis tumoral (FNT) tiene el efecto opuesto: la disminución de la expresión de la ecNOS [32]. Como consecuencia del hecho de que tanto las citocinas como el FNT aumentan la expresión de la isoforma de alta producción, iNOS, esta re-

gulación negativa puede conducir a la compensación parcial del aumento del NO derivado de la iNOS. Los activadores farmacológicos de la ecNOS incluyen acetilcolina, bradicinina, histamina e iones de calcio. La liberación local de las sustancias vasoactivas (histamina) debe tenerse en cuenta en la vasodilatación observada en reacciones inflamatorias agudas. Se sugirió que el lipopolisacárido (LPS) puede causar un aumento inmediato en la actividad de la ecNOS de las células endoteliales, como resultado de un aumento del cofactor BH₄ [33]. El descubrimiento de que la citrulina se puede convertir de manera retrógrada en L-arginina en las células endoteliales sugiere que la producción puede no ser dependiente únicamente de la disponibilidad luminal de este aminoácido, puesto que la síntesis endógena de la arginina también puede suministrar el sustrato [34].

La importancia del NO endotelial no se limita únicamente a su papel vasodilatador. El NO previene la agregación y adherencia plaquetaria [35,36], así como también la agregación neutrofílica [37] en el endotelio normal. También está claro que es capaz de actuar en la regulación de los cambios de la permeabilidad endotelial [38] y en la supresión de la proliferación del músculo liso subyacente [39]. Esta función se pierde tras el daño o pérdida endotelial, situaciones asociadas a la hiperplasia intimal y proliferación del músculo liso como parte del proceso de reparación que se sigue en los procedimientos de cirugía vascular. Datos recientes indican que la expresión de la iNOS (la isoforma de alta producción) en el músculo liso vascular, en los lugares sometidos a angioplastia, es

parte de la respuesta a la lesión [40]. Los aumentos de la síntesis de NO son comunes en el proceso de reparación de los vasos lesionados. La importancia del NO para el éxito de la cirugía cardíaca o vascular no debe permanecer desconocido: el papel de las acciones de esta molécula, en contraste con otras moléculas vasoactivas, en las anastomosis, pero especialmente en la microanastomosis y en los conductos vasculares, es probablemente clave para este éxito. Propuestas futuras para aumentar el grado de durabilidad de los injertos tienden a incluir planteamientos para aumentar la síntesis o la liberación local de NO.

Evidentemente, la síntesis deteriorada del NO por el endotelio puede tener otras consecuencias adversas. A través de la pérdida de la función de relajación vascular, el NO endotelial reducido puede contribuir a la aparición de la hipertensión esencial. Algunos estudios en humanos con hipertensión esencial [41] y en ratas espontáneamente hipertensas [42] han señalado que la síntesis del NO podría estar reducida. La consecuencia de la pérdida de la actividad antiplaquetaria y la antiproliferación del músculo liso endotelial podrían contribuir a la disfunción vascular progresiva y a la aparición de las lesiones observadas en enfermedades como la diabetes mellitus y la aterosclerosis [43,44]. Como resultado del importante papel que el NO desempeña en la función vascular, resulta obvio que las alteraciones en la síntesis del NO afectarán tanto a la enfermedad vascular como a la consecuencia de los procesos vasculares patológicos.

De hecho, estudios recientes con transferencia mediada por adenovirus del gen productor de la ecNOS en ratas han de-

mostrado que la expresión de esta enzima puede restaurar la producción del NO vascular y reducir la HI, resultantes de la lesión por la sonda de las carótidas de los roedores [45,46] e ilíacas porcinas [45]. Asimismo, la transferencia del gen de la iNOS humana mediante el adenovirus para injertos venosos porcinos redujo la HI, fundamentalmente en la anastomosis distal, en un 65% ($p=0,0005$), en comparación con los controles [47].

Recientemente, se ha descubierto una vía independiente de las NOS para la producción del NO. Se sabe, gracias a los estudios con inhibidores de la NOS, que el NO dependiente de estas enzimas se forma tras lesiones postisquemia/reperfusión, y esto puede ser tanto beneficioso como perjudicial. Sin embargo, Zweier et al [48] identificaron un camino no enzimático para la producción del NO a través de un modelo de lesión por isquemia/perfusión en el músculo cardíaco. Un aumento en la formación del NO a partir del $^{15}\text{NO}_2^-$ se correlacionó con un incremento en la duración de la isquemia y la disminución del pH [49]. En un estudio posterior, el mismo grupo demostró que la reducción del NO_2^- a NO aumentaba 100 veces bajo condiciones ácidas del tejido isquémico [49]:



Además del pH ácido, se descubrió que el tejido isquémico contenía equivalentes reductores no enzimáticos que reducen el NO_2^- a NO y aumentan la producción de NO de 40 a 40.000 veces, cifra que supera los valores fisiológicos máximos posibles generados por las NOS. Existen eviden-

cias que sugieren que la producción del NO independiente de las NOS desempeña un papel en las lesiones por isquemia/reperfusión en el músculo cardíaco [48].

cNOS en las células neuronales

Se ha localizado una cNOS diferente de la endotelial en muchos lugares del SNC y del sistema nervioso autónomo (SNA): la cNOS neuronal (ncNOS) [50]. A diferencia de la ecNOS, la forma neuronal se encuentra únicamente en el citosol celular, mientras que, al igual que la ecNOS, la ncNOS siempre está presente, aunque sólo se activa cuando el complejo calcio-calmodulina se une a la enzima. En el SNC esto ocurre cuando el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) de la terminación postsináptica es estimulado [51]. El NO generado se difunde por la terminación presináptica, donde sus efectos se ejercen mediante la estimulación de la guanilato ciclasa, con aumento del GMPc [50]. Informes recientes sugieren que esto puede influir en la síntesis de otros neurotransmisores, como el glutamato y la norepinefrina [52] en el SNC. Las funciones del NO en el SNC parecen ser importantes para la respuesta a los aminoácidos excitadores [53]. Bajo la estimulación prolongada o excesiva del receptor NMDA por aminoácidos excitadores, se promueve la toxicidad neuronal. Se verifica que sea mediada por el NO [54] y que pueda implicar a la activación de la poli-ADP-ribosa sintetasa, por el ADN dañado por el NO, lo que da lugar a la creación de un ciclo inútil de consumo celular de NADPH [55]. Tal mecanismo puede originar un daño neuronal mediado por el NO en los derrames. Se desconocen si existen esta-

dos de deficiencia de ncNOS en el SNC, sin embargo, como esta compleja historia aún es confusa, el NO parece ser una parte clave en la función del SNC.

En 1989, Gilliespie et al [56] y Ramagopal y Leighton [57] postularon que el NO era un neurotransmisor en una clase de neuronas autonómicas periféricas, denominadas neuronas no adrenérgicas, no colinérgicas (NANC). Desde entonces, se han atribuido funciones importantes a las neuronas periféricas, las cuales liberan NO como neurotransmisor en los sistemas gastrointestinal, urogenital y vascular. En el tracto gastrointestinal (TGI), el NO liberado por las neuronas en el plexo mioentérico da como resultado la relajación del músculo liso intestinal. Estas acciones parecen ser especialmente importantes en la zona esfinteriana: el píloro [58], el esfínter esofagogástrico [59] y el de Oddi [60]. Se demostró que los niños con estenosis pilórica presentaban neuronas mioentéricas deficientes en ncNOS en el píloro [58]. Esta deficiencia condujo, aparentemente, a la hipertrofia y contracción tónica del músculo. Un mecanismo similar puede ser la base de algunas alteraciones observadas en la acalasia [59]. El porqué de que estas neuronas presentasen esta enzima se desconoce. Numerosos estudios en el TGI caracterizan el NO como regulador de la motilidad intestinal. Estas importantes observaciones permitieron realizar avances considerables en el entendimiento de los trastornos de la motilidad intestinal y, quizá, conduzcan a tratamientos clínicos específicos.

Un segundo papel importante del NO como neurotransmisor en la periferia es la erección del pene. La estimulación eléc-

trica de neuronas pélvicas da como resultado la liberación de NO y la erección. La cNOS neuronal se localiza en los ganglios y axones neuronales, inerva el cuerpo cavernoso humano [61,62] y la falta de NO puede ser responsable de algunos tipos de impotencia. Estas observaciones críticas nos pueden permitir encontrar una manera de tratar la impotencia masculina causada por estados de deficiencia de NO, simplemente mediante un suministro exógeno de éste. Por el contrario, puede utilizarse el bloqueo de la actividad de la ncNOS para revertir el priapismo.

Expresión de la iNOS en la infección y la inflamación

Aunque las células no estimuladas no expresen la iNOS, la capacidad de expresar esa enzima está extendida. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan, a macrófagos, condrocitos, neutrófilos, hepatocitos, células musculares lisas de los vasos e islotes pancreáticos de murinos. La expresión es el resultado de la exposición de las células a citocinas, microbios o productos microbianos [63,64]. Una característica distintiva de casi todas las células que expresan la iNOS es el fuerte sinergismo ejercido por numerosos agentes simultáneos, aunque las señales efectivas puedan variar de célula a célula. Por ejemplo, los macrófagos murinos responden de manera significativa a una combinación de lipopolisacárido (LPS) e interferón- γ [1], las células del músculo liso vascular a la interleucina 1 [65], mientras que los hepatocitos precisan de la exposición simultánea a la interleucina 1, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón- γ y LPS para que muestren un alto nivel de expresión [66,67]. Se ha de-

mostrado que la inducción de la iNOS en macrófagos murinos incluye la activación de la transcripción de su gen mediante la unión de factores transcripcionales específicos a la región 5' del flanco del gen [68,69]. Datos recientes corroboran que el FNkB desempeña un papel en la expresión inducida por el LPS de la iNOS, pero es probable que la regulación de la expresión genética implique mecanismos sinérgicos complejos tanto desde el punto de vista transcripcional como postranscripcional [70]. Por ejemplo, los esteroides que inhiben la expresión de la iNOS, probablemente bloqueen la transcripción, mientras que otros inhibidores potentes, al transformar el factor de crecimiento- β , reducen tanto el ARNm de la iNOS como su estabilidad proteica [67,71]. Una observación importante es que las células, clásicamente fuera del sistema inmune, puedan participar de manera programada durante una inflamación y que respondan a la estimulación de las citocinas, expresando la iNOS y genes asociados. Las células, como las del músculo liso vascular o las de los islotes pancreáticos, que se confirma que no participan en la inflamación, experimentan cambios fenotípicos en esos estados y responden de una manera muy similar a la de las células del sistema inmune cuando éstas pasan a expresar la iNOS.

Mientras que la demostración de la isoforma cNOS en el humano era relativamente simple, la de la iNOS era mucho más difícil. La célula prototipo para esta demostración era el macrófago murino [1,72]. Cuando se realizaron las primeras pruebas para conseguir lo mismo en macrófagos y monocitos humanos, sólo se detectaron bajos niveles de la síntesis del NO después de la

exposición prolongada a altos niveles de citocinas y LPS [73]. La cuestión no descansó hasta que Nussler et al [74] demostraron que los hepatocitos humanos en cultivo respondían de una manera prácticamente idéntica a las células del hígado de los roedores. Esta observación permitió a estos investigadores clonar el ADNc de la iNOS humana [18]. La iNOS humana muestra varios aspectos peculiares en ambos, gen y proteína, lo que garantiza el examen detallado de la iNOS humana en cuanto a su papel en enfermedades humanas, preferiblemente a su estudio en otras especies. Estos avances contribuirán significativamente en nuestro entendimiento del papel de la iNOS en la fisiopatología de muchas enfermedades inflamatorias y, con la ventaja de la tecnología del ADN recombinante, nos conducirán a estrategias dirigidas a modular su actividad en ciertos estados de la enfermedad. Más recientemente, los clones de ADNc homólogos se aislaron en condrocitos humanos [75] y en las células derivadas del adenocarcinoma humano [76], lo que sugiere una capacidad similar de amplia diseminación para la expresión de la iNOS humana. Todos estos datos confirman que las actividades descritas hasta el momento, para la iNOS, se pueden atribuir a una única isoforma generada a partir de un único gen.

Una vez iniciada la expresión de la iNOS y la producción de NO por una célula, por cualquier motivo, muchos sucesos empiezan de manera simultánea para apoyar la actividad de la iNOS. Como ya se mencionó, a diferencia de las isoformas constitutivas, que se regulan por la cantidad de Ca^{2+} , la actividad de la iNOS es limitada apenas por la cantidad de la

misma, la disponibilidad de cofactores y de sustrato. La cantidad de iNOS activada será, a su vez, dependiente del nivel de la expresión del gen y de la disponibilidad de los cofactores (calmodulina y BH₄), los cuales son necesarios para mantener a la enzima en su forma activa. Como resultado de que el NADPH es la única fuente de electrones conocida que soporta la síntesis del NO, no es sorprendente entender que la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, una enzima necesaria para la formación del NADPH, sea conducida junto con la iNOS en algunas células [77]. Incluso el BH₄ es más importante en la limitación de la actividad de la iNOS. Este cofactor es necesario para la actividad catalítica plena de la enzima y se encuentra en muy pequeñas cantidades, como sucede en las células musculares lisas vasculares. Gross y Levi [78] demostraron en las células musculares lisas de los vasos que la síntesis de NO en células estimuladas por citocinas es dependiente del recién formado BH₄. Nakayama [79] demostró que el ARNm para la GTP-ciclohidrolasa-1, la enzima que limita el tiempo para la síntesis del BH₄, era coinducida junto con el ARNm para la iNOS en células del músculo liso vascular. Entender esas relaciones es muy importante, ya que la manipulación de los niveles de los cofactores proporciona una manera de aumentar o disminuir terapéuticamente la actividad de la iNOS.

Ahora sabemos que las células que expresan la iNOS también aumentan de tamaño para asegurar un suplemento adecuado de sustrato. Fuentes potenciales de L-arginina incluyen la capacidad de adquisición de la célula, la producción en-

dógena y la proteólisis celular. Souba et al [80] demostraron que la adquisición de la L-arginina está aumentada en el hígado durante la endotoxemia, y que suministra, por lo tanto, más sustrato para la iNOS. El transporte de la arginina por los macrófagos también aumenta durante la síntesis del NO, y datos recientes indican que un transportador transmembrana de la arginina se coexpresa junto con la iNOS en macrófagos estimulados por el LPS [81]. Este transportador único, denominado transportador murino de aminoácidos catiónicos 2B, también transporta en ratones ornitina y lisina, y puede representar un objetivo para modular la síntesis del NO mediante el bloqueo de la captación de la arginina.

La síntesis endógena de la L-arginina forma parte del metabolismo normal del nitrógeno en el riñón y en el hígado por las enzimas del ciclo de la urea. En el túbulo renal proximal la citrulina circulante se transforma en arginina por la acción combinada de la argininosuccinato sintetasa (AS) y la argininosuccinato liasa. En el hígado, estas mismas enzimas realizan parte del ciclo de la urea, donde el nitrógeno en forma de amonio se convierte en arginina y después en urea, por la acción de la arginasa. La arginina formada por estas enzimas no está disponible para la síntesis del NO por la iNOS de los hepatocitos [82]. Esta cuestión se vuelve aún más interesante fuera del hígado, donde las células, que normalmente expresan apenas pequeñas cantidades de argininosuccinato sintetasa, se estimulan para expresar altos niveles de esta enzima cuando se expresa la iNOS. Hasta el momento, se ha demostrado este pro-

Tabla III. Consecuencias de la síntesis inducida del NO.

	Enfermedad	Mecanismo
Beneficio	Infección	Muerte microbiana
	Sepsis/endotoxemia	Citoprotección
Perjuicio	Choque séptico	Vasodilatación excesiva
	Enfermedad autoinmune	Daño tisular
	Inflamación crónica	Daño tisular, ¿carcinogénesis?

ceso en macrófagos [83] y en células del músculo liso vascular [84]. Esta coexpresión de la iNOS y la AS proporciona un mecanismo para reciclar la citrulina en L-arginina. Esta reacción debe acoplarse a reacciones de transaminación; el nitrógeno obtenido de otros aminoácidos se puede utilizar, así, para producir arginina y asegurar un sustrato adecuado en lugares con baja arginina extracelular (heridas). Este ciclo fue denominado ‘ciclo del NO-citrulina’.

¿Cuáles son los objetivos y consecuencias de la expresión de la iNOS? (Tabla III). Debe comprenderse que la expresión de la iNOS es parte de una respuesta adaptativa durante la inflamación o la infección. Durante una infección, la estimulación de la iNOS por el microorganismo o por las citoquinas contribuye a la eliminación del agente causal. Las enfermedades parasitarias intracelulares como la malaria [85] y la leishmania [86] son especialmente sensibles al NO, así como también suelen resultar muertas o inhibidas algunas virosis [87], micosis [88] y bacterias [89]. También se demostró que ciertas células tumorales *in vitro* pueden morir por la acción de macrófagos activados mediante esta vía

[9,72]. Se dispone de algunas evidencias *in vivo* para esta función [90], pero no está claro si la síntesis de NO inducido representa un aspecto importante de la respuesta inmunitaria del huésped a las células tumorales. La amplia expresión de la iNOS es parte de la respuesta adaptativa del huésped a la sepsis, cuando la producción de NO desempeña numerosas e importantes funciones. El aumento de la síntesis del NO provoca vasodilatación, lo cual es, con toda probabilidad, parte de una respuesta adaptativa con el objetivo de aumentar al máximo la perfusión tisular para localizar el foco de la sepsis. Evidentemente, la hiperexpresión de la iNOS en el estado de sepsis puede dar lugar a una vasodilatación excesiva con colapso vascular y choque [91]. El entusiasmo inmediato para bloquear la síntesis del NO impulsó varios estudios, entre ellos el de Harbrecht et al [92], quienes remarcaron que la inhibición no selectiva de todas las isoformas de NOS durante la endotoxemia acarrea consecuencias adversas [93-95]. La inhibición no selectiva de todas las isoformas de la NOS inhibirá la exteriorización fisiológica del NO generado por las cNOS, y abolirá cualquier acción beneficiosa de la expresión de la iNOS en un intento de mejorar el tono vascular. Como ocurre con otros vasoconstrictores, este planteamiento puede llevar a descensos no deseados de oxígeno [94]. Acompañan a la inhibición no selectiva de las NOS durante la endotoxemia el aumento de las lesiones hepáticas [96-98], renales [99] e intestinales [100]. Algunos autores han sugerido que la iNOS se expresa para proteger la microcirculación a través de la vasodilatación e inhibición plaquetaria [98,99] y, quizá, la adhesión leucocitaria [36]. Has-

ta que no dispongamos de inhibidores seguros y altamente selectivos para la iNOS, la tarea de inhibir la iNOS para tratar la hipotensión resistente a los vasopresores no podrá resolverse completamente.

Un trabajo reciente informa de que la expresión de la iNOS puede también participar en la descompensación vascular observada en el choque hemorrágico prolongado [101]. Estos autores demostraron la actividad de la NOS aumentada en el pulmón y el hígado después de más de tres horas de choque hemorrágico. Mientras tanto, esta expresión de la NOS puede representar un fenómeno muy tardío del choque. Algunos estudios indican que la expresión de la iNOS no se observa en la aorta en choque grave pero sí en las vísceras no huecas tras la descompensación vascular.

Una segunda consecuencia de la expresión de la iNOS en la inflamación es la inmunorregulación. El NO puede expresarse para suprimir, de manera selectiva, algunos puntos de la respuesta inmunitaria. Como ya se ha mencionado, la supresión de la adherencia neutrofílica constituye uno de estos ejemplos [36], así como la proliferación linfocítica. Estudios realizados por Hoffman [102-104] ponen de manifiesto que la expresión de la iNOS está asociada al rechazo de injertos y puede conducir a una supresión de la proliferación linfocítica y a la aparición de los linfocitos T citotóxicos. Está claro que el NO desempeñará otros papeles reguladores en la inflamación y sepsis en el ámbito celular. La importancia del NO en las respuestas 'aloimunes' (rechazo de trasplantes), en suprimir o regular respuestas inmunitarias o en contribuir a la protección o daño tisular, consiguió un gran avance

cuando Shears et al [105] publicaron su trabajo, en el que se evidenciaba que la estimulación inmunomediada de la expresión de la iNOS protege parcialmente a los injertos aórticos de la aparición de arteriosclerosis en el injerto, y que la transferencia genética del gen de la iNOS puede resultar útil en la prevención de la progresión de la enfermedad, que de otra manera sería intratable.

En cuanto a la inflamación como resultado de un proceso de mala adaptación, la expresión de la iNOS puede ser perjudicial. Ejemplos de ese tipo de inflamación incluyen enfermedades autoinmunes u otras formas de inflamación crónica de etiología desconocida, como las enfermedades inflamatorias del intestino o algunos trastornos neurodegenerativos. Investigaciones recientes indican que la expresión de la enzima puede ser el hecho final que conduce a la lesión de los islotes pancreáticos en la diabetes juvenil [106], lesión de las articulaciones en la artritis inmunomediada [107] y lesiones de las articulaciones y riñón en un modelo murino del lupus eritematoso sistémico [108]. El aumento de la actividad de la iNOS en la pared del colon, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [109], abre la posibilidad de que el NO pueda contribuir en los cambios patogénicos de esta enfermedad. Es también tentador especular que el NO, que es capaz de dañar el ADN y formar carcinógenos [110], pueda contribuir en la etiología de transformaciones malignas frecuentemente encontradas en la enfermedad inflamatoria intestinal y en otras enfermedades inflamatorias crónicas. En ese contexto, es difícil comprender cómo el NO inducido

puede ser beneficioso, mientras que en otras situaciones puede ser perjudicial. Se sugiere que las consecuencias actuales de la expresión de la iNOS dependerán del grado y duración de esa expresión así como del medio en el que actúa.

Otros papeles del NO

Las funciones biológicas del NO no se limitan a las descripciones antes mencionadas, las cuales ya se clasificaron según la isoforma de la NOS. Ejemplos de algunas de las otras áreas en las que es sobradamente conocida la importancia del NO en los papeles reguladores son la función renal normal [111], como mediador de la función secretora endocrina normal [112] y como relajador del músculo liso durante el embarazo [113]. No existen dudas de la existencia de otros relevantes papeles que aún no se han descubierto y del futuro avance en nuestra comprensión de las funciones ya establecidas.

NO como blanco terapéutico

Existen condiciones en las cuales es más beneficioso el aumento del NO y otras en las que su inhibición selectiva es lo más adecuado. Esta molécula podrá incrementarse con el suministro de fuentes exógenas de la misma. Hay evidencias de que la terapia inhalatoria con gas NO, en bajas dosis, es eficaz para reducir selectivamente la presión vascular pulmonar en poblaciones pediátricas y en el síndrome de la angustia respiratoria moderada del adulto [114,115]. Las sustancias liberadoras de NO, como el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina, se han empleado desde hace años para pro-

mover la vasodilatación. Estos compuestos son útiles porque nos permiten promover cantidades pequeñas de NO, aunque altamente eficaces, con el fin de aumentar la vasodilatación, la antiagregación plaquetaria, la adhesión neutrofílica y, quizá, la supresión del crecimiento de células y otros microorganismos. Otros planteamientos para aumentar el nivel de NO endógeno pueden incluir la administración de más sustrato o cofactores. Hay ejemplos en los que el aporte excesivo de L-arginina resulta beneficioso, y aumenta el nivel de síntesis de NO [39]. También resulta atractiva la posibilidad de suministrar BH₄ como cofactor. Dado que este compuesto se requiere en pequeñas cantidades, para asegurar la actividad de las NOS, estas pequeñas cantidades de BH₄ o de sustrato para su formación pueden aumentar la síntesis de NO. Conforme se pone de manifiesto en esta revisión, las isoformas exhiben patrones de producción de NO bien diferentes, circunstancia que resulta ventajosa desde el punto de vista terapéutico, ya que se produce iNOS, de alta actividad, vía transferencia genética a lugares con deficiencia en NO. Tales planteamientos pueden ser especialmente provechosos para reducir las consecuencias de la enfermedad o lesión vascular y en el tratamiento de infecciones en las cuales los organismos son especialmente sensibles al NO. De hecho, ya se ha planteado experimentalmente con buenos resultados [45-47,105].

Tales planteamientos, que tienen por objetivo su reducción, pueden ser beneficiosos en situaciones específicas, lo que se puede conseguir a través del aporte exógeno de inhibidores de las NOS, reducción de los cofactores, uso de 'ligadores'

del NO y bloqueo selectivo de la expresión del gen para la iNOS. Una de las metas importantes es reducir las consecuencias patológicas de la expresión local crónica de la iNOS, mientras se mantienen las funciones fisiológicas importantes de las isoformas cNOS. Debido a que muchas de las consecuencias adversas de la expresión de la iNOS se producen en procesos localizados (p. ej., diabetes mellitus juvenil), los planteamientos que ofrecen inhibición local específica son los más atractivos. Actualmente, no existen grandes dudas de que los tratamientos terapéuticos venideros incluirán el uso de agentes farmacológicos que influirán en la disponibilidad y producción del NO. Un estudio reciente, realizado en Alemania, mostró una mejoría significativa en la distancia recorrida libre de dolor en pacientes con enfermedad arteriosclerótica, y también en la distancia absoluta recorrida, en torno a $230 \pm 63\%$ y $155 \pm 48\%$, con el uso

de L-arginina infundida por vía intravenosa durante tres semanas, en comparación con la prostaglandina E_1 , que fue de $209 \pm 63\%$ y $144 \pm 28\%$ [116]. Esto demuestra que la restauración de la formación del NO endotelial provoca realmente una mejoría clínica significativa en la claudicación de los pacientes con enfermedad arteriosclerótica periférica. De hecho, estos datos corroboran otro estudio realizado posteriormente por un grupo de California, en el que se postula que el uso de la L-arginina como suplemento alimenticio en conejos puede, realmente, reducir las lesiones arterioscleróticas previamente existentes. Según los datos de este estudio, el uso de L-arginina induce la apoptosis de macrófagos en lesiones internas por su metabolismo de NO, el cual actuará con una vía independiente del GMPc [117]. En caso de que esto se confirme en humanos, marcará el inicio de una nueva era en el tratamiento de la enfermedad arteriosclerótica.

Bibliografía

1. Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate biosynthesis: mouse macrophages produce nitrite and nitrate in response to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82: 7738-42.
2. Koshland DE Jr. The molecule of the year. Science 1992; 258: 1861.
3. Kibbe M, Billiar TR, Tzeng E. Gene therapy for restenosis. Cir Res 2000; 86: 829-37.
4. Feldman PL, Griffith OW, Stuehr DJ. The surprising life of nitric oxide. Chem Eng News 1993; 71: 26-39.
5. Nathan CF. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. FASEB J 1992; 6: 3051-64.
6. Molina y Vedia L, McDonald B, Reep B, Brune B, Di Silvio M, Billiar TR, et al. Nitric oxide-induced S-nitrosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase inhibits enzymatic activity and increases endogenous ADP-ribosylation. J Biol Chem 1992; 267: 24929-32.
7. McDonald LJ, Moss J. Stimulation by nitric oxide of a NAD linkage to glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 6238-41.
8. Drapier J, Hibbs J Jr. Murine cytotoxic activated macrophages inhibit aconitase in tumor cells: inhibition involves iron-sulfur prosthetic group and is reversible. J Clin Invest 1986; 78: 790-7.
9. Hibbs J Jr, Vavrin Z, Taintor RR. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. J Immunol 1987; 138: 550-65.
10. Stuehr DJ, Nathan CF. Nitric oxide: a macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. J Exp Med 1989; 169: 1543-5.
11. Drapier JC, Hirling H, Wietzerbin J, Kaldy P, Kuhn LC. Biosynthesis of nitric oxide activates iron regulatory factor in macrophages. EMBO J 1993; 12: 3643-9.
12. Gaston B, Reilly J, Drazen JM, Fackler J, Ram-

- dev P, Arnelle D, et al. Endogenous nitrogen oxides and broncodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10957-61.
13. McDonald B, Reep B, Lapetina EG, Molina y Vedia L. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is required for the transport on nitric oxide in platelets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11122-6.
 14. Abu-Soud HM, Stuehr DJ. Nitric oxide syntheses reveal a role for calmodulin in controlling electron transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10769-72.
 15. Baek KJ, Thiel BA, Lucas S, Stuehr DJ. Macrophage nitric oxide synthase subunits: purification, characterization, and the role of prosthetic groups and substrate in regulating their association into a dimeric enzyme. *J Biol Chem* 1993; 268: 21120-9.
 16. Janssens SP, Shimouchi A, Quertermous T, Bloch DB, Bloch KD. Cloning and expression of cDNA encoding human endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1992; 267: 14519-22.
 17. Nakane M, Schmidt HHHW, Pollock JS, Forstermann U, Murad F. Cloned human brain nitric oxide synthase is highly expressed in skeletal muscle. *FEBS Lett* 1993; 316: 175-80.
 18. Geller DA, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Nussler AK, Di Silvio M, Wang SC, et al. Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 3491-5.
 19. Cho HJ, Xie Q, Calaycay J, Mumford RA, Swiderek KM, Lee TD, et al. Calmodulin is a subunit of nitric oxide synthase from macrophages. *J Exp Med* 1992; 176: 599-604.
 20. Weitzberg E, Lundberg JNO. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide Biol Chem* 1998; 2: 01-07.
 21. Lundberg JNO, Weitzberg E, Lundberg JM, Alvin K. Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut* 1994; 35: 1543-6.
 22. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B. Inhibitors of endogenous nitrosilation: mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat Res* 1988; 202: 307-24.
 23. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones DA, Freeman BA, Halliwell B, van der Vliet A. Formation of nitric-oxide derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998; 391: 393-7.
 24. Weitzberg E, Lundberg JNO. Nonenzymatic nitric oxide production in humans. *Nitric Oxide Biol Chem* 1998; 2: 01-07.
 25. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 228: 373-6.
 26. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity on endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
 27. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 9265-9.
 28. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
 29. Michel T, Li GK, Busconi L. Phosphorylation and subcellular translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 6252-6.
 30. Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, et al. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1992; 90: 2092-6.
 31. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 17478-88.
 32. Aoki N, Siegfried M, Lefer AM. Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated, perfused cat carotid arteries. *Am J Physiol* 1989; 256: H1509-12.
 33. Werner-Felmayer G, Werner ER, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Schmidt K, et al. Pteridin biosynthesis in human endothelial cells. Impact on nitric oxide-mediated formation of cyclic GMP. *J Biol Chem* 1993; 268: 1842-6.
 34. Hecker M, Sessa WC, Harris HJ, Anggard EE, Vane JR. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor: cultured endothelial cells recycle L-citrulline to L-arginine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 8612-6.
 35. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; ii: 1057-8.
 36. Mellion BT, Ignarro LJ, Ohlstein EH, Pontecorvo EG, Hyman AL, Kadowitz PJ. Evidence for inhibitory role of guanosine 3',5'-monophosphate in ADP induced human platelet aggregation in the presence of nitric oxide and related vasodilators. *Blood* 1981; 57: 946-55.
 37. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 4651-5.

38. Kubes P, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability. *Am J Physiol* 1992; 262: H611-5.
39. Nakaki T, Nakayama M, Kato R. Inhibition by nitric oxide and nitric oxide-producing vasodilators of DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 1898: 347-53.
40. McNamara DB, Bedi B, Aurora H, Tena L, Ignarro LJ, Kadowitz PJ, et al. L-arginine inhibits balloon catheter-induced intimal hyperplasia. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 291-6.
41. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
42. Durante W, Sem AK, Sunahara FA. Impairment of endothelium-dependent relaxation in aortae from spontaneous diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 463-8.
43. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-8.
44. Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation of endothelial-derived relaxation factor by oxidized lipoproteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 10-8.
45. Shears LL II, Kibbe MR, Murdock AD, Billiar TR, Lizonova A, Kovesdi I, et al. Efficient inhibition of intimal hyperplasia by adenovirus mediated inducible nitric oxide synthase gene transfer to rats and pigs *in vivo*. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 295-306.
46. Janssens S, Flaherty D, Nong Z, Varenne O, van Pelt N, Haustermans C, et al. Human endothelial nitric oxide synthase gene transfer inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation after balloon injury in rats. *Circulation* 1998; 97: 1274-81.
47. Kibbe MR, Tzeng E, Gleixner SL, Watkins SC, Kovesdi I, Lizonova A, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of human inducible nitric oxide synthase in porcine vein grafts inhibits intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 2001; 34: 156-65.
48. Zweier JL, Wang P, Samouilov A, Kuppusamy P. Enzyme-independent formation of nitric oxide in biological tissues. *Nat Med* 1995; 1: 804-9.
49. Samouilov A, Kuppusamy P, Zweier JL. Evaluation of the magnitude and rate of nitric oxide production from nitrite in biological systems. *Arch Biochem Biophys* 1998; 357: 01-7.
50. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 8: 3-11.
51. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 1988; 336: 385-8.
52. Montague PR, Gancayco CD, Winn MJ, Marchase RB, Friedlander MJ. Role of NO production in NMDA receptor-mediated neurotransmitter release in cerebral cortex. *Science* 1994; 263: 973-7.
53. Schuman EM, Madison DV. A requirement for the intracellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 1991; 154: 1503-6.
54. Dawson VL, Dawson TM, London ED, Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 6368-71.
55. Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994; 263: 687-9.
56. Gillespie JS, Liu XR, Martin W. The effects of L-arginine and N^G monomethyl-L-arginine on the response of the rat anococcygeus muscle to NANC nerve stimulation. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 1080-2.
57. Ramagopal MV, Leighton HJ. Effects of N^G monomethyl-L-arginine on field stimulation-induced decreases in cytosolic Ca⁺⁺ levels and relaxation in the rat anococcygeus muscle. *Eur J Pharmacol* 1989; 174: 297-9.
58. Vanderwinden J-M, Mailleux P, Schiffmann SN, Vanderhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 511-5.
59. Mearin F, Mourelle M, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, et al. Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 724-8.
60. Kaufman HS, Shermark MA, May CA, Pitt HA, Lillemoie KD. Nitric oxide inhibits resting sphincter of Oddi activity. *Am J Surg* 1993; 165: 74-80.
61. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to anadrenergic, oncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-4.
62. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* 1992; 257: 401-3.
63. Nussler AK, Billiar TR. Inflammation, immunoregulation, and inducible nitric oxide synthase. *J Leuk Biol* 1993; 54: 171-8.
64. Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthetase. *Am J Physiol* 1994; 266: E829-39.
65. Busse R, Mülsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 1990; 175: 87-90.

66. Curran RD, Billiar TR, Stuehr DJ, Ochoa JB, Harbrecht BG, Flint SG, et al. Multiple cytokines are required to induce hepatocyte nitric oxide production and inhibits total protein synthesis. *Ann Surg* 1990; 212: 462-71.
67. Geller DA, Nussler AK, Di Silvio M, Lowenstein CJ, Shapiro RA, Wang SC, et al. Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 522-6.
68. Xie Q-W, Whisnau R, Nathan C. Promoter of the mouse gene encoding calcium-independent nitric oxide synthase confers inducibility by interferon γ and bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; 177: 1779-84.
69. Lowenstein CJ, Alley EW, Raval P, Snowman AM, Snyder SH, Russell SW, et al. Macrophage nitric oxide synthase gene: two upstream regions mediate induction by interferon γ and lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 9730-4.
70. Xie Q-W, Kashwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF κ B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1994; 269: 4705-8.
71. Vodovotz Y, Bodgan C, Paik J, Xie QW, Nathan C. Mechanisms of suppression of macrophage nitric oxide release by transforming growth factor β . *J Exp Med* 1993; 178: 605-13.
72. Hibbs JB Jr, Taintor RR, Vavrin Z. Macrophage cytotoxicity: role for L-arginine deaminase and imino nitrogen oxidation to nitrite. *Science* 1987; 235: 473-6.
73. Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and kill avirulent *M. avium*: killing effector mechanism depend on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leuk Biol* 1991; 49: 380-7.
74. Nussler A, Di Silvio M, Billiar TR, Hoffman RA, Geller DA, Selby R, et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 1992; 176: 261-4.
75. Charles IG, Palmer RMJ, Hickery MS, Bayliss MT, Chubb AP, Hall VS, et al. Cloning characterization, and expression of a cDNA encoding an inducible nitric oxide synthase from the human chondrocyte. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 11419-23.
76. Sherman PA, Laubach VE, Reep BR, Wood ER. Purification and cDNA sequence of an inducible nitric oxide synthase from a human tumor cell line. *Biochemistry* 1993; 32: 11600-5.
77. Corraliza IM, Campo ML, Fuentes JM, Campos-Portuguez S, Soler G. Parallel induction of nitric oxide and glucose-6-phosphate dehydrogenase in activated bone marrow derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196: 342-7.
78. Gross SS, Levi R. Tetrahydrobiopterin synthesis: an absolute requirement for cytokine-induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. *J Biol Chem* 1992; 267: 25722-9.
79. Nakayama DK, Geller DA, Di Silvio M, Bloomgarden G, Davies P, Pitt BR, et al. Increased activity of *de novo* tetrahydrobiopterin synthesis in pulmonary artery smooth muscle cells stimulated to produce nitric oxide. *Am J Physiol* 1994; 266: L455-60.
80. Inoue Y, Bode BP, Beck DJ, Li AP, Bland KI, Souba WW. Arginine transport in human liver: characterization and effects of nitric oxide synthase inhibitors. *Ann Surg* 1993; 218: 350-63.
81. Closs EI, Lyons CR, Kelly C, Cunningham JM. Characterization of the third member of the MCAT family of cationic amino acid transporters: identification of a domain that determines the transport properties of the MCAT proteins. *J Biol Chem* 1993; 268: 20796-800.
82. Pastor CM, Billiar TR. The roles of endogenous vs. exogenous sources of L-arginine for induced nitric oxide synthesis in the isolated perfused liver. [Submitted].
83. Nussler AK, Billiar TR, Liu ZZ, Morris SM Jr. Coinduction of nitric oxide synthase and argininosuccinate synthetase in a murine macrophage cell line: implications for regulation of nitric oxide production. *J Biol Chem* 1994; 269: 1257-61.
84. Morris SM Jr, Nakayama DK, Nussler AK. Coinduction of NO synthase and argininosuccinate synthase gene expression: implication for regulation of NO synthesis. Proceedings of the Third International Meeting on the Biology of Nitric Oxide. [In press].
85. Nussler A, Drapier JC, Renia L, Pied S, Miltgen F, Gentilini M, et al. L-arginine-dependent destruction of intrahepatic malaria parasites in response to tumor necrosis factor and/or interleukin 6 stimulation. *Eur J Immunol* 1991; 21: 227-30.
86. Green SJ, Meltzer MS, Hibbs JB Jr, Nacy CA. Activated macrophages destroy intracellular *Leishmania major* amastigotes by an L-arginine-dependent killing mechanism. *J Immunol* 1990; 144: 278-83.
87. Karupiah G, Xie QW, Buller RML, Nathan C, Duarte C, MacMicking JD. Inhibition of viral replication by interferon- γ -induced nitric oxide synthase. *Science* 1993; 261: 1445-8.
88. Granger DL, Hibbs JB Jr, Perfect JR, Durack DT. Specific amino acid (L-arginine) require-

- ment for the microbistatic activity of murine macrophages. *J Clin Invest* 1988; 81: 1129-36.
89. Malawista SE, Montgomery RR, van Blaricom G. Evidence for reactive nitrogen intermediates in killing of staphylococci by human neutrophil cytoplasm. *J Clin Invest* 1992; 90: 631-6.
 90. Yim CY, Bastian NR, Smith JC, Hibbs JB Jr, Samlowski WE. et al. Macrophage nitric oxide synthesis delays progression of ultraviolet light-induced murine skin cancers. *Cancer Res* 1993; 53: 5507-11.
 91. Kilbourn RG, Jubran A, Gross SS, Griffith OW, Levi R, Adams J, et al. Reversal of endotoxin-mediated shock by N^G-methyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 172: 1132-8.
 92. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler J, Demetris AJ, Ochoa JB, Curran RD, et al. Nitric oxide synthesis serves to reduce hepatic damage during acute murine endotoxemia. *Crit Care Med* 1992; 20: 1568-74.
 93. Cobb JP, Natanson C, Hoffman WD, Lodato RF, Banks S, Koev CA, et al. N^G-amino-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *J Exp Med* 1992; 176: 1175-82.
 94. Robertson FM, Offner PJ, Ciceri DP, Becker WK, Pruitt BA Jr. Detrimental hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition in septic shock. *Arch Surg* 1994; 129: 149-56.
 95. Minnard EA, Shou J, Naama H, Cech A, Gallagher H, Daly JM. Inhibition of nitric oxide synthesis is detrimental during endotoxemia. *Arch Surg* 1994; 129: 142-8.
 96. Billiar TR, Curran RD, Harbrecht BG, Stuehr DJ, Demetris AJ, Simmons RL. Modulation of nitrogen nitric oxide synthesis *in vivo*: N^G-monomethyl-L-arginine inhibits endotoxin-induced nitrite/nitrate biosynthesis while promoting hepatic damage. *J Leukoc Biol* 1990; 48: 565-9.
 97. Harbrecht BG, Billiar TR, Stadler J, Demetris AJ, Ochoa J, Curran RD, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis during endotoxemia promotes intrahepatic thrombosis and an oxygen radical-mediated hepatic injury. *J Leukoc Biol* 1992; 52: 390-4.
 98. Harbrecht BG, Stadler J, Demetris AJ, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide and prostacyclin interact to prevent hepatic damage during murine endotoxemia. *Am J Physiol* 1994; 266: G1004-10.
 99. Shultz PJ, Raji L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. *J Clin Invest* 1992; 90: 1718-25.
 100. Boughton-Smith NK, Hutcheson IR, Deakin AM, Whittle BJ, Moncada S. Protective effect of S-nitrous-N-acetyl-penicillamine in endotoxin-induced acute intestinal damage in the rat. *Eur J Pharmacol* 1990; 191: 485-8.
 101. Thiemeermann C, Szabo C, Mitchell JA, Vane JR. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 267-71.
 102. Hoffman RA, Langrehr JM, Billiar TR, Curran RD, Simmons RL. Alloantigen-induced activation of rat splenocytes is regulated by the oxidative metabolism of L-arginine. *J Immunol* 1990; 145: 2220-6.
 103. Lancaster JR Jr, Langrehr JM, Bergonia HA, Murase N, Simmons RL, Hoffman RA. EPR detection of heme and nonheme iron-containing protein nitrosylation by nitric oxide during rejection of rat rear allograft. *J Biol Chem* 1992; 267: 10994-8.
 104. Hoffman RA, Langrehr JM, Simmons RL. Nitric oxide synthesis: a consequence of alloimmune interaction. *Xeno* 1994; 2: 05-7.
 105. Shears LL, Kawaharada N, Tzeng E, Billiar TR, Watkins SC, Kovesdi I, et al. Inducible nitric oxide synthase suppresses the development of allograft arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 2035-42.
 106. Corbett JA, Lancaster JR Jr, Sweetland MA, McDaniel ML. Interleukin-1- β -induced formation of EPR-detectable iron-nitrosyl complexes in islets of Langerhans: role of nitric oxide in interleukin-1- β -induced inhibition of insulin secretion. *J Biol Chem* 1991; 266: 21351-4.
 107. McCartney-Francis N, Allen JB, Mizel DE, Albina JE, Xie QW, Nathan CF, et al. Suppression of arthritis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1993; 178: 749-54.
 108. Weinberg JB, Granger DL, Pisetsky DS, Seldin MF, Misukonis MA, Mason SN, et al. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune disease: increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-1pr/1pr mice, and reduction of spontaneous nephritis and arthritis by orally administration of N^G-monomethyl-L-arginine. *J Exp Med* 1994; 179: 651-60.
 109. Middleton SJ, Shothouse M, Hunter JO. Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 341: 465-6.
 110. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3030-4.
 111. Wilcox CS, Welch WJ, Murad F, Gross SS, Tay-

- lor G, Levi R, et al. Nitric oxide synthase in macula dense regulates glomerular capillary pressure. *Proc Natl Acad Sci* 1992; 89: 11993-7.
112. Ceccatelli S, Hulting AL, Zhang X, Gustafsson L, Villar M, Hokfelt T. Nitric oxide synthase in the rat anterior pituitary gland and the role of nitric oxide in regulation of luteinizing hormone secretion. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 11292-6.
113. Sladek SM, Regenstein AC, Lykins D, Roberts JM. Nitric oxide synthase activity in pregnant rabbit uterus decreases on the last day of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1285-91.
114. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
115. Shah N, Jacob T, Exler R, Morrow S, Ford H, Albanese C, et al. Inhaled nitric oxide in congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1010-5.
116. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, et al. Restoring vascular nitric oxide formation by L-arginine improves the symptoms of intermittent claudication in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Col Cardiol* 1998; 32: 1336-44.
117. Wang BY, Ho HK, Lin PS, Schwarzacher SP, Pollman MJ, Gibbons GH, et al. Regression of atherosclerosis: role of nitric oxide and apoptosis. *Circulation* 1999; 99: 1236-41.

ÓXIDO NÍTRICO: UN CAMPO ABIERTO PARA LA ANGIOLOGÍA Y LA CIRUGÍA VASCULAR

Resumen. *Objetivo. El objetivo es promover la formación continua de los profesionales de la cirugía vascular y angiología mediante una recopilación de las últimas publicaciones sobre el tema. Desarrollo. Abordamos la bioquímica, formación, regulación, acciones, posibles usos y la relevancia clínica de la molécula de óxido nítrico, compuesto sintetizado por la mayoría de las células de los mamíferos y que presenta efectos vasomotores locales y sistémicos de importancia para la mayoría de las patologías y tratamientos del ámbito de la cirugía vascular y de la angiología. Conclusión. Se han identificado las diversas áreas de actuación para su uso y se ha sugerido la terapia manipuladora de la respuesta endógena del compuesto mencionado, con el fin de obtener mejores resultados en los ámbitos de la medicina citados anteriormente. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 472-91]*

Palabras clave. *Aterosclerosis. Endotelio. L-arginina. Óxido nítrico. Respuesta endógena. Vasodilatación.*

ÓXIDO NÍTRICO: CAMPO ABERTO PARA A ANGIOLOGIA E CIRURGIA VASCULAR

Resumo. *Objetivo. Objetiva-se promover a formação contínua dos profissionais da cirurgia vascular e angiologia com um apanhado das últimas publicações sobre o assunto proposto. Desenvolvimento. Abordamos a bioquímica, formação, regulação, as acções, possíveis usos e relevância clínica da molécula de óxido nítrico, composto sintetizado pela maioria das células mamíferas e que tem efeitos vasomotores locais e sistémicos de relevância para a maioria das patologias e tratamentos no âmbito da cirurgia vascular e da angiologia. Conclusão. São identificadas as diversas áreas de actuação para seu uso e é sugerido a terapia manipulatória da resposta endógena do referido composto para melhores resultados nos campos da medicina supracitados. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 472-91]*

Palavras chave. *Aterosclerose. Endotélio. L-arginina. Óxido nítrico. Resposta endógena. Vasodilatação.*

Florilegio de paleopatología vascular: paleoangiología

L. Guerrero-Sala

SELECT WRITINGS IN VASCULAR PALEOPATHOLOGY: PALEOANGIOLOGY

Summary. Knowledge of Angiology is complex, and when we try to delve into the past we need to go back to the aspects documented in the treatises of the History of Medicine. Paleopathology is a science which is able to document the existence of diseases in ancient times and to dig deep beyond written evidence even as far back as the origins of life and certainly of man. We define Paleopathology as the study of vasculopathies on the mummified or skeletal remains of ancient humans. The analysis of these remains over the last 150 years has created a broad record of lesions relating to the circulatory apparatus and has enabled us to observe the far distant secrets of most of the angiological pathology which we are diagnosing and treating today. Vascular pathology evolves with the human race, and it is within this context that the disease appears, develops and causes its harmful or deleterious effects. The findings of some of these diseases are surprising, especially arteriosclerosis, with an unexpected prevalence in societies whose risk factors do not correspond to those of today; this may lead to reflection or even debate. In any event, the aim of this article is to call attention to a less well-known aspect of ancient Angiology which will help us to put our work in a scientific and erudite context. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 492-9]

Key words. Cardiopathies in the Past. Fossil vascular pathology. Mummies and arteriopathies. Osteolytic vascular lesions. Skeletal vascular lesions. Vasculopathies in Antiquity.

Introducción

El estudio de la enfermedad en el pasado constituye uno de los objetivos conocidos de la historia de la medicina, usando como fuente documental los textos de una antigüedad más o menos remota. Sin embargo, la patología puede dejar también huellas en los restos de nuestros ancestros, convirtiéndose éstos en una fuente agráfica de documentación. Salvo excepcionales piezas de adipoci-

ra, la mayoría de los restos humanos antiguos son piezas esqueléticas o tejidos momificados. Por ende, son éstos un objetivo deseable de investigación en paleopatología.

Los estudios de restos humanos antiguos patológicos dan comienzo alrededor de la mitad del siglo XIX, y se reconoce el papel de pionero al médico francés Marc Armand Ruffer (1858-1917), quien definió el término 'paleopatología' (PP), acuñado por Shufeldt en 1892, como la cien-

Asociación Catalano-Balear de Paleopatología. Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. Barcelona, España.

Correspondencia: Dr. Luis Guerrero Sala. Passeig de Pere III, 67, 4.º 2.ª E-08240 Manresa (Barcelona). Fax: +34 938 728 398. E-mail: 9658lgs@comb.es

© 2002, ANGIOLOGÍA

cia que ha podido demostrar la existencia de la enfermedad en el pasado.

La PP entró en el registro de las ciencias médicas tras el estudio de un buen número de momias egipcias por parte de Ruffer [1], seguido de diversas publicaciones en la primera mitad del siglo xx. En la segunda, la investigación en este campo y las publicaciones correspondientes han seguido un crecimiento exponencial, y existen diversas asociaciones científicas entre las que destacaré la cosmopolita Paleopathology Association, la Asociación Española de Paleopatología y la Asociación Catalano-Balear de Paleopatología. En España, la producción científica podemos limitarla a los últimos cincuenta años, y el evento académico principal lo constituyen los Congresos Nacionales de Paleopatología, de frecuencia bianual.

Material y métodos

El material mejor para los estudios de paleoangiología son las momias, y en segundo término, los esqueletos o sus elementos óseos integrantes.

La mayor parte de las veces la PP no pretende ni puede establecer diagnósticos exactos de las noxas ni de la causa de muerte, excepto en los casos en que se dispone de buenos estudios anatomopatológicos o de biología molecular, circunstancia poco frecuente por tratarse casi siempre de huesos cuya antigüedad deteriora los restos proteicos y de ADN, inconveniente al que se asocia un déficit crónico de financiación y medios, en especial en nuestro país. Otro problema no menor es la falta de correlación que se da

en algunos casos entre signos paleopatológicos y entidades clínicas descritas y conocidas. El diagnóstico diferencial es por excelencia el capítulo de mayor interés en esta categoría de la ciencia. Aunque para el profano a veces todo ello pueda lindar con la ciencia-ficción, en realidad es una disciplina científica y médica cuyo rigor debe estar fuera de toda duda.

La PP, como ciencia médica, precisa para su estudio un buen bagaje de anatomía, histología y anatomía patológica, fisiología y fisiopatología, patología general, médica y quirúrgica, microbiología, epidemiología, ciencia forense y conocimientos de muchas especialidades. Utiliza fundamentalmente técnicas histológicas, de radiodiagnóstico, de química analítica y bioquímica, y biología molecular, entre otras.

Por convenio, la PP abarca un período cronológico entre la aparición de la vida (en este caso, de los homínidos), y el descubrimiento del Nuevo Mundo, aunque pueden estudiarse incluso restos contemporáneos desde una óptica paleopatológica.

Una revisión de la bibliografía nacional e internacional nos permite una visión de conjunto de la PP cardiovascular y de sus entresijos, ya que el término Paleoangiología es nuevo y concita una apuesta de futuro que permite en ocasiones alguna reflexión acerca de la patología que manejamos.

En los estudios de PP es preciso distinguir entre variaciones de la normalidad anatómica, y patología, y conocer que a veces una variación puede condicionar la evolución de una entidad clínica. Asimismo, los artefactos anatómicos deriva-

dos de procesos tafonómicos, que pueden dar lugar a confusiones.

Casos descritos

Por la limitación de espacio, mencionaré algunos casos citados en la bibliografía especializada, sin pretender ser exhaustivo.

Patología cardiovascular

Disponemos de bibliografía general al respecto [2], y también de la descripción de casos concretos de lesiones diversas. Entre las últimas, cabe destacar la aterosclerosis de grandes vasos y arterias pulmonares de una momia egipcia [3]. También la coronariopatía de diversas momias egipcias, algunas aleutianas [4], e incluso chinas [5].

Además de la afectación vascular cardíaca, también se citan casos con alteraciones parenquimatosas, como una malformación torácica y del corazón asociada a un hamartoma septal en una momia medieval [6], y dos casos de fibrosis intersticial miocárdica [7], entre otros. Se citan calcificaciones en las valvas de la mitral en una momia egipcia de la dinastía XXI [8].

Coartación aórtica

Entre otros casos, resulta de elección el registrado en un esqueleto etrusco de Siena, con lesiones características [9].

Aneurismas

Kelly cita cuatro casos de impresiones de aneurismas aórticos sobre columnas vertebrales de esqueletos de la colección



Figura 1. Angioma retroorbitario calcificado (tomado de [17]).

Hamann-Todd del Museo de Historia Natural de Cleveland [10]. Otros autores presentan un interesante trabajo sobre posibles lesiones en espóndilos cervicales atribuidos a aneurismas o a *kinkings* de arterias vertebrales en un esqueleto medieval de Inglaterra, y otro de Japón del año 400 de nuestra era [11].

Síndrome del opérculo torácico superior

En PP vemos lesiones, alteraciones y signos, pero no sabemos si éstos dieron lugar a la aparición de un cuadro clínico. Hecha esta salvedad, cabe citar un caso de un esqueleto antiguo de nuestro país [12], y otro de una mujer inglesa de Saint George [13].

Angiodisplasias y tumores vasculares

Incluyo ambas entidades en un único apartado por la dificultad que entraña en ocasiones su diagnóstico diferencial, y más en este tipo de piezas. Esta patología tiene registros muy antiguos, en épocas remotas anteriores a la existencia humana. Tal es el caso del angioma vertebral del dinosaurio de Wyoming [14], o de otro jurásico descrito en *The Lancet* [15].

En el género humano hay diversos casos publicados. Destacaré los de nuestro país, empezando por los de Campillo: un angioma frontal en un cráneo prehistórico de la Cueva de les Calaveres [16] y el angioma vertebral del mismo yacimiento [17], el angioma intraóseo del cráneo talayótico de Algaiarens [18], el *sinus pericranii* de la Edad del Bronce de Palencia, y el aneurisma cavernoso retrocular de un cráneo visigótico de Clunia (Fig. 1). También Reverte halló un hemangioma vertebral [19], y Etxeberria otro de la época calcolítica [20].

En el extranjero la bibliografía es profusa, y como muestra citaré algunos hemangiomas de momias egipcias [21], angiomas con afectación craneal [22], y otros de calotas medievales [23].

Calcificaciones vasculares

Existe un caso espectacular de arteriopatía de Möckenberg asociada a un esqueleto de la Inglaterra medieval [24]. Los depósitos cálcicos vasculares están bien descritos en el tratado general de Steinbock sobre calcificaciones [25].

Angiopatía diabética

Se citan diversos casos en la literatura médica, la mayoría de los cuales se basan

en secuelas de la neuropatía y en el pie de Charcot [26].

Arteriopatía obliterante

La mayor parte de referencias paleoangiológicas hacen hincapié en esta entidad y a las lesiones que produce, con buena iconografía histológica. Los primeros diagnósticos rigurosos fueron efectuados por Czermak en el último tercio del siglo XIX [27]. Posteriormente, Ruffer describió muchos casos de la enfermedad [28], Sandison aportó numerosos estudios anatomopatológicos [29] y el matrimonio Cockburn llamó la atención (Fig. 2) al colectivo de especialistas mediante una reseña de divulgación médica [30]. En los últimos tiempos, los Congresos Mundiales de Momias han proporcionado una prolija bibliografía, que muestra la gran prevalencia de esta enfermedad en la antigüedad, incluso en individuos relativamente jóvenes.

Se citan momias egipcias predinásticas afectadas, la patología aórtica del faraón Merneptha, los troncos supraórticos de Ramsés II [31], y otros casos de topografía lesional diversa, incluyendo las arterias viscerales. Una momia peruana muestra un trombo calcificado [32], y por su complejidad omito las referencias a otras momias de todo el globo.

Enfermedad vascularrenal

Las citas de esta entidad no son escasas. A modo de ejemplo, debo mencionar el caso de una momia femenina de la dinastía XXI que murió a los 50 años de edad; padecía cardiosclerosis, cardiopatía isquémica, arteriopatía obliterante de extremidades inferiores, y estenosis de renales con escler-

rosis glomerular y engrosamiento de la cápsula [33]. También el conocido caso de la momia de John Paul Jones, con estenosis de renales y fibrosis glomerular, acompañadas de hidrotórax y ascitis [34].

Traumatismos vasculares

Se han descrito multitud de casos, y puedo recordar aquí el de un individuo con afectación craneal que implicaba el seno longitudinal superior [35]; otro de gran antigüedad en el cráneo del ancestro de Broken Hill, que comportó lesión de la arteria meníngea media [36], entre otros. En algunos casos se han deducido lesiones vasculares sin afectación ósea, como el caso de la mujer medieval de Manresa con herida de saeta en región poplíteica [37].

Necrosis avasculares de epífisis y apófisis

Se han descrito casos muy antiguos del registro paleontológico de la era secundaria sobre un *Ichthyosaurus* [38], otros en mosasauros cretácicos [39], e incluso en quelonios terciarios y cuaternarios [40]. Todos ellos corresponden a enfermedad secundaria al síndrome de descompresión.

Entre humanos se citan cuadros concomitantes a estadios infantiles de la anemia falciforme [41], y también en adultos [42]. Existe bibliografía de diversas entidades, como el Perthes-Calvé-Legg, el Kienböck, Preiser, Osgood-Schlatter, Köhler, Freiberg, etc.

Amputaciones

Las ablaciones mayores y menores del pasado pudieron deberse a enfermedades, a actos terapéuticos, a procesos punitivos, e incluso a rituales. A estos últimos

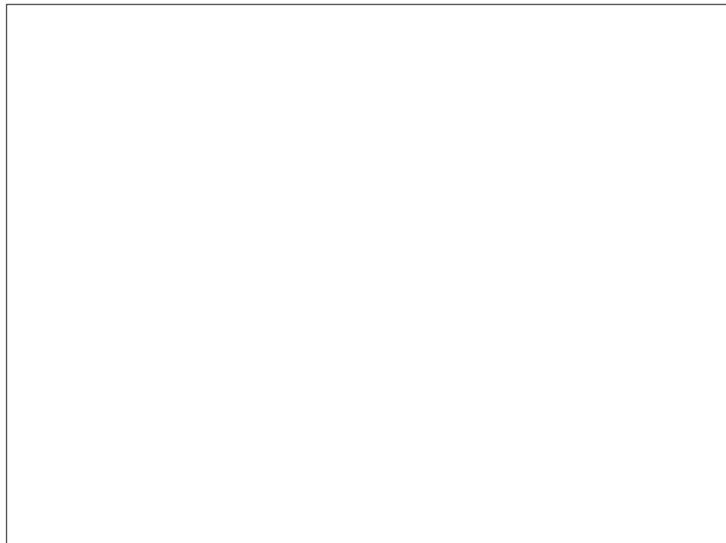


Figura 2. Ateroma (tomado de Cockburn TA, Cockburn E. Mummies, diseases and ancient cultures. Cambridge: Cambridge University Press; 1980).

se atribuyen los pictogramas de manos del arte parietal [43].

Las indicaciones de amputación fueron, entre otras, las anomalías congénitas, las fracturas, las artropatías graves, los tumores, la osteomielitis, las ulceraciones extensas, y las necrosis isquémicas [44].

Suelen ser escasas antes del s. XVIII, y a partir de entonces son frecuentes en cementerios de escenarios bélicos [45].

Insuficiencia venosa crónica

Esta enfermedad ha tenido una alta prevalencia en todas las épocas, y es mencionada ya en los papiros egipcios [46]. En la actualidad estamos intentando establecer la relación entre algunos casos de osteoporosis y periostitis infraglenoculares y la insuficiencia venosa con su cortejo lesional. En muchas ocasiones, la PP nos permite observar la evolución espontánea y natural de muchos procesos que siguen un curso insospechado en nuestro medio.

Comentarios

En general, nos hemos habituado a consultar los tratados de historia de la medicina para documentar los antecedentes de la enfermedad y del tratamiento en nuestros estudios.

Creemos que puede resultar novedoso aportar citas paleoangiológicas en nuestros libros, artículos y comunicaciones, e invitamos a hacerlo. En realidad, no haremos otra cosa que ilustrar con patología antigua lo que en aquellos momentos es objeto de nuestra dedicación e interés.

La existencia de vasculopatías en el pasado no es, en términos absolutos, ninguna aportación relevante al conocimiento de la enfermedad. Sin embargo, pueden ser materia de reflexión algunos hallazgos como la alta prevalencia de la aterosclerosis en sociedades tan antiguas como la del Egipto dinástico, en un medio que poco o nada tiene que ver con los factores de riesgo clásicos que aún aducimos. Creemos de plena validez el lema de la Paleopathology Association: *'Mortui viventes docent'*.

Bibliografía

1. Ruffer MA. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580B.C.-525A.D.). *J Pathol Bact* 1911; 15: 453-62.
2. Zimmerman MR. The paleopathology of the cardiovascular system. *J Texas Heart Institute* 1993; 20: 252-7.
3. Shaw AFB. Histological study of the mummy of Har-Mose, the singer of the Eighteenth Dynasty (circ. 1490 BC). *J Pathol Bact* 1938; 47: 115.
4. Zimmerman MR. Aleutian and Alaskan mummies. In Cockburn TA, Cockburn E, eds. *Mummies, diseases and ancient cultures*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980. p. 123-4.
5. Ascenzi A, Cockburn A, Kleiss E. Miscellaneous mummies. In Cockburn TA, Cockburn E, eds. *Mummies, diseases and ancient cultures*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980. p. 234.
6. D'Anastasio R, Caramiello S, Capasso L. Paleopathology of the mummy of Santa Rosa from Viterbo (Central Italy, XIII century AD). *J Paleopathol* 1999; 11: 43.
7. Nerlic A, Wiest I, Tübel J. Coronary arteriosclerosis in an Egyptian male mummy. *J Paleopathol* 1996; 7: 118.
8. Long AR. Cardiovascular renal disease: report of a case of 3000 years ago. *Arch Pathol* 1931; 12: 92.
9. Rinaldi I, Calcinai A, Marielva T, Fornaciari G. Aortic coarctation in an Etruscan of the 6th century BC. *J Paleopathol* 1996; 7: 126.
10. Campillo D. Paleopatologia. Els primers vestigis de la malaltia. II. Barcelona: Fundació Uriach; 1993. p. 67.
11. Waldron T, Antoine D. Tortuosity or aneurysm? The Paleopathology of some abnormalities of the vertebral artery. I. *J Osteoarchaeol* 2002; 12: 79-88.
12. Campillo D. Paleopatologia. Els primers vestigis de la malaltia. I. Barcelona: Fundació Uriach; 1993. p. 67-8.
13. Anderson T. Recovery and identification of rarely encountered bone elements and abnormal calcifications. *J Paleopathol* 1996; 8: 111-8.
14. Moodie RL. Paleopathology: and introduction to the study of ancient evidences of disease. Urbana, Illinois: University of Illinois Press; 1923. p. 567.
15. Rothschild BM, Larry DM. Paleopathology: disease in the fossil record. *Lancet* 1998; 351: 1862.
16. Campillo D. Paleopatología del cráneo en Cataluña, Valencia y Baleares. Barcelona: Montblanc-Martín; 1977. p. 164-70.
17. Campillo D. Introducción a la paleopatología. Barcelona: Bellaterra Arqueología; 2001. p. 256-69.
18. Campillo D. Paleopatología. Els primers vestigis de la malaltia. I. Barcelona: Fundació Uriach; 1993. p. 97.
19. Reverte JM. Hemangioma of *corpus vertebrae*. *Homo*, 1986; 37: 95-9.
20. Etxeberria F. Restos humanos de época calcolítica procedentes de la cueva sepulcral de Urtao II (Oñati, Guipúzcoa). *Munibe (Antropol.-Arkeologia)*, 1989; 41: 67.
21. Steinbock RT. Paleopathological diagnosis and interpretation. Bone diseases in ancient human populations. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1976. p. 352-3.

22. Thillaud P. Étude paléopathologique et médico-historique d'une pièce anatomique du XVII^e siècle. Caen: III European Meeting of Paleopathology Association; 1980. p. 99-107.
23. Kornafel D, Kwiatkowska B. A medieval skull with a neoplastic lesion found in Wrocław, Poland. *J Paleopathol* 2000; 12: 29-35.
24. Rogers JM. Two example of erosive arthropathy in skeletal material. *Paleopathol Newsletter* 1981; 35: 7.
25. Steinbock RT. Studies in ancient calcified soft tissues and organic concretions. I. A review of structures, diseases, and conditions. *J Paleopathol* 1990; 3: 35-8.
26. Jaffe HL. Metabolic, degenerative, and inflammatory diseases of bones and joints. Philadelphia: Lea and Febiger; 1972. p. 86-90.
27. Czermak J. Beschreibung und mikroskopische Untersuchung zweier ägyptischer Mumien. *S B Akad Wiss* 1852; 9: 427.
28. Ruffer MA. Remarks on the histology and pathological anatomy of Egyptian mummies. *Cairo Sci J* 1910; 4: 1-5.
29. Sandison AT. Degenerative vascular disease. In Brothwell D, Sandison AT, eds. *Diseases in Antiquity*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1967. p. 474- 88.
30. Cockburn TA, Cockburn E. Autopsies in mummies. *N Engl J Med* 1981; 305: 1534.
31. Smith GE. *The Royal Mummies*. Caire: Imprimerie de l'Institut Française d'Archéologie Orientale; 1912. p. 59-70.
32. Williams HU. Gross and microscopic anatomy of two Peruvian mummies. *Arch Pathol* 1927; 4: 26.
33. Long AR. Cardiovascular renal disease: report of a case of 3000 years ago. *Arch Pathol* 1931; 12: 92.
34. Porter H. The recovery of the body of John Paul Jones. *Century Magazine* 1905; 70: 927.
35. Waldron T. A Note on a mummy from Theban tombs 253, 254 and 294. *J Paleopathol* 1990; 3: 89-94.
36. Campillo D. *La enfermedad en la prehistoria*. Barcelona: Salvat; 1983. p. 54- 5.
37. Guerrero LA. Anàlisi paleopatològica d'un esquelet medieval de la Seu de Manresa amb ferida de sageta. *Gimbernat* 1993; XIX: 123-31.
38. Motani R, Rothschild BM, Wahl W Jr. Large eyeballs in diving ichthyosaurus. *Nature* 1999; 402: 747.
39. Rothschild BM, Martin LD. Avascular necrosis: occurrence in diving Cretaceous mosasaurs. *Science* 1987; 236: 75-7.
40. Rothschild BM. Descompression syndrome in fossil marine turtles. *Ann Carnegie Museum* 1987; 56-15: 253-8.
41. Hershkovitz I, Rothschild BM, Wish-Baratz S. Recognition of sickle cell anemia in skeletal remains of children. *Am J Phys Anthropol* 1997; 104: 213-26.
42. Rothschild BM, Sebes JI, Hershkovitz I. Microfoci of a vascular necrosis in sickle cell anemia: pathophysiology of the dot dash pattern. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 663-6.
43. Tardos R. Problèmes posés par les mains mutilées de la grotte de Gargas. In *Archéologie et Médecine. VII Rencontres Internationales d'Archéologie et d'Histoire*. Antibes: Éditions APDCA; 1987. p. 211-8.
44. Waldron T. *Shadows in the soil. Human bones and Archaeology*. Gloucestershire: Tempus; 2001. p. 111-3.
45. Horáková L, Vargová L. Bone remains from a common grave pit from the battle of Austerlitz (Anthropology and Paleopathology). *J Paleopathol* 1999; 11: 5-13.
46. Brothwell D, Sandison AT. *Diseases in Antiquity*. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1967. p. 477.

FLORILEGIO DE PALEOPATOLOGÍA VASCULAR: PALEOANGIOLOGÍA

Resumen. *El conocimiento de la angiología es complejo y, cuando pretendemos profundizar en el pasado, es preciso recurrir a los aspectos documentados en los tratados de historia de la medicina. La paleopatología es una ciencia que puede demostrar la existencia de enfermedades en la antigüedad y retroceder en el tiempo más allá del testimonio escrito, incluso hasta el origen de la vida, y en todo caso, del hombre. Definimos la paleoangiología como el estudio*

ANTOLOGIA DA PALEOPATOLOGIA VASCULAR: PALEOANGIOLOGIA

Resumo. *O conhecimento da angiologia é complexo, e quando tentamos aprofundar o passado, necessitamos de recorrer às fontes documentadas nos tratados de história da medicina. A paleopatologia constitui uma ciência capaz de documentar a existência de doenças na antiguidade e de aprofundar mais além das evidências escritas, inclusive até às origens da vida e, certamente, do homem. Definimos a paleoangiologia como o estudo das*

de las vasculopatías sobre restos humanos antiguos, momificados o esqueléticos. El análisis de estos restos durante los últimos 150 años ha generado un amplio registro de lesiones relacionadas con el aparato circulatorio y permite observar los lejanos arcanos de la mayor parte de la patología angiológica que hoy diagnosticamos y tratamos. La patología vascular evoluciona con el propio género humano, y es éste el medio en el cual la enfermedad aparece, se desarrolla y produce sus efectos lesivos o deletéreos. Sorprende el hallazgo de algunas de estas enfermedades, en especial de la arteriosclerosis, con una prevalencia inesperada en sociedades cuyos factores de riesgo no se corresponden con los de la actualidad; ello puede generar reflexión e incluso debate. En cualquier caso, este artículo pretende llamar la atención sobre un aspecto apenas conocido de la angiología antigua, que ayuda a contextualizar nuestro trabajo en un marco científico y erudito. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 492-9]

Palabras clave. Cardiopatías en el pasado. Lesiones vasculares esqueléticas. Lesiones vasculares osteolíticas. Momias y arteriopatías. Patología vascular fósil. Vasculopatías en la antigüedad.

vasculopatias em restos mumificados ou esqueletos de ancestrais humanos. A análise destes restos durante os últimos 150 anos gerou um extenso registo de lesões relativas ao aparelho circulatório e permitiu-nos observar os mais remotos segredos da maioria das patologias angiológicas que diagnosticamos e tratamos hoje em dia. A patologia vascular evolui com a raça humana, e é neste contexto em que a doença permanece, desenvolve e causa os seus efeitos danificadores e prejudiciais. Os achados referentes a algumas destas doenças são surpreendentes, especialmente a arteriosclerose, com uma inesperada prevalência em sociedades cujos factores de risco não correspondem aos actuais: isto deveria conduzir à reflexão e ao debate. De qualquer forma, o objectivo deste artigo é chamar a atenção a aspectos menos conhecidos da antiga angiologia, que nos ajudarão a situar o nosso trabalho dentro de um contexto científico e erudito. [ANGIOLOGÍA 2002; 54: 492-9]

Palavras chave. Cardiopatias no passado. Lesões vasculares esqueléticas. Lesões vasculares osteolíticas. Múmias e arteriopatias. Patologia vascular fósil. Vasculopatias na antigüidade.