

Etiopatogenia de la aterosclerosis: de la importancia de la genética a la utilidad de la proteómica

A. López-Farré, P.J. Mateos-Cáceres, C. Macaya

Introducción

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogenia de la aterosclerosis y de sus complicaciones, hasta el punto de considerarse hoy en día una auténtica 'enfermedad inflamatoria' [1,2]. Múltiples estudios han demostrado que la aterosclerosis es una enfermedad crónica [3], en la que están implicadas de forma muy directa células inflamatorias (células T, monocitos y macrófagos), proteínas inflamatorias (citocinas, quimiocinas) y la respuesta inflamatoria de las células vasculares (moléculas de adhesión liberadas por células endoteliales, etc.) [4,5].

Las citocinas liberadas por las células inflamatorias activadas tienen el potencial de activar el endotelio y transformar sus propiedades antiadhesivas y anticoagulantes en propiedades adhesivas y procoagulantes, desempeñando así un papel importante en el desarrollo de los procesos trombóticos. La rotura de la placa de ateroma promueve la liberación de diferentes factores proinflamatorios, como son la in-

terleucina-6 (IL-6), la interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α); por las células endoteliales y leucocitos activados localmente estimula la producción de reactantes de fase aguda en el ámbito sistémico, como la proteína C reactiva (PCR), lo que convierte a la reacción inflamatoria de local a sistémica

La PCR es un marcador inflamatorio producido por el hígado y las células musculares lisas, que aumenta rápidamente su concentración sistémica ante una situación inflamatoria (Fig. 1). En este sentido, Gaspardone et al observaron un rápido aumento en los niveles de PCR tras la implantación de un *stent* en pacientes con angina estable, enfermedad de un vaso y niveles basales de PCR normales. Además, descubrieron cómo el riesgo de sufrir un evento coronario en el seguimiento a un año aumentaba de forma significativa en aquellos pacientes que tenían elevación persistente de PCR durante un período de 72 horas o más tras el procedimiento [6]. L'Allier et al también han observado que, después de una angioplastia, la elevación de otros marcadores inflamatorios, como el ligando de CD40 (CD40L), un mes después del procedimiento, es capaz de predecir el riesgo de sufrir un proceso de reestenosis [7], lo que refuerza la importancia del proceso inflamatorio en la evolución del paciente.

Sin embargo, todavía hoy no se conocen bien los mecanismos desencadenantes de la inflamación asociada a la patología trombótica. Es interesante recor-

Aceptado tras revisión externa: 16.03.07.

Unidad de Investigación Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Antonio López Farré. Unidad de Investigación Cardiovascular. Servicio de Cardiología. Instituto Cardiovascular. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid. E-mail: lcarimv.hcsc@salud.madrid.org

Agradecimientos. A Begoña Larrea, por su labor editorial del manuscrito.

© 2007, ANGIOLOGÍA

dar, en primer lugar, que al romperse la placa de ateroma, en el lugar de formación del trombo, no sólo hay plaquetas, sino que estudios histológicos han demostrado la presencia de células inflamatorias como linfocitos y monocitos. Parece claro que los linfocitos y monocitos tienen una relación directa con la reacción inflamatoria, pero es menos conocido si las plaquetas tienen también una implicación directa en el proceso de la reacción inflamatoria, además del trombótico.



Figura 1. La inflamación que ocurre en la pared vascular localmente se transmite en el ámbito sistémico a través de factores proinflamatorios como la proteína C reactiva, que se genera en el hígado.

Plaquetas e inflamación

La plaqueta es una célula compleja y todavía no muy bien conocida. Hasta hace no muchos años se consideraba que la plaqueta era una célula que generaba algunos factores potenciadores de su propia activación, como la histamina, el difosfato de adenosina (ADP), el tromboxano A₂ o el ácido araquidónico, o bien almacenaba en su interior factores relacionados con el crecimiento celular, como es el factor de crecimiento derivado de las plaquetas [8,9]. No obstante, la plaqueta contiene también factores relacionados directamente con la inflamación, como son las interleucinas, la quimocina RANTES (*regulated upon activated normal T expressed and secreted*), la gelatinasa B (MMP-9) o el CD40L [10]. Por lo tanto, la plaqueta se podría considerar una célula que potencialmente tiene una actividad proinflamatoria propia, por contener agentes en su interior relacionados con la actividad inflamatoria.

Cuando las plaquetas se activan, el fenómeno común que ocurre en dicho proceso, sea cual fuere su agente inductor, es la activación del receptor del fibrinógeno, la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Como resultado de la activación de las plaquetas, se unen moléculas de fibrinógeno diméricas a los re-

ceptores GPIIb/IIIa activados de la superficie plaquetaria; de esta forma, se unen entre sí dos plaquetas, que después interaccionarán con más plaquetas por medio de un efecto de ‘bola de nieve’, produciéndose un agregado plaquetario.

Nuestro grupo demostró recientemente que la administración de tirofiban, un inhibidor específico de los receptores GPIIb/IIIa, reduce la respuesta inflamatoria en miocardio y células mononucleadas de cobaya en un modelo de daño miocárdico semejante a la angina inestable [11]. Una observación interesante de este estudio fue que el tirofiban redujo la traslocación al núcleo de un factor de transcripción –moléculas que estimulan la expresión de genes–; en concreto, el Sp-1, que está implicado en la estimulación, entre otros, de los genes asociados al proceso inflamatorio. En este sentido, Gawaz et al también demostraron que las plaquetas activadas favorecen la expresión de moléculas de adhesión relacionadas con la respuesta inflamatoria en células endoteliales en cultivo, activando la traslocación al núcleo de la célula endotelial del factor de transcripción NF-κB, otro factor asociado a la estimulación de genes asociados a la respuesta inflamatoria [12].

La pregunta que entonces surge es: ¿cualquier tratamiento antiplaquetario puede producir una reducción en la respuesta inflamatoria? Probablemente, sí. Esto se debe a que también en estudios de nuestro grupo se ha observado que el clopidogrel, fármaco que inhibe un tipo de receptor del ADP en las plaquetas, el receptor P2Y [12], reduce la respuesta inflamatoria en la arteria coronaria de conejos [13]. Además, los pacientes que toman habitualmente aspirina, cuando sufren un síndrome coronario agudo, tienen niveles circulantes de factores proinflamatorios menores que los observados en pacientes que no toman dicho fármaco de forma habitual [14]. Con relación a esto, una observación clínica interesante es que los pacientes que toman frecuentemente aspirina, cuando sufren un síndrome coronario agudo, es más probable que tengan una angina inestable que un infarto agudo de miocardio. Esto apoyaría la hipótesis de que una menor respuesta inflamatoria se asociaría con una manifestación clínica de menor gravedad. Otro dato importante que apoyaría la implicación directa en el proceso inflamatorio es la observación que demuestra que si se logra una inhibición mayor o igual al 80% de la actividad plaquetaria, se reducen los niveles circulantes de CD40L; pero, sin embargo, si la inhibición de las plaquetas es sólo parcial, en torno al 20-50%, lo que se consigue es el efecto opuesto, una potenciación de la formación de estos marcadores proinflamatorios; ello apoyaría la idea de que la plaqueta participa de forma directa en el proceso inflamatorio [15].

Es importante también conocer que, aunque los tratamientos antiplaquetarios están actualmente estandarizados, no todos los pacientes responden de la misma manera, ni en ellos se consigue igual grado de inhibición de la actividad plaquetaria. Como ejemplo, existen datos que demuestran que la eficacia de los inhibidores GPIIb/IIIa para reducir la respuesta inflamatoria puede depender del tipo de polimorfismo genético del paciente, por los genes que expresan los diferentes factores proinflamatorios [16].

Por ello, poco a poco ha comenzado el interés por la posible relación entre la carga genética individual y la susceptibilidad para sufrir una determinada enfermedad o incluso una diferente respuesta ante un mismo tratamiento farmacológico.

Genética de la enfermedad vascular

En los años noventa comenzó el interés por la posible implicación de los factores genéticos en el desarrollo de diversas patologías. De hecho, se llevaron a cabo complejos estudios familiares con el fin de identificar posibles regiones en el genoma relacionadas con la patogenia de la enfermedad vascular.

En el campo de las enfermedades de origen vascular, cada vez son más los estudios genéticos que buscan la asociación entre la genética y el desarrollo de problemas de origen vascular. Es importante recordar que nuestros genes están contenidos en el ADN de los cromosomas y que en el hombre existen 23 pares de cromosomas. Una vez que el gen se expresa, dará lugar a un ARN mensajero, que se traducirá en proteína.

En este sentido, y a modo de ejemplo, se ha observado una clara asociación entre diversos polimorfismos de los receptores del factor transformante- β del crecimiento (TGF- β) y la posibilidad de sufrir una disección o rotura aórtica [17]. Sin embargo, todavía son escasos los estudios genéticos que analizan la incidencia de determinados polimorfismos genéticos sobre la función de grandes arterias o vasos. En esta misma dirección, distintos autores han descrito cómo la presencia de diferentes polimorfismos en los genes que codifican los distintos componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona están implicados en las variaciones del grosor de las arterias, como la femoral o la carótida, asociándolos con alteraciones funcionales [18]. Se ha descrito también cómo este tipo de polimorfismos puede contribuir al posterior desarrollo e incidencia de la hiper-

tensión arterial [19]. En esta misma línea de trabajo, se han realizado estudios poblacionales en los que se ha observado una asociación entre el riesgo de sufrir enfermedades macrovasculares y variaciones en el gen que codifica la expresión de la enzima glutatión peroxidasa-1 [20]. Estos estudios han demostrado cómo polimorfismos en este gen están asociados con el aumento del grosor de la carótida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Desde el punto de vista de las patologías vasculares y la genética, donde más comienza a utilizarse esta tecnología es en el síndrome de Marfan, un síndrome genético que implica al sistema cardiovascular, ocular y esquelético. La complicación del síndrome de Marfan es un progresivo aumento o extensión de la pared de la aorta torácica ascendente, lo que terminaría en una disección aguda de la aorta y la formación del aneurisma. Estudios recientes han comenzado a asociar genes que pueden predisponer a individuos al aneurisma aórtico y a la disección [21]. Se han identificado algunos *locus* (secuencia de nucleótidos en el ADN) que se asocian de forma autosómica dominante a la incidencia de la patología [22]. También, actualmente se considera que al menos un 15% de pacientes con aneurismas aórticos tienen antecedentes familiares de haber sufrido estas patologías. Además de diferentes *locus* asociados a la incidencia del síndrome de Marfan, también se han identificado algunos genes como posibles candidatos a involucrarse en su génesis. Uno de los genes estudiados es el gen que codificó la expresión de fibrilina-1 [23]. Datos objetivados en animales de experimentación han sugerido que un déficit en el contenido de fibrilina-1 en los mioblastos produce un aumento de la activación del TGF- β , lo que induce alteraciones estructurales en diferentes tejidos, incluida la aorta [23].

No obstante, aunque es clara la importancia que tiene la genética en la patología vascular, no puede explicar por sí sola la incidencia de la enfermedad. De hecho, el que se identifique un gen en un pacien-

te no significa que ese gen se exprese y forme proteínas en él. Sin embargo, si una proteína se expresa, ésta tiene una función en el órgano o en el tejido en donde se haya expresado.

Proteínas, proteómica y enfermedad vascular

La genómica y, por tanto, los genes se consideran estáticos, ya que el contenido genético no varía con el tiempo en un sujeto. Sin embargo, las proteínas son dinámicas, ya que una vez expresadas pueden ser modificadas en su funcionalidad por factores ambientales o farmacológicos. Todos estos cambios llevan consigo modificaciones estructurales de las proteínas, que en definitiva pueden afectar a su función [24,25].

La proteómica o técnica de electroforesis bidimensional (2DE) es uno de los métodos de separación proteica más potente y útil que existen hoy en día. Es una tecnología relativamente reciente, que comenzó a emplearse a finales de los años setenta únicamente como herramienta analítica para la separación y caracterización proteica [26]. El término 'proteómica' se acuñó en 1995 para describir la caracterización del conjunto de todas las proteínas presentes en una célula, fluido o tejido, en un momento dado [27,28]. Esta tecnología ha ido evolucionando a lo largo de los años, convirtiéndose poco a poco en una herramienta útil que va a dar respuesta a muchos de los interrogantes que surgen constantemente tanto en investigación básica como clínica. Se desarrolló considerablemente durante los años noventa coincidiendo con el comienzo de la era de la espectrometría de masas, técnica de apoyo fundamental para el estudio proteómico. La proteómica ofrece una gran ventaja con respecto a las técnicas convencionales para determinar biomarcadores proteicos, ya que permite la identificación del conjunto de todas las proteínas presentes en una muestra (proteoma) en un único paso metodológico o experimen-



Figura 2. La proteómica se basa en la separación de proteínas en geles bidimensionales (separación por punto isoeléctrico y peso molecular). La proteómica nos permite también identificar isoformas de una proteína (aparecen en el gel formando una especie de rosario de puntos). Una vez desarrollados los geles, las diferentes proteínas se pueden identificar mediante bases de datos de libre acceso en Internet y por espectrometría de masas. La espectrometría de masas rompe las proteínas en péptidos y el espectro peptídico puede buscarse su homología también en grandes bases de datos, disponibles en Internet, para identificar la proteína en cuestión.

tal. Además, también detecta la existencia de distintas isoformas de una misma proteína y analiza las posibles variaciones en su expresión, algo que, hasta el momento, con el resto de técnicas convencionales empleadas para el análisis e identificación de proteínas era imposible (Fig. 2).

La proteómica intenta llegar a comprender mejor los mecanismos metabólicos, vías de señalización y regulación implicados en la biología celular que puedan ayudar a entender los mecanismos por los que se desarrolla cualquier enfermedad y predecir, en cierto modo, cómo su función puede variar por la utilización tanto de fármacos como de manipulaciones genéticas (Fig. 3). En definitiva, se trata de una técnica cuyos objetivos podrían ser identificar nuevos marcadores diagnósticos y pronósticos, así como reconocer marcadores de respuesta farmacológica que nos señalen cuál va a ser la respuesta del paciente ante un tratamiento determinado (Fig. 3).

En el área de la patología vascular se está comenzando a emplear la proteómica. La mayor parte de los estudios proteómicos realizados hasta ahora se han centrado fundamentalmente en el estudio de patologías como el cáncer o enfermedades autoinmunes, donde se han llevado a cabo los primeros intentos para aplicar la proteómica con propósitos tanto diagnósti-

cos como pronósticos. Casi no hay trabajos empleando la proteómica en el área de las patologías vasculares, y la mayor parte de los estudios existentes son meramente descriptivos, que han permitido la creación de bases de datos que en un futuro ayudarán a caracterizar los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de estas enfermedades. Desde el punto de vista general de la enfermedad cardiovascular, nuestro grupo publicó recientemente un trabajo donde demostró cómo la expresión de diferentes isoformas de la apoli-

poproteína A₁ (Apo-A1) está reducida en el plasma de pacientes con infarto agudo de miocardio respecto a pacientes con angina inestable, mostrando una posible asociación de la diferente expresión de las isoformas de esta proteína con la manifestación clínica del síndrome coronario agudo [29].

Experimentalmente se han venido desarrollando estudios para descubrir el proteoma de elementos celulares, como la plaqueta. Otros investigadores intentan buscar cambios que ocurren en las vías de señalización celular ante diferentes situaciones. Como ejemplo, Molero et al han identificado recientemente toda una serie de cambios en la expresión proteica inducida por estrógenos en células de músculo liso vascular, que confirman que los estrógenos pueden modular un amplio intervalo de vías de señalización en este tipo de células [30].

Farmacoproteómica y farmacogenómica

Como hemos comentado anteriormente, existe una elevada variabilidad de respuesta ante un mismo tratamiento en función del genoma de cada individuo y, en consecuencia, del proteoma. Tanto la proteómica como la genómica, sin duda alguna, constituyen dos

herramientas tecnológicas de elección para el estudio tanto del modo de acción farmacológica, como para estudios de toxicidad y respuesta farmacológica. El estudio de la respuesta farmacológica asociada a los genes y a las proteínas que expresa un individuo se ha llamado farmacogenética y farmacoproteómica.

Algunos de los trabajos realizados hasta el momento sobre farmacogenética y farmacoproteómica se han centrado fundamentalmente en el estudio de fármacos antihipertensivos [31], en la búsqueda de nuevos antígenos cancerígenos [32] y fármacos hipolipemiantes. En este campo, un análisis reciente del proteoma plasmático de pacientes con hipercolesterolemia moderada, antes y después de tratamiento hipolipemiante, ha demostrado cómo este tratamiento reduce la expresión de la isoforma 1 del fibrinógeno gamma y aumenta la expresión de la isoforma 2 de la haptoglobina y la apolipoproteína-AIV [33]. Muchos de estos cambios en la expresión de proteínas circulantes fueron independientes del efecto hipolipemiante del fármaco, lo que apoya la existencia de efectos pleiotrópicos de este tipo de fármacos y probablemente a través de la proteómica se pueda deducir la



Figura 3. Utilidad de la proteómica en biomedicina.

existencia de este tipo de mecanismos no estrictamente dependientes de su efecto clase.

En resumen, la ciencia avanza y con ella, o mejor dicho, por delante de ella, es necesario que avancen las herramientas tecnológicas que nos permitan profundizar más en el conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la génesis de las patologías vasculares, y que nos ayuden a predecir la evolución del paciente y también a elegir el mejor tratamiento. Entre estas nuevas herramientas tecnológicas, seguro que ocupan un lugar importante la genómica, para el estudio de los genes, y la proteómica, para identificar biomarcadores proteicos.

Bibliografía

1. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1321-4.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
3. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-41.
4. Emeson EE, Robertson AL Jr. T lymphocytes in aortic and coronary intimas: their potential role in atherogenesis. *Am J Pathol* 1988; 130: 369-76.
5. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 131-8.
6. Gaspardone A, Versaci F. Coronary stenting and inflammation. *Am J Cardiol* 2005; 96: 65-70.
7. L'Allier PL, Tardif JC, Gregoire J, Joyal M, Lesperance J, Fortier A, et al. Sustained elevation of serum CD40 ligand levels one month after coronary angioplasty predicts angiographic restenosis. *Can J Cardiol* 2005; 21: 495-500.

8. Pepper DS. Macromolecules released from platelet storage organelles. *Thromb Haemost* 1980; 42: 1667.
9. Ashby B, Daniel J, Smith B. Mechanisms of platelet activation and inhibition. *Hematol Oncol Clin N Am* 1990; 4: 1-25.
10. Tan KT, Watson SP, Lip GY. The endothelium and platelets in cardiovascular disease: potential targets for therapeutic intervention. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004; 2: 169-78.
11. Molero L, Farré J, García-Méndez A, Jiménez Mateos-Cáceres P, Carrasco-Martín C, Millas I, et al. Endothelin-1 induced proinflammatory markers in the myocardium and leukocytes of guinea-pigs: role of glycoprotein IIb/IIIa receptors. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 109-18.
12. Gawaz M, Page S, Massberg S, Nothdurfter C, Weber M, Fisher C, et al. Transient platelet interaction induces MCP-1 production by endothelial cells via I kappa B kinase complex activation. *Thromb Haemost* 2002; 88: 307-14.
13. Molero L, López-Farré A, Mateos-Cáceres PJ, Fernández-Sánchez R, Luisa-Maestro M, Silva J, et al. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery. *Br J Pharmacol* 2005; 146: 419-24.
14. Mateos-Cáceres PJ, García-Méndez A, Farré J, Sánchez de Miguel L, Gómez J, De Andrés R, et al. Prior aspirin use in unstable angina patients with modified plasma inflammatory markers and endothelial nitric oxide synthase in neutrophils. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 895-900.
15. Nannizzi-Alaimo L, Alves VL, Phillips DR. Inhibitory effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists and aspirin on the release of soluble CD40 ligand during platelet stimulation. *Circulation* 2003; 107: 1123-8.
16. Weber AA, Meila D, Jacobs C, Weber S, Kelm M, Strauer BE, et al. Low incidence of paradoxical platelet activation by glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Res* 2002; 106: 25-9.
17. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 2006; 355: 788-98.
18. Balkestein EJ, Staessen JA, Wang JG, Van der Heijden-Spek JJ, Van Bortel LM, Barlassina C, et al. Carotid and femoral artery stiffness in relation to three candidate genes in a white population. *Hypertension* 2001; 38: 1190-7.
19. Staessen JA, Wang JG, Brand E, Barlassina C, Birkenhager WH, Herrmann SM, et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J Hypertension* 2001; 19: 1349-58.
20. Hamanishi T, Furuta H, Kato H, Doi A, Tamai M, Shimomura H, et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2004; 53: 2455-60.
21. Wassef M, Upchurch GR, Kuivaniemi H, Thompson RW. Challenges and opportunities in abdominal aortic aneurysm research. *J Vasc Surg* 2007; 45: 192-8.
22. Guo D, Hasham S, Kuang SQ, Vaughan CJ, Boerwinkle E, Chen H, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14. *Circulation* 2001; 103: 2461-8.
23. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, et al. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 407-11.
24. Anderson L, Seilhamer J. A comparison of selected mRNA and protein abundances in human liver. *Electrophoresis* 1997; 18: 533-7.
25. Gygi SP, Rochon Y, Franz A, Aebersold R. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 1720-30.
26. Celis JE, Bravo R. Two-dimensional gel electrophoresis of proteins. In Celis JE, Bravo R, eds. Orlando: Academic Press; 1984. p. 478.
27. Wasinger VC, Cordwell SJ, Cerpa-Poljak A, Yan JX, Gooley AA, Wilkins MR, et al. Progress with gene-product mapping of the Mollicutes: *Mycoplasma genitalium*. *Electrophoresis* 1995; 16: 1090-4.
28. Anderson NG, Anderson NL. Twenty years of two-dimensional electrophoresis: past, present and future. *Electrophoresis* 1996; 17: 443-53.
29. Mateos-Cáceres PJ, García-Méndez A, López-Farré A, Macaya C, Núñez A, Gómez J, et al. Proteomic analysis of plasma from patients during an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1578-83.
30. Molero L, García-Méndez A, Alonso-Ortiz S, Carrasco C, Macaya C, López-Farré A. Proteomic approach to identify changes in protein expression modified by 17β-oestradiol in bovine vascular smooth muscle cells. *Clin Sci* 2005; 109: 457-63.
31. Marteau JB, Zaiou M, Siest G, Visvikis-Siest S. Genetic determinants of blood pressure regulation. *J Hypertens* 2005; 23: 2127-43.
32. Stebbing J, Srivastava P. Heat shock protein-receptor-based pharmacogenomics: the search for new cancer antigens. *Pharmacogenomics* 2007; 8: 117-20.
33. Alonso-Ortiz S, Moreno L, Macaya C, Rico L, Mateos-Cáceres PJ, Sacristán D, et al. Proteomic study of plasma from moderate hypercholesterolemic patients. *J Proteome Res* 2006; 5: 2301-8.

Relación del tamaño del aneurisma de aorta abdominal asintomático con los niveles plasmáticos de proteína C reactiva

J. de Haro-Miralles, F.J. Medina-Maldonado, E. Martínez-Aguilar,
A. Flórez-González, C. Varela-Casariego, F. Acín

RELACIÓN DEL TAMAÑO DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL ASINTOMÁTICO CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA

Resumen. Introducción. La proteína C reactiva (PCR) es un factor de riesgo independiente conocido para el desarrollo de enfermedad cardiovascular; dentro de la teoría etiopatogénica inflamatoria sistémica crónica. Planteamos la hipótesis de un origen etiopatogénico común también para la enfermedad aneurismática. Objetivo. Determinar la posible asociación entre los niveles séricos de PCR y el diámetro máximo aneurismático en pacientes con aneurisma de aorta abdominal (AAA) asintomáticos. Pacientes y métodos. Se determinan los niveles plasmáticos de PCR mediante técnica ultrasensible (hsPCR) y el tamaño aneurismático medido por tomografía computarizada en los 67 pacientes con AAA asintomático que siguen revisión en nuestras consultas externas. Resultados. La mediana (cuartiles) de hsPCR es 4,11 (intervalo: 2,45-5,98) mg/L. El diámetro aórtico va en aumento en los cuatro grupos de pacientes que se realizan según los cuartiles de hsPCR (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm y 65 ± 5 mm; $p < 0,03$). Esta asociación persiste tras corrección por factores de riesgo. La hsPCR presenta una correlación significativa con el tamaño aneurismático ($r = 0,71$; $p < 0,02$). Conclusiones. La asociación estadística de los niveles de hsPCR con el diámetro máximo en los AAA asintomáticos clasificados como degenerativos, apoya la posibilidad de puntos etiopatogénicos comunes con la enfermedad aterosclerótica oclusiva, sobre la base de una respuesta inflamatoria sistémica. Esto podría sugerir que los niveles séricos de hsPCR podrían servir como marcadores de la enfermedad aneurismática. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 111-20]

Palabras clave. Aneurisma. Aorta. Inflamación. Proteína C reactiva.

Introducción

La forma degenerativa del aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una enfermedad crónica de la capa media de la aorta caracterizada por una dilatación debida a la degradación de los componentes de la matriz extracelular y un adelgazamiento de la media [1]. Los procesos inflamatorios parecen desempeñar

un papel importante en la formación de este tipo de aneurismas, como demuestran los hallazgos de infiltrados celulares extensos de células inflamatorias que encontramos en muestras histológicas de la media y adventicia en paredes aórticas aneurismáticas del tipo macroscópico degenerativo [2]. En la misma línea de estos hallazgos, podemos encontrar una expresión incrementada de citocinas proinflamatorias en los tejidos aneurismáticos [3,4] y de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias en pacientes con AAA [5,6]. La concentración sérica de diversas citocinas se asocia con el diámetro del aneurisma (interleucina-8) [5], la sintomatología del AAA (factor de necrosis tumoral- α) [5] y la velocidad de expansión del AAA (interferón- γ) [6].

Aceptado tras revisión externa: 05.01.07.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Joaquín de Haro Miralles. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. Toledo, km 12,5. E-28905 Getafe (Madrid). E-mail: deharojoaquin@yahoo.es

© 2007, ANGIOLOGÍA

La proteína C reactiva (PCR) ha emergido recientemente como un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis y las complicaciones derivadas de ésta, tanto en individuos aparentemente sanos como en pacientes con enfermedad cardiovascular [7-9]. Powell et al encontraron hace ya casi dos décadas que, entre los pacientes que se sometían a reconstrucción aórtica electiva, los niveles plasmáticos de PCR se encontraban elevados en los pacientes con AAA frente a aquellos con enfermedad obstructiva [10]. Aunque, con posterioridad, se han comunicado elevaciones séricas de PCR en pacientes con AAA sintomático o roto, a aquella temprana observación de niveles elevados en pacientes con AAA asintomático no se ha dotado con una posible significación en la etiopatogenia de la enfermedad aneurismática degenerativa [11,12]. Por consiguiente, en el presente estudio los niveles séricos de PCR se han determinado con medición de alta sensibilidad en pacientes con AAA asintomático, para estudiar la asociación entre el nivel plasmático de la PCR y el diámetro del AAA en estos pacientes controlados clínicamente en nuestras consultas externas o previa a la reparación quirúrgica o endovascular del aneurisma en aquellos pacientes asintomáticos que cumplen criterios de indicación quirúrgica.

Pacientes y métodos

Se incluyen de forma prospectiva en el presente estudio pacientes asintomáticos con AAA ($n = 67$) controlados clínicamente en las consultas externas del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario de Getafe y aquellos admitidos para reparación quirúrgica o endovascular del aneurisma por presentar criterios de tamaño y tasa de crecimiento con indicación de reparación. Se excluyó a los pacientes con AAA sintomático o roto, infecciones recientes, procesos inflamatorios activos, cuadros febriles, traumatismos recientes, intervenciones

quirúrgicas en los 45 días previos y niveles séricos de PCR > 10 mg/L.

Se recogen todos los datos demográficos y de la historia clínica de cada paciente en lo referente a los factores de riesgo cardiovascular, otros antecedentes de enfermedad de interés, patología concomitante, medicación y clínica actual.

Medida del diámetro de AAA

Para determinar el diámetro máximo del aneurisma de aorta se utiliza, en todos los pacientes que entran a formar parte del estudio, la tomografía axial computarizada (TAC). Se excluyen del estudio todos aquellos pacientes que presentan en la TAC aneurismas con morfología sacular o signos tomográficos de inflamación perianeurismática.

Las mediciones se realizan por un radiólogo vascular, de forma ciega con respecto a los niveles de PCR mediante técnica ultrasensible (hsPCR) de cada paciente. Se mide sobre TAC abdominales con contraste intravenoso en su fase arterial y utilizando el programa informático de edición digital de imágenes de escáner de Siemens. Se adopta como el diámetro máximo del aneurisma de aorta la distancia más larga encontrada entre las paredes del aneurisma en los cortes transversales de la aorta, realizados estrictamente en el eje perpendicular al eje craneocaudal aórtico.

Determinación de los niveles plasmáticos de PCR

Se extraen muestras de sangre venosa periférica de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio. Las muestras se centrifugan a 1.500 rpm durante 10 minutos. El plasma se almacena a -20 °C hasta su análisis. Se determinan las concentraciones plasmáticas de PCR mediante un inmunoensayo ultrasensible automatizado (Roche Diagnostics), con una detección en el límite inferior de 0,2 mg/L y un coeficiente de variación de 4,2% en 4 mg/L y de 6,3% en 1 mg/L [13].

Además, en cada paciente se determina el perfil plasmático lipídico (consistente en el registro de los

niveles de colesterol total, triglicéridos y las lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad), la concentración plasmática de homocisteína, el nivel plasmático de creatinina y de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y un hemograma completo.

Criterios diagnósticos

Los factores de riesgo cardiovascular que se consideran son el tabaco, la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia. Se considera que un paciente es no fumador si no consume ningún cigarrillo en absoluto al día. Se considera que el paciente es exfumador si dejó de fumar al menos hace seis meses.

Un paciente se cataloga como hipertenso cuando los valores de presión arterial sistólica/diastólica son superiores a 140/90 mmHg o toma algún tipo de medicación antihipertensiva.

Se considera a un paciente con diabetes mellitus si presenta una glucemia basal superior a 120 mg/dL o se trata con antidiabéticos orales o insulina.

La hiperlipidemia se considera si la concentración plasmática de colesterol total es superior a 240 mg/dL, los niveles de triglicéridos son mayores de 200 mg/dL o el paciente toma fármacos hipolipemiantes.

La enfermedad coronaria se considera cuando se confirma en la historia clínica del paciente infarto de miocardio previo, o coronariografía o estudio isotópico positivo. La enfermedad cerebrovascular se considera cuando el paciente presenta historia de ictus isquémico previo o estenosis superior al 50% documentada por dúplex o arteriografía en, al menos, una carótida.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra necesario para detectar las posibles diferencias de los valores séricos de PCR en función del diámetro del AAA se estima en 40 pacientes. Este valor se determina sobre la base de la asunción de un error α de 0,05 y asumiendo un poder estadístico de 0,8 para nuestro diseño transversal, de acuerdo a las varianzas estimadas para cada variable

según trabajos previos en una población homóloga a ésta de nuestro estudio [12,14].

Análisis estadístico

Se utiliza el test no paramétrico de comparación de medianas para el análisis de los valores de la hsPCR, que tiene una distribución anormal. Se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal del diámetro de los AAA en nuestra población. El análisis univariante de éste se realiza con el test *t* de Student.

Se emplea un análisis multivariante para los factores de riesgo cardiovascular, marcadores plasmáticos de inflamación aguda y medicación antiinflamatoria, antiagregante, con estatinas y con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para el control de los potenciales factores de confusión entre los grupos obtenidos en cada análisis.

Se realiza un análisis de correlación con el test ρ de Spearman univariante entre las variables hsPCR y diámetro del AAA para poner de manifiesto una posible correlación lineal entre ambas variables.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (DE) en variables normalmente distribuidas o como mediana más percentil (p25, p75) en las no normalmente distribuidas. Todos los análisis se realizan con el programa informático SPSS v. 11.5 (Microsoft). La significación estadística se considera con un valor $p < 0,05$ en un análisis bilateral.

Resultados

El estudio incluye a 67 pacientes, de los cuales cuatro son mujeres (5,9%), con una edad media de $71,4 \pm 8,2$ años. Las características demográficas se muestran en la tabla I. El 75% de los pacientes de la muestra son hipertensos y un tercio sufre enfermedad pulmonar crónica. El porcentaje de diabéticos no llega al 15%.

Los percentiles 25, 50 y 75 de la hsPCR son 2,45, 4,11 y 5,98 mg/L, respectivamente. El diámetro aór-

tico aumenta en los cuatro grupos de pacientes que se realizan según los cuartiles de hsPCR (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm y 65 ± 5 mm; $p < 0,05$). Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se encuentran diferencias entre variables que potencialmente podrían actuar como factores de confusión (Tabla II). De forma gráfica podemos ver cómo estas diferencias presentan una tendencia de asociación entre las dos variables al incrementarse el diámetro aórtico en los sucesivos, de menor a mayor, cuartiles de la población según su nivel plasmático de hsPCR (Fig. 1).

Cuando dividimos a los pacientes según el diámetro aórtico en sus respectivos cuartiles (AAA < 39 mm, 39-48 mm, 48-58 mm, > 58 mm), encontramos que los valores de hsPCR plasmáticos difieren entre estos grupos (2,2, 3,8, 5,3 y 7,6 mg/L, respectivamente) (Tabla III), incrementándose el valor de la hsPCR en cada grupo con mayor tamaño aneurismático (Fig. 2). De igual forma, pues, se obtiene una tendencia de asociación positiva.

Finalmente, comprobamos que el tamaño del aneurisma se correlaciona de forma lineal con el nivel plasmático de hsPCR ($r = 0,71$; $p < 0,05$). En el análisis de regresión lineal se obtiene una ecuación: $y = 32,1 + 2,473x$ (Fig. 3).

Discusión

Está demostrada la implicación de los procesos inflamatorios crónicos en el origen etiopatogénico de la enfermedad arteriosclerótica [15]. Conocemos bien que los pacientes con enfermedad arteriosclerótica oclusiva presentan niveles moderadamente elevados de PCR en plasma y que estos niveles se asocian, a su vez, a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardio-

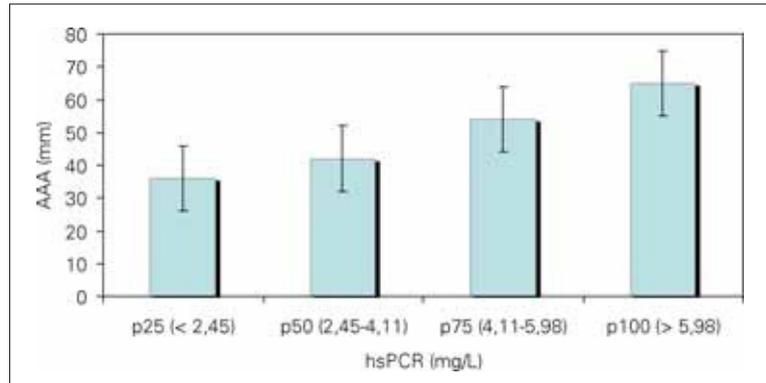


Figura 1. Tendencia lineal de relación entre los niveles de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) distribuidos en cuartiles y el diámetro del aneurisma. Las barras de error indican el intervalo de confianza de 95% sobre la mediana.

Tabla I. Características demográficas ($n = 67$).

Edad media (años)	71,4 \pm 8,2
Sexo (varones, %)	63 (94)
Hipertensión arterial (%)	47 (70)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	147 \pm 16
Tensión arterial diastólica (mmHg)	86 \pm 12
Hiperlipidemia (%)	17 (25,4)
Colesterol total (mg/dL)	211 \pm 47
Triglicéridos (mg/dL)	188 \pm 78
Diabetes mellitus (%)	8 (12)
Glucemia basal (mg/dL)	119 \pm 21
Hemoglobina glicosilada HbA1c (%)	4,9 \pm 1,4
Tabaquismo (%)	50 (74,6)
Cardiopatía isquémica (%)	16 (24)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (%)	22 (32,8)
Accidente cerebrovascular agudo (%)	10 (15)
Isquemia crónica de miembros inferiores (%)	16 (23,8)

vasculares [8,9]. Nuestro grupo demostró que la gravedad clínica con la que se presenta la enfermedad arterial periférica se asocia linealmente a estos nive-

Tabla II. Diámetro de aneurisma de aorta abdominal (AAA) en función de la proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR).

	Percentiles hsPCR (mg/L)				<i>p</i>
	p25	p50	p75	p100	
	< 2,45	2,45-4,11	4,11-5,98	> 5,98	
Diámetro AAA (mm; DE)	36 (3)	42 (4)	54 (6)	65 (5)	0,03
Edad (± DE)	72,1 ± 10	71,6 ± 9	70,5 ± 7	71,5 ± 8	0,92
Hipertensión (%)	9(53)	13 (76,4)	13 (76,4)	12 (70,5)	0,43
Hiperlipidemia (%)	5 (29,5)	6 (35)	4(23,5)	2 (12)	0,67
Diabetes (%)	2 (12)	2 (12)	2 (12)	2 (12)	0,99
Tabaquismo (%)	11 (65)	12 (70,5)	14 (82)	13 (76,4)	0,55
Isquemia crónica MMII (%)	5 (29,5)	4 (23,5)	2 (12)	5 (29,5)	0,81
Leucocitos (10 ³ /μL) (± DE)	7.923 ± 1.212	8.001 ± 2.031	8.323 ± 2.200	7.989 ± 2.511	0,94
Creatinina (mg/dL) (± DE)	1,01 ± 0,11	1,0 ± 0,12	1,05 ± 0,16	0,97 ± 0,1	0,77
Homocisteína (μmol/L) (± DE)	10,88 ± 3,1	10,88 ± 3,1	10,88 ± 3,1	12,87 ± 4,5	0,61
Enfermedad coronaria (%)	3 (17,5)	3 (17,5)	4 (23,5)	6 (35)	0,55
Enfermedad cerebrovascular (%)	0 (0)	3 (17,5)	4 (23,5)	3 (17,5)	0,23
Tratamiento					
Antiagregante (%)	7 (41)	9 (53)	7 (41)	11 (65)	0,43
Estatinas (%)	4 (23,5)	5 (29,5)	4 (23,5)	2 (12)	0,54
IECA (%)	5 (29,5)	8 (47)	9 (53)	8 (47)	0,41
Antagonista del calcio (%)	5 (29,5)	8 (47)			

DE: desviación estándar; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MMII: miembros inferiores; PCR: proteína C reactiva.

les elevados de PCR plasmáticos [7]. No obstante, existen muy pocos datos sobre el posible origen inflamatorio común de la enfermedad oclusiva con la patología aneurismática. Esto supondría que en la formación de los aneurismas clasificados como degenerativos actúan mecanismos inflamatorios crónicos sistémicos, similares a aquellos que se relacionan con la formación de placas arterioscleróticas. Hasta el momento poseemos muy poca información

en cuanto a marcadores de fase aguda de inflamación en pacientes con enfermedad aneurismática [5,6,12]. Powell et al encontraron que pacientes con AAA asintomático poseían niveles de PCR en plasma superiores a los que objetivaron en pacientes con patología oclusiva pendientes de reparación aórtica quirúrgica [10]. En su estudio obtuvieron un nivel sérico medio de PCR de 56 ± 10 mg/L en los pacientes aneurismáticos. Estas cifras tan elevadas pueden jus-

tificarse por el método no ultrasensible de determinación de la PCR del que disponían o puede sugerir que incluyeron pacientes con procesos inflamatorios agudos. Recientes estudios muestran que pacientes con AAA rotos o sintomáticos presentan niveles elevados de PCR comparados con pacientes con AAA asintomático, resultados que se pueden justificar por los procesos inflamatorios agudos que tienen lugar en el momento de la ruptura y la consiguiente cascada de eventos homeostáticos que el organismo pone en marcha para superar una agresión hemodinámica de la magnitud de la rotura de un aneurisma de aorta.

En el presente estudio se pone de manifiesto la asociación estadística de los niveles de hsPCR con el diámetro máximo en los AAA asintomáticos clasificados como degenerativos. Esta asociación apoya la posibilidad de que existan puntos etiopatogénicos comunes con la enfermedad arteriosclerótica oclusiva, cuyo origen se relaciona con una respuesta inflamatoria crónica sistémica. Esto sugiere que los niveles séricos de hsPCR podrían servir como marcadores de la enfermedad aneurismática [12]. Bohórquez et al [11] encontraron la PCR, medida de forma estándar, como uno de los factores pronósticos de mortalidad en 32 pacientes intervenidos de urgencia con AAA roto, además de otras variables clínicas o analíticas pre, intra o postoperatorias (nivel de conciencia, anemia aguda y oliguria preoperatorios, sangre libre en cavidad, requerimiento de plasma o plaquetas, inestabilidad hemodinámica y necesidad de fármacos vasoactivos, coagulopatía, hipotensión arterial pre, intra o postoperatoria, etc.). Ya en este estudio sugieren los autores el posible papel de los marcadores inflamatorios de fase aguda, y en concreto de la PCR, en los procesos etiopatogénicos de la enfermedad aneurismática. No obstante, los niveles elevados de PCR que se obtienen en la muestra

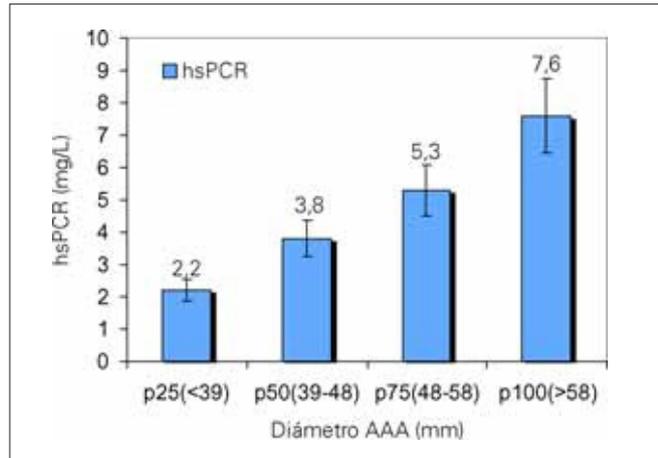


Figura 2. Tendencia lineal de relación entre el diámetro máximo de aneurisma de aorta abdominal (AAA) distribuido en cuartiles y niveles plasmáticos de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR). Las barras de error indican el intervalo de confianza de 95% sobre la media.

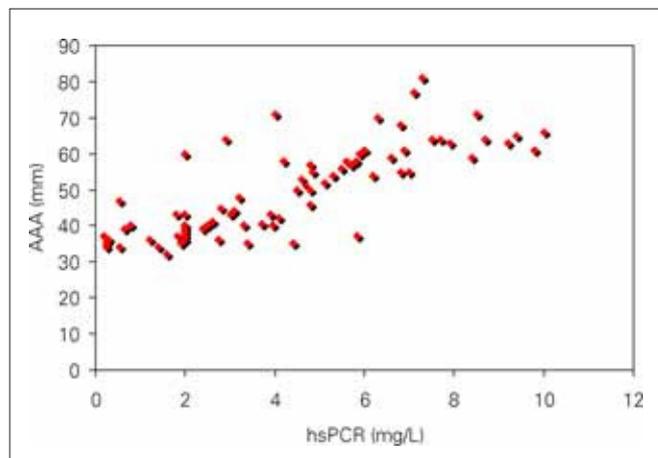


Figura 3. Correlación entre los niveles de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) y el diámetro aneurismático. Coeficiente de correlación de Pearson $r = 0,71$ ($p = 0,02$). Función de regresión lineal: $y = 32,1 + 2,473x$.

preoperatoria de plasma en el grupo de pacientes que no sobreviven al mes de la intervención pueden justificarse por la reacción de fase aguda que acompaña al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aguda provocada por la agresión que supone la rotura aórtica y no tanto relacionados con procesos etiopatogénicos asociados a estados inflamatorios crónicos, con el diámetro del AAA o con un valor pronóstico de rotura [11].

Destaca la fuerte asociación ($r = 0,7$; $p < 0,05$)

Tabla III. Proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) en función del diámetro aneurismático.

	Cuartiles del diámetro AAA (mm)				<i>p</i>
	p25	p50	p75	p100	
Diámetro aneurismático	< 39	39-48	48-58	> 58	
hsPCR(mg/L)	2,2 (1,2-5,9)	3,8 (2,4-7,8)	5,3 (3,5-8,6)	7,6 (5,4-9,9)	0,04

AAA: aneurisma de aorta abdominal.

que encontramos entre el diámetro aneurismático y los niveles plasmáticos entre los sujetos de nuestro estudio. A pesar de esto, y de que la hsPCR sí se ha demostrado como un potente e independiente factor de riesgo para las complicaciones cardiovasculares [8,9], con los datos que se obtienen de nuestra investigación no podemos dotar con total seguridad a la hsPCR de un valor marcador pronóstico del crecimiento aneurismático ni pronóstico de ruptura en pacientes con AAA. Norman et al [14] concluyen en términos similares sobre la base de los resultados que obtienen en un estudio de cohortes sobre una población diana de los 17.305 pacientes incluidos en el *Western Australian AAA Screening Study*, de los que reclutan una cohorte de 545 pacientes con AAA asintomático, entre 30 y 54 mm, que aceptan someterse a un dúplex abdominal inicial y asisten a subsiguientes revisiones ecográficas semestrales. Hallan una relación estadísticamente significativa de los niveles de PCR asociada a la distribución de los pacientes según el tamaño aneurismático: la mediana (cuartiles) de los niveles séricos de PCR fue de 2,6 mg/L (intervalo: 1,4-5,2 mg/dL) en los pacientes con AAA más pequeño (30-39 mm) comparada con 3,5 mg/L (intervalo: 1,8-7,4 mg/dL) en los pacientes con AAA más grandes (40-54 mm). Sin embargo, esta asociación no se halla entre los niveles basales de PCR y la ratio de crecimiento anual subsiguiente de los aneurismas. Solamente se revela una única asociación

entre el diámetro inicial y una ratio de expansión superior a 3 mm. Tampoco se puede demostrar una interacción bivalente entre el diámetro aórtico inicial y los niveles de PCR y su relación con la expansión. Estos resultados apoyan la hipótesis del origen inflamatorio sistémico de los aneurismas de aorta, pero no clarifican si la inflamación desempeña algún papel en la progresión de la enfermedad.

Otra evidencia que tenemos en cuenta a la hora de establecer una relación que puede desempeñar un claro papel en los procesos etiopatogénicos de la enfermedad aneurismática, y que la asociaría con estados inflamatorios crónicos, es el valor plasmático elevado de la hsPCR que hemos obtenido en nuestro estudio, comparado con aquellos publicados en pacientes sanos [16].

En conclusión, los resultados obtenidos confirman una relación estadística entre el diámetro de los AAA y los niveles plasmáticos de hsPCR. Este marcador de fase aguda se produce en estados inflamatorios sistémicos crónicos y podría encontrarse en el origen de esta enfermedad, resultando una lesión en la media que produciría la consecuente dilatación arterial, mientras que en la enfermedad arterial oclusiva provocaría la formación de la placa arteriosclerótica. Estudios prospectivos deben corroborar esta posible asociación causal y el verdadero valor de la hsPCR como marcador de progresión de la enfermedad.

Bibliografía

1. Xu C, Zarins CK, Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 33: 91-6.
2. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990; 137: 1199-213.
3. Shteinberg D, Halak M, Shapiro S, Kinarty A, Sobol E, Lahat N, et al. Abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease: a comparison of risk factors and inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 462-5.
4. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90: 224-7.
5. Treska V, Topolcan O, Pecan L. Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1161-4.
6. Juvonen J, Surcel HM, Satta J, Teppo AM, Bloigu A, Syrjala H, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2843-7.
7. De Haro J, Acín F, Medina FJ, March JR, Utrilla F, López-Quintana A. Plasma concentration of C-reactive protein and severity of peripheral arterial disease. *Congreso Internacional de Angiología y Cirugía Vasculare*. Madrid, 2004.
8. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon. *Circulation* 1999; 100: 96-102.
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
10. Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1987; 28: 528-30.
11. Bohórquez-Sierra JC, Doia-Artazcoz E, Ocaña E, Craven-Bartle A, Rodríguez-Piñero M, Bohórquez-Sierra C. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en los aneurismas rotos. *Angiología* 2005; 57: 225-36.
12. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, Holzenbein T, Janata K, Bayegan K, et al. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2002; 163: 297-302.
13. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 137-44.
14. Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, Jamrozik K. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation* 2004; 110: 862-6.
15. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001; 358: 946-8.
16. Rothkrantz-Kos S, Schmitz MP, Bekers O, Menheere P, Van Dieijen-Visser MP. High-sensitivity C-reactive protein methods examined. *Clin Chem* 2002; 48: 359-62.

RELATION BETWEEN THE SIZE OF ASYMPTOMATIC ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS AND LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN IN PLASMA

Summary. Introduction. *C-reactive protein (CRP) is a known independent risk factor for the development of cardiovascular disease, within the chronic systemic inflammatory etiopathogenic theory. We hypothesise that aneurysmal disease also has a common etiopathogenic origin. Aim. To determine the possible association between CRP levels in serum and the maximum aneurysmal diameter in patients with asymptomatic abdominal aortic aneurysms (AAA). Patients and methods. CRP levels in plasma were determined by means of a high-sensitivity technique (hsCRP) and sizes of the aneurysms were measured by computerised tomography in 67 patients with asymptomatic AAA who were being clinically monitored in our outpatient department. Results. The median (quartiles) of hsCRP is 4.11 (interval: 2.45-5.98) mg/L. The aortic diameter increases in the four groups of patients that are produced according to the hsCRP quartiles (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm and 65 ± 5 mm; $p < 0.03$). This association persists after correcting for risk factors. There is a significant correlation between the hsCRP and aneurysmal size ($r = 0.71$; $p < 0.02$). Conclusions. The statistical association between hsCRP levels and the maximum diameter of the asymptomatic AAA that are classified as degenerative enhances the likelihood of there being etiopathogenic points in common with occlusive atherosclerotic disease, based on a systemic inflammatory response. This seems to suggest that levels of hsCRP in serum could be useful as markers for aneurysmal disease. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 111-20]*

Key words. Aneurysm. Aorta. C-reactive protein. Inflammation.

Comentario por invitación. Aunque su incidencia familiar sugiere un componente de herencia poligénica en la génesis de los aneurismas arteriales, numerosos estudios apoyan su relación directa con la arteriosclerosis, así como un papel claro de la inflamación en ambos fenómenos. Esta hipótesis se ve reforzada por la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared arterial, si bien su distinta localización, predominantes en la íntima en la arteriosclerosis y en la adventicia en la pared aneurismática, así como su elevado componente elastolítico, sugieren la activación de mecanismos diferenciales en el origen y crecimiento de los aneurismas arteriales.

Independientemente del estímulo desencadenante (LDL oxidadas, agente infeccioso, autoinmune), la respuesta inflamatoria parece iniciarse tras la activación de los macrófagos tisulares y la liberación, entre otras citocinas, de IL-1, IL-6 y TNF- α). Estas tres citocinas son responsables, en parte, de la síntesis hepática de reactantes –proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A y fibrinógeno– y, localmente, desempeñan un papel fundamental en el reclutamiento de leucocitos desde la luz vascular hacia los tejidos por mediación de diversas moléculas de adhesión.

El valor de la PCR como marcador de aterogénesis se ha analizado ampliamente. Sin embargo, existe menos evidencia sobre su valor pronóstico en la patología aneurismática.

En este estudio, De Haro-Miralles et al demuestran una asociación entre los niveles plasmáticos de PCR y el diámetro aórtico máximo en una serie de 67 pacientes con aneurisma aórtico infrarrenal asintomático. A primera vista, esta observación podría parecer irrelevante y explicable por la mayor extensión de tejido inflamatorio a medida que aumenta el tamaño del aneurisma. Sin embargo, esta relación dosis-respuesta entre el tamaño aneurismático y la PCR aporta evidencia de causalidad entre ambos fenómenos. Desgraciadamente, el diseño transversal del estudio impide establecer una relación temporal entre

ambos parámetros. Esta evidencia permitiría reforzar la hipótesis causa-efecto, a la vez que proporcionaría un valor pronóstico a la prueba, al permitir predecir el riesgo de progresión y, por tanto, de rotura del aneurisma en función de su tamaño y de los niveles plasmáticos de PCR.

En un estudio similar, incluyendo un seguimiento longitudinal (promedio: 48 meses) de una larga serie de pacientes ($n = 545$), Norman et al [1] demostraron también una asociación entre el diámetro aórtico y los niveles plasmáticos de PCR. Sin embargo, no se encontró diferencia entre sus niveles basales y el ritmo de crecimiento del aneurisma, arbitrariamente considerado como lento (< 3 mm/año; $n = 470$) o rápido (> 3 mm/año; $n = 75$). Aunque los autores ponen en duda el valor pronóstico de los niveles plasmáticos de PCR y el riesgo de rotura, ciertas limitaciones del estudio, como el reducido número de pacientes con seguimiento prolongado y su relación con una única determinación basal alejada en el tiempo, impiden descartar dicha asociación.

Son necesarios nuevos estudios de cohortes con determinaciones seriadas no sólo del diámetro aórtico, sino también de niveles plasmáticos de PCR y de las principales citocinas proinflamatorias implicadas, para profundizar en la búsqueda de modelos predictivos basados en marcadores biológicos aislados o en combinación con otras variables.

M. Miralles-Hernández

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Universitari del Mar
Barcelona, España*

Respuesta de los autores. Como tan acertadamente puntualiza el Dr. Miralles-Hernández, cada vez poseemos más evidencia de que la inflamación desempeña un papel determinante en el origen de la enfermedad aneurismática, la que hasta el momento conocemos como degenerativa.

El estudio pretende aportar un dato –consistente– más a la constelación de información que nos llevará a conocer mejor la causa, el origen y los procesos patogénicos por los que se produce esta alteración.

Es, sin duda, un conocimiento etiológico más preciso lo que nos permitirá un manejo más adecuado de la enfermedad, así como un tratamiento dirigido a la causa del problema y la determinación de unas pautas a adoptar para la prevención de la enfermedad, tanto de forma individual como poblacional.

Resulta evidente la relación existente entre la enfermedad aneurismática y la arteriosclerosis. Cada vez sabemos más acerca del origen inflamatorio de esta última, hasta el punto de que, hoy día, podemos considerarla una enfermedad inflamatoria crónica sistémica arterial. La asociación que hemos encontrado y establecido entre la proteína C reactiva (PCR) y la dilatación aneurismática aórtica ahonda en un mismo origen común, compartido entre ambas enfermedades, en el camino que puede conducirnos a pensar que la enfermedad aneurismática puede ser, también, una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. Es obvio que ese origen común se encuentra matizado por procesos fisiopatológicos diferentes, que dan lugar a entes nosológicos distintos.

No obstante, muchos acontecimientos en esos primeros momentos de la enfermedad permanecen aún desconocidos y deben ser motivo de nuestros esfuerzos y trabajos futuros.

Debemos ser cautos en nuestra ambición porque, como ocurre en numerosas ocasiones a lo largo del devenir de la ciencia médica, las prometedoras expectativas que se crean ante nuevos hallazgos no suelen verse satisfechas en su totalidad. Es el caso de los niveles séricos de PCR como marcador biológico e indicador pronóstico de la enfermedad arterioscleró-

tica y aneurismática. Ya en los últimos trabajos publicados por el Dr. Ridker sobre arteriosclerosis, la PCR no alcanza las expectativas de ser considerada marcador temprano de desarrollo de la enfermedad, aunque previamente sí se ha demostrado y establecido como factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis. La determinación sérica basal de la PCR, de forma aislada, no posee un peso estadístico suficiente para poder considerarla un buen elemento predictor y de *screening* en personas sanas que nos permita cribar a aquellas que posteriormente desarrollarán la enfermedad.

En la misma línea creemos, y en esa dirección se encuentran los resultados de Norman et al (como de forma tan aguda puntualiza el Dr. Miralles-Hernández), que la PCR difícilmente va a alcanzar significación como valor pronóstico en cuanto a riesgo de rotura ni velocidad de crecimiento del aneurisma de aorta abdominal. Dicha significación como marcador biológico y predictor requeriría de magnos estudios de amplísimas cohortes, muy posiblemente infructuosos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio dotan de una nueva evidencia, dan un humilde paso adelante en la tarea de desentrañar la ‘madeja’ etiológica de la enfermedad arterial aneurismática. No obstante, somos conscientes del largo camino que queda por recorrer y de la necesidad de numerosísimas y nuevas aportaciones y trabajos que nos permitan entender un poco más los mecanismos que concurren y que llevan a la aorta a dilatarse e incluso romperse.

J. de Haro-Miralles

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Universitario de Getafe
Getafe, Madrid, España*

Sensibilidad, especificidad y fiabilidad de la ecografía Doppler arterial en el diagnóstico de la isquemia crítica de los miembros inferiores con relación a la arteriografía

A. Rodríguez-Morata^a, J.J. Jiménez-Moleón^b, J. Cuenca-Manteca^c,
F. Fernández-Quesada^c, R. Ros-Vidal^c, R. Gómez-Medialdea^a, E. Ros-Díe^c

SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y FIABILIDAD DE LA ECOGRAFÍA DOPPLER ARTERIAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA CRÍTICA DE LOS MIEMBROS INFERIORES CON RELACIÓN A LA ARTERIOGRAFÍA

Resumen. Introducción. La arteriografía sigue considerándose como el patrón estándar en el diagnóstico de la isquemia crítica. Sin embargo, puede ocasionar daños arteriales locorregionales, así como cuadros alérgicos y nefrotoxicidad; además, no valora hemodinámicamente las lesiones. La ecografía Doppler arterial (EDA) ha demostrado validez y fiabilidad en miembros inferiores y troncos supraaórticos, pero es necesaria una validación individual y del laboratorio, por ser una técnica dependiente del explorador. Objetivo. Analizar y validar la EDA como prueba diagnóstica en pacientes con isquemia crítica, en comparación con la arteriografía. Pacientes y métodos. Diseño transversal y aleatorio, con EDA aplicada de forma ciega e independiente con respecto a la arteriografía, en una muestra de 60 pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores en estudio preoperatorio. La fiabilidad se determina mediante el porcentaje de acuerdo global e índice kappa. La validez se determina por la sensibilidad, especificidad, valores pronósticos positivos (VPP) y razón de probabilidad diagnóstica (RPD). Resultados. Tiempo medio de exploración por extremidad: 39 min. Índices kappa buenos o muy buenos en todos los sectores, salvo en la arteria peronea (moderada). Alta sensibilidad en territorios proximales. Especificidad por encima del 90%, excepto en la arteria peronea (88%). VPP siempre superior al 90%. Altos valores de RPD. Conclusión. La EDA, a tenor de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio, es una prueba diagnóstica muy útil como alternativa a la arteriografía, ya que su fiabilidad es buena o muy buena y su validez, en términos de sensibilidad, especificidad, VPP y RPD, es muy alta. No obstante, en el sector distal, con especial atención sobre la arteria peronea, resulta necesaria en todo caso otra prueba de imagen antes de sentar una indicación quirúrgica. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 121-7]

Palabras clave. Cartografía. Doppler. Duplex scan. Especificidad. Índice kappa. Sensibilidad.

Introducción

En la actualidad, la arteriografía sigue considerándose todavía el patrón estándar en el diagnóstico de la

enfermedad arterial periférica, a pesar de los sustanciales defectos por su carácter invasivo y la necesidad de contrastes iodados [1,2].

La ecografía Doppler arterial (EDA) se ha ido generalizando, desde principios de los noventa, en el diagnóstico por imagen de los distintos territorios arteriales. De hecho, ha sustituido a la arteriografía en el estudio preoperatorio de la enfermedad cerebrovascular extracraneal, en gran parte de los pacientes [3]. En el caso de la enfermedad arterial periférica, numerosos trabajos avalan su práctica [4,5], que aporta considerables ventajas; en esencia, se trata de

Aceptado tras revisión externa: 02.01.07.

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. ^b Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Granada. ^c Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, España.

Correspondencia: Dr. Alejandro Rodríguez Morata. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Campus Universitario de Teatinos. Apdo. 3091. E-29080 Málaga. E-mail: rodriguezmorata@telefonica.net

© 2007, ANGIOLOGÍA

una prueba no invasiva, repetible a demanda, accesible y económica. Sin embargo, dada su generalización, impera la necesidad de una validación individual y del laboratorio de diagnóstico no invasivo [3], por tratarse muy especialmente de una técnica dependiente del explorador.

Anteriormente, otros autores [6,7] refieren datos similares a los obtenidos en nuestro laboratorio; sin embargo, en el presente trabajo nosotros hemos aportado la aplicación de la EDA desde el sector aorto-ilíaco hasta cada uno de los tres ejes distales, incluyendo la arteria peronea.

El objetivo de este estudio ha sido analizar la fiabilidad y la validez de la EDA en miembros inferiores como prueba diagnóstica, en pacientes con síndrome de isquemia arterial crónica en grados III-IV, en comparación con el actual patrón oro, la arteriografía convencional.

Pacientes y métodos

Diseñamos un modelo epidemiológico de corte o transversal, un tipo de estudio muy adecuado para la validación de pruebas diagnósticas [8]. El trabajo se ha llevado a cabo en el Laboratorio de Diagnóstico Vascular no Invasivo del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario San Cecilio de Granada. La población elegible estuvo constituida por todos los pacientes con isquemia crónica grado III o IV, indicados para cirugía y en espera de arteriografía, que ingresaron en el servicio entre los meses de septiembre de 2004 y marzo de 2005. El día anterior a la arteriografía se llevó a cabo la EDA. En el estudio se incluyeron un total de 60 pacientes no consecutivos, pero designados aleatoriamente, a los cuales se hizo la exploración completa.

Todas las ecografías fueron realizadas por un mismo explorador del servicio. Para su realización se utilizó un ecógrafo Doppler-color Toshiba 6.000, con sonda lineal de 7,5-10 MHz (sector infraingui-

nal) y *convex* de 3,5-5,5 MHz (sector aorto-ilíaco). La realización y lectura del informe ecográfico fue previa en la exploración arteriográfica, no influyendo su resultado en el proceso diagnóstico y terapéutico. Para orientar el estudio cartográfico, la exploración se dividió por sectores anatómicos: aorto-ilíaco, femoral, poplíteo, y la subdivisión de los tres ejes distales (tibial anterior, tibial posterior y peroneo). No protocolizamos un período de ayunas previo. Se llevó a cabo con el paciente en decúbito supino, con ligera rotación externa de la extremidad de estudio. Para el sector poplíteo, en ocasiones encontramos más cómoda la exploración con el paciente en decúbito lateral apoyado sobre la extremidad contraria y la rodilla en ligera flexión. En la insonación de la arteria peronea, encontramos más facilidad con la pierna en rotación interna y ligera flexión.

Los informes de nuestra ecografía se aportaron al historial clínico del enfermo junto con los resultados de la arteriografía convencional, biplanar en todos los sectores, y fueron examinados posteriormente por miembros del equipo ajenos a la realización de ambas pruebas.

Además del grado de isquemia para cada paciente, se recogió información sobre la edad, el sexo, los factores de riesgo vascular como tabaquismo, hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus, presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) y el tiempo invertido en cada exploración ecográfica. El resultado de la ecografía se consideró 'positivo' cuando existía patología hemodinámicamente significativa y 'negativo' en caso contrario. En concreto, se consideró el resultado 'positivo' cuando en la exploración se identificaron estenosis hemodinámicamente significativas (ratio velocidad pico-sistólica estenosis/prestenosis > 2) u oclusiones [9]. El resultado se consideró 'negativo' ante la ausencia de patología hemodinámicamente significativa, con continuidad troncular. El resultado de la arteriografía se consideró 'positivo' cuando demostrara una lesiónestenótica por encima de un 50% de la luz normal en el sector

Tabla I. Indicadores de fiabilidad de la ecografía Doppler arterial con relación a la arteriografía: porcentaje de acuerdo global (PAG) e índice κ .

Sector arterial	PAG	κ
Aortoiliaco	0,93	0,86
Femoral	0,96	0,89
Poplíteo	0,90	0,81
Tibial anterior	0,92	0,84
Tibial posterior	0,83	0,62
Peroneo	0,74	0,50

proximal sano, o bien una oclusión; se consideró 'negativo' ante la ausencia de tales lesiones. De cara al análisis de la sensibilidad, especificidad y valores pronósticos, los resultados positivos y negativos de una y otra prueba se incluyeron en tablas de contingencia, 2×2 , como tales, sin incidir en qué lesión era más o menos significativa hemodinámicamente.

El análisis de los resultados se realizó para cada uno de los territorios explorados, aortoiliaco, femoral, poplíteo, tibial anterior, tibial posterior y peroneo. Para el análisis de concordancia entre la ecografía y la arteriografía convencional se calcularon los porcentajes de acuerdo global (PAG), positivo y negativo e índice κ , con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Para la interpretación del índice κ se utilizaron los puntos propuestos por Landis et al [10], considerándose un valor entre 0,81 y 1 como un acuerdo muy bueno, entre 0,61 y 0,80, bueno, entre 0,41 y 0,6, moderado, entre 0,21 y 0,4, débil, y muy débil, entre 0 y 0,2. Como parámetros de validez se calcularon la sensibilidad y especificidad de la EDA, así como la razón de probabilidades diagnósticas (RPD) positiva, que es igual a la sensibilidad dividida por el complementario de la especificidad. También se calcularon los valores pronósticos positivos (VPP) para cada uno de los territorios en la pobla-

ción atendida. Para el análisis de datos se utilizaron los programas SPSS 12.0 y EpiCalc 2000.

Resultados

La EDA se realizó a 60 pacientes con isquemia crónica previa a la arteriografía. Su edad media fue de $71 \pm 13,1$ años; el 57% eran pacientes con isquemia grado III de Fontaine y en su mayoría varones (80%). En cuanto a los factores de riesgo vascular clásicos, se encontró una distribución típica de la población elegible, con antecedentes de tabaquismo en un 79% y la presencia de dislipemia como menos frecuente, un 30%. Un 18,9% de la muestra tenía algún grado de IRC. El tiempo medio de exploración por extremidad fue de $39 \pm 18,8$ min, siendo ligeramente superior en pacientes con isquemia grado IV (5 min, aproximadamente).

En la tabla I se recogen los PAG e índices de fiabilidad (κ) para cada uno de los territorios. El PAG se puede considerar excelente (igual o superior a un 90%) para todos los segmentos, excepto para el tibial posterior y peroneo, del 83 y 74%, respectivamente. El índice κ también indicó una concordancia muy buena o buena para los distintos sectores, salvo para la arteria peronea, con un índice κ moderado ($> 0,40$).

La tabla II recoge la sensibilidad, especificidad, VPP y RPD por territorios. La sensibilidad de la prueba, es decir, los enfermos que la prueba detecta como tales, puede considerarse muy aceptable para todos los territorios, excepto para la peronea, que fue del 67%. Por su parte, la especificidad de la prueba fue mejor que su sensibilidad, estando por encima del 90% en todos los casos, salvo en la peronea, que fue del 88%. De acuerdo con el valor de la especificidad, el VPP, esto es, la probabilidad de estar enfermo cuando la ecografía dice que hay enfermedad, fue cercano al 100% para casi todos los territorios. Por su parte, la RPD que conocemos resulta de dividir la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando

el sujeto está enfermo por la probabilidad de obtener el mismo resultado cuando está sano; cuanto más se aleje de 1, mejor será la prueba para diferenciar entre sujetos enfermos y sanos. Nuestros resultados de RPD se han descrito en la tabla II. Cuando el valor de la especificidad es del 100%, el complementario es igual a cero; luego no se puede obtener el cociente de RPD, atribuyéndose un valor máximo o infinito. Así, la EDA en nuestro laboratorio resulta una prueba excelente o buena para todos los territorios, siendo su utilidad máxima para el segmento femoral y tibial anterior, en los que la especificidad y el VPP eran del 100%.

Discusión

Aparte de las ventajas evidentes que la EDA como prueba de imagen para el diagnóstico de la isquemia crítica de miembros inferiores aporta en nuestro arsenal diagnóstico –no invasiva, bien tolerada, repetible a demanda, accesible, económica, no dependiente de otros especialistas– y a pesar de sus claros inconvenientes –lenta, dependiente del explorador y del enfermo–, en cualquier caso y a tenor de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio, se puede considerar una prueba con una fiabilidad y validez buena o muy buena. El hecho de contar con una RPD positiva superior a 10 en casi todos los territorios *a priori*, sugiere una alta rentabilidad diagnóstica en pacientes con una elevada prevalencia de enfermedad arterial, como son nuestros pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores.

La arteriografía está considerada actualmente como patrón oro en el diagnóstico de la enfermedad arterial periférica, por su alta definición de las lesiones aterotrombóticas. Por ello, el desarrollo de la

Tabla II. Sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo (VPP) y razón de probabilidades diagnósticas (RPD) de la ecografía Doppler arterial en el diagnóstico de la arteriopatía periférica.

Sector arterial	Sensibilidad	Especificidad	VPP	RPD
Aortoiliaco	93	93	93	13
Femoral	96	100	100	Máximo
Poplíteo	87	95	96	19
Tibial anterior	85	100	100	Máximo
Tibial posterior	81	92	97	9,67
Peroneo	67	88	91	5,67

EDA en este diagnóstico responde fundamentalmente a dos motivos de importancia, en nuestra opinión. Uno es el carácter invasivo de la arteriografía. De su realización no sólo pueden derivarse daños locales de diversa entidad [11], sino que el contraste yodado –incluyendo los de baja ionicidad– puede ocasionar cuadros alérgicos en torno al 2%, nefrotoxicidad en enfermos con IRC, no diabéticos, en un 12%, cifra que se eleva hasta un 33% si son diabéticos además de IRC [1,2]. Otro motivo es la falta de valoración hemodinámica de las lesiones no oclusivas. La arteriografía es biplanar e infravalora lesiones en cara posterior y superpone arterias como la femoral profunda, obviando hasta un 76% de sus lesiones ostiales [12].

Cuando se analiza la fiabilidad de la EDA con respecto a la arteriografía, el porcentaje de acuerdo se puede considerar excelente, siempre por encima del 90%, salvo para los segmentos tibial posterior y peroneo, que es del 83 y 74%, respectivamente; porcentajes de acuerdo ligeramente inferiores, aunque aceptables, en cualquier caso. Sin embargo, como consecuencia de la alta frecuencia de patología en los pacientes incluidos en el estudio, podría pensarse que este alto grado de acuerdo se debe o se ve muy influenciado sólo por el azar –si siempre se dice que hay patología es relativamente fácil acertar en nuestros pacientes–. Para eliminar el papel del azar en el

porcentaje de acuerdo se calcula el índice κ [13], y los resultados son semejantes. Obtenemos niveles de concordancia buena o muy buena, moderada en la arteria peronea.

No obstante, una prueba muy fiable debe también tener un importante grado de validez para clasificar correctamente a los pacientes según su patología. La sensibilidad de la prueba, es decir, los enfermos que la prueba detecta como realmente enfermos, puede considerarse muy aceptable para todos los territorios, excepto para la peronea, cuya detección tiene menos sensibilidad, con un 67%. Las pruebas muy sensibles son especialmente interesantes para el diagnóstico tipo cribado, donde no interesan los falsos negativos. En cualquier caso, para confirmar patología, si existe enfermedad y, por tanto, necesidad de actuar terapéuticamente, interesan las pruebas muy específicas, donde no aparezcan falsos positivos [14]. La especificidad de la EDA en nuestro laboratorio es todavía mejor que su sensibilidad. Por tanto, podemos estar bastante seguros de la presencia de patología ante la obtención de un resultado patológico, según la ecografía Doppler. No olvidemos que ante una prueba muy específica es muy útil un resultado positivo. Así, una especificidad del 100% implica decir con toda seguridad que hay patología. Incluso en la arteria peronea, cuya sensibilidad había sido sólo del 67%, obtenemos una especificidad alta (88%).

La sensibilidad y la especificidad miden, respectivamente, el porcentaje de enfermos en los que se obtiene un resultado positivo y el porcentaje de sanos en los que se obtiene un resultado negativo. Sin embargo, en la práctica habitual del clínico la situación que se plantea es frecuentemente inversa: nosotros debemos decidir si el sujeto está enfermo o no ante un resultado positivo. Precisamente esto es lo que mide el VPP. Para casi todos los territorios el VPP es cercano al 100%; es decir, la probabilidad de estar enfermo cuando la ecografía dice que hay enfermedad es del 100%. Para el territorio aortoiliaco y la

arteria peronea, el VPP está en torno al 90%. ¿Qué supone? En el peor de los casos, sólo fallaremos en una de cada diez ocasiones.

La RPD –razón de verosimilitud o *likelihood ratio*– se considera actualmente un excelente parámetro para decidir cuándo se realiza una prueba diagnóstica. La RPD resulta de dividir la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el sujeto está enfermo por la probabilidad de obtener el mismo resultado cuando está sano o, lo que es lo mismo, la sensibilidad dividido entre 1–especificidad [14]. Cuanto más se aleje de 1, mejor será la prueba para diferenciar entre sujetos enfermos y sanos. Así, la EDA en nuestro laboratorio resulta una prueba excelente o buena para todos los territorios, siendo su utilidad máxima para el segmento femoral y tibial anterior, en los que la especificidad y el VPP eran del 100%.

La elección de 60 como tamaño de la muestra se ha basado en criterios estadísticos, para obtener resultados sólidos más que tendencias, además de la constancia de que en trabajos anteriores similares se contaba con números bastante inferiores, con buen rendimiento estadístico [15-17].

Con relación al análisis descriptivo, no obtenemos nada destacable en cuanto a factores de riesgo vascular clásicos (tabaco, 79%; hipertensión arterial, 70%; diabetes mellitus, 50%; dislipemia, 30%), razón de masculinidad (4) o la proporción de grados III o IV de isquemia crónica (57 frente a 43%). Sí destaca el hallazgo de un 18,9% de pacientes con algún grado de IRC, sin duda debido al gran número de hipertensos y a que la edad media de nuestra población estudiada es elevada ($71 \pm 13,1$ años).

El tiempo medio de exploración por extremidad fue de $39 \pm 18,8$ min, ligeramente superior en pacientes con isquemia grado IV (5 min, aproximadamente). Se observó, asimismo, una tendencia a exploraciones más rápidas a lo largo de los siete meses de realización del estudio. Este detalle guarda relación con la pericia o curva de aprendizaje, aunque preferimos hablar en todo momento del conjunto de

resultados sin dividirlos entre cartografías del inicio del estudio o de su final.

Nuestro trabajo guarda semejanza con el de otros autores [6,7], donde en general se aprecian niveles de especificidad altos, algo menores los niveles de sensibilidad y una concordancia parecida. En el caso de la arteria peronea, cuyo correcto estudio aporta siempre peores resultados –esencialmente por razones anatómicas [18]–, de tal modo que a veces se obvia el resultado de su exploración [6], nuestro nivel de concordancia moderada nos parece aceptable. No obstante, por razones de seguridad dudamos sistemáticamente de su condición de patológica o sana en el resultado de la EDA, confiando en otra prueba de imagen adicional en caso de plantear una eventual revascularización.

Entre nuestros designios iniciales y, por tanto, una posible limitación de este estudio, se encontraba la aplicación exclusiva de la EDA como única herramienta para indicar cirugía arterial directa en miembros inferiores en la mayoría de los casos. A este respecto, podemos decir que, de acuerdo con otros grupos expertos [3], es necesaria la validación personal y de cada laboratorio previo a su aplicación clínica directa. Por ello, la orientación del trabajo ha sido nuestra validación en el campo de interés más que la realización de cirugía arterial sin arteriografía.

Otra limitación relativa puede ser que no se dividen los datos relativos a las arterias ílfaca común y externa, si bien bajo nuestro punto de vista el hallazgo de una buena curva trifásica en la femoral común obvia la búsqueda de estenosis u oclusiones proxi-

males [7]; por ello, aunque inicialmente comenzamos dividiendo dicho sector, en un gran número de casos no se exploró realmente por separado.

Creemos aceptable la posibilidad de practicar cirugía arterial sin arteriografía previa, en especial en los sectores aortoiliofemoropoplíteos. En un laboratorio completo, las pruebas funcionales y una EDA pueden bastar para preparar al paciente. La exploración cartográfica debe dirigirse ya no a describir al detalle el árbol arterial, sino a buscar lesiones susceptibles de tratamiento endovascular o derivativo, describiendo en este caso exactamente (morfología de la curva, medición de velocidades pico sistólica, diastólica final) los mejores lugares para anastomosis proximal y distal. Además, el apoyo prestado por la cirugía endovascular en la revascularización es capital y permite obviar, en la gran mayoría de casos, la arteriografía convencional previa. No obstante, si hay necesidad de derivar al sector distal, nuestros resultados nos obligan a confirmar patología con una segunda prueba de imagen.

En conclusión, a tenor de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio, se puede considerar la EDA como una prueba válida y fiable, especialmente en algunos sectores. En los sectores distales, con especial atención sobre la arteria peronea, es necesaria en todo caso otra prueba de imagen. No obstante, se precisarán ulteriores estudios de aplicabilidad clínica directa y comparativos de su morbimortalidad final previos a indicar cirugía sin arteriografía en el sector arterial de los miembros inferiores.

Bibliografía

1. Erdogan A, Davidson CH. Recent clinical trials of iodixanol. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 (Suppl): S43-50.
2. Webb J, Statul F, Thomsen H, Morcos S. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003; 13: 181-4.
3. Fernández V, Bellmut S, Escribano JM, Juan J, Allegue N, Álvarez-Sabín J, et al. Indicaciones de endarterectomía carotídea sin arteriografía. Estudio de validación mediante eco-Doppler. *Rev Neurol* 2000; 31: 412-6.
4. Mazzariol F, Ascher E, Hingorani A, Gunduz Y, Yorkovich W, Salles-Cunha S. Lower-extremity revascularization without preoperative contrast arteriography in 185 cases: lessons learned with duplex ultrasound arterial mapping. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 509-15.

5. Luján S, Criado E, Puras E, Izquierdo LM. Duplex scanning or arteriography for preoperative planning of lower limb revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 31-6.
6. Martí X, Cairols-Castellote MA, Vila R, Rancaño-Ferreriro J, Romera A. Papel de la cartografía arterial con eco-Doppler en la toma de decisiones terapéuticas en la isquemia crítica de los miembros inferiores. *Angiología* 2004; 56: 433-43.
7. De Benito-Fernández L, Bueno-Bertomeu A, Utrilla-Fernández F, Fernández-Heredero A, Ros-Vidal R, Acín-García F. Valoración mediante ecografía Doppler del sector aortoiliaco. Comparación con arteriografía. *Angiología* 2004; 56: 17-28.
8. Knottnerus JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1118-28.
9. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Hou A, Schutzer R, et al. Magnetic resonance angiography versus duplex arteriography in patients undergoing lower extremity revascularization: which is the best replacement for contrast arteriography? *J Vasc Surg* 2004; 39: 717-22.
10. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
11. AbuRahma AF, Robinson PA, Boland JP, Umstot RK, Clubb EA, Grandia RA, et al. Complications of arteriography in a recent series of 707 cases: factors affecting outcome. *Ann Vasc Surg* 1993; 7: 122-9.
12. Luján-Huertas S. Eco-Doppler arterial de miembros inferiores: la paradoja de la información cuantitativa y cualitativa. *Angiología* 2005; 57: 77-85.
13. Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J. Análisis de la concordancia. In Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J, eds. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Madrid: Harcourt; 1999. p. 321-5.
14. Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J. Sensibilidad y especificidad. In Argimón-Pallás JM, Jiménez-Villa J, eds. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Madrid: Harcourt; 1999. p. 315-9.
15. Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnurer G, Schneider B, Stümpflen A, et al. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with antero-grade intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 1997; 25: 629-36.
16. Wain R, Berdejo G, Delvalle W, Lyon R, Sánchez L, Suggs W, et al. Can duplex scan arterial mapping replace contrast arteriography as the test of choice before infrainguinal revascularization? *J Vasc Surg* 1999; 29: 100-9.
17. Hatsukami T, Primozich J, Zierier E, Harley J, Strandness DE. Color Doppler imaging of infrainguinal arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1992; 16: 527-33.
18. Grassbaugh JA, Nelson PR, Rzcudlo EM, Schermerhorn ML, Fillinger MF, Powell RJ, et al. Blinded comparison of preoperative duplex ultrasound scanning and contrast arteriography for planning revascularization at the level of the tibia. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1186-90.

THE SENSITIVITY, SPECIFICITY AND RELIABILITY OF ARTERIAL DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CRITICAL ISCHAEMIA OF THE LOWER LIMBS COMPARED TO ARTERIOGRAPHY

Summary. Introduction. Arteriography is still considered to be the gold standard in the diagnosis of critical ischaemia. Nevertheless, it can cause locoregional arterial damage, as well as allergic reactions and nephrotoxicity, and it does not evaluate the lesions haemodynamically. Arterial Doppler ultrasonography (ADU) has proved to be valid and reliable in the lower limbs and supra-aortic trunks but, because it is an examiner-dependent technique, individual and laboratory validation of findings is required. Aim. To analyse and validate ADU as a diagnostic test in patients with critical ischaemia, as compared to arteriography. Patients and methods. A cross-sectional random design, with ADU applied blind and independently with respect to arteriography conducted in a sample of 60 patients with critical lower limb ischemia undergoing their preoperative study. Reliability is determined by means of the percentage of overall agreement and the kappa index. Validity is determined by the sensitivity, specificity, predictive positive value (PPV) and diagnostic likelihood ratio (DLR). Results. Mean examination time per limb: 39 min. Good or very good kappa indexes in all sectors, except in the fibular artery (moderate). Highly sensitive in proximal territories. Specificity above 90%, except in the fibular artery (88%). PPV always above 90%. High DLR values. Conclusions. In the light of the results obtained in our laboratory, ADU can be considered to be a diagnostic test that is very useful as an alternative to arteriography, since its reliability is good or very good and its validity, in terms of sensitivity, specificity, PPV and DLR, is very high. Yet, in the distal sector, with special attention to the fibular artery, another imaging test must always be carried out before setting an indication for surgery. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 121-7]

Key words. Doppler. Duplex scan. Kappa index. Mapping. Sensitivity. Specificity.

Análisis crítico del tratamiento fibrinolítico en la trombosis del *bypass* femoropoplíteo

C. Gallego-Ferreiroa^a, J.M. Encisa de Sá^a, B. Torrón-Casal^a,
M. Casal^b, J. Vidal-Rey^a, T. Bolívar-Gómez^a, M.B. García-Martínez^a,
D. Mesa-Fonseca^a, A. Rosendo-Carrera^a

ANÁLISIS CRÍTICO DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO EN LA TROMBOSIS DEL BYPASS FEMOROPOPLÍTEO

Resumen. *Objetivo. Evaluar el resultado de la terapia fibrinolítica en el tratamiento de la trombosis del injerto femoropoplíteo. Pacientes y métodos. Desde enero de 1998 a diciembre de 2005 se han tratado 50 casos de trombosis de bypass femoropoplíteo con fibrinólisis local con urocinasa. La muestra se compone de 30 pacientes con edad media de 67,7 años, portadores de bypass a primera (16%) o tercera porción (84%), con material protésico (88%) o vena (12%). La trombosis sucedió en el primer año de control clínico en el 73% de los casos. Presentaron una isquemia grado I y IIa (escala de Rutherford) el 58%. Se trató del primer episodio de trombosis en el 66% de la muestra. El tiempo de evolución de la isquemia fue menor de 14 días en el 58% de los casos. Resultados. La eficacia técnica fue del 80%. Se identificó lesión causante de la trombosis en el 90% de los casos, tratándose con terapia endovascular (69,4%) o cirugía (19,4%). La permeabilidad y el salvamento de extremidad al año fueron del 26,8 y 50,6%, respectivamente, y a los dos años del 22,3 y 47,2%, respectivamente. Los injertos que se fibrinolisaron por primera vez presentaron mayor permeabilidad ($p = 0,008$) y mayor salvamento de extremidad ($p = 0,006$), que los injertos que ya se habían tratado previamente. Conclusiones. La terapia trombolítica es una técnica útil para restablecer la permeabilidad de los injertos femoropoplíteos; no obstante, los resultados obtenidos en la segunda y tercera fibrinólisis de un mismo bypass hacen replantear la necesidad de un tratamiento alternativo. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 129-38]*

Palabras clave. Bypass. Fibrinólisis. Isquemia aguda. Injertos femoropoplíteos. Urocinasa.

Introducción

La trombosis del *bypass* femoropoplíteo es un problema frecuente, ya que el 50% de los injertos protésicos y el 30% de los injertos autólogos fallan en los primeros cinco años [1,2], lo que supone un riesgo importante de pérdida de extremidad.

La trombólisis intraarterial es una de las opciones terapéuticas de las que disponemos para solucionar dicha complicación y consiste en la disolución enzimática de un trombo con el propósito de restaurar el flujo sanguíneo en el injerto, así como en las arterias colaterales y distales. Permite además identificar la lesión subyacente para tratarla en un segundo tiempo, con cirugía o con tratamiento endovascular, en unas condiciones más favorables [3,4].

Sin embargo, la baja permeabilidad a medio plazo y las posibles complicaciones locales y sistémicas hacen replantear su indicación. Las series publicadas son muy heterogéneas y no es posible llegar a determinar los casos idóneos para este tipo de tratamiento.

Acceptado tras revisión externa: 05.01.07.

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital Xeral-Cíes. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo, Pontevedra, España.

Correspondencia. Dra. C. Gallego Ferreiroa. Corvo Mariño, 4, 9.º. E-36205 Vigo (Pontevedra). E-mail: carolina.gallego@mundo-r.com
© 2007, ANGIOLOGÍA

Tabla I. Clasificación de Rutherford de la isquemia aguda [4,6].

Categoría	Descripción	Pérdida sensitiva	Debilidad muscular	Indicación de fibrinólisis
1. Viable	No necesita tratamiento inmediato	No	No	Sí diferido
2a. Tratable	Salvable si tratamiento diferido	Mínimo (en dedos) o no	No	Sí diferido
2b. Tratable	Salvable si tratamiento inmediato	Sí	Media o moderada	Sí urgente
3. Irreversible	Pérdida de tejido mayor o daño nervioso inevitable	Anestesia profunda	Parálisis rígida	No

El objetivo de este estudio es analizar nuestros resultados en la fibrinólisis del *bypass* femoropoplíteo, determinando los factores que influyen en el éxito o no del tratamiento y cuáles podrían ser los casos ideales que se beneficiarían de éste.

Pacientes y métodos

Desde enero de 1998 a diciembre del 2005 se trataron con terapia trombolítica local 50 episodios de trombosis de *bypass* femoropoplíteo en 30 pacientes, y se consideró la trombólisis locorregional la primera opción terapéutica en este tipo de patología.

Cada episodio de trombosis se analizó de manera independiente y los resultados se analizaron en función de aquél. Se excluyeron del estudio las trombosis yatrógenas y los *bypasses* femoropoplíteos asociados a otro *bypass*.

No se indicó la fibrinólisis en las trombosis que ocurrieron en el postoperatorio inmediato (menos de 14 días), las que cursaron con una isquemia irreversible (grado III de la clasificación de Rutherford de la isquemia aguda) [3-5] y las que se manifestaron de manera asintomática o con una claudicación a larga distancia (más de 150 m) [3,4]. Asimismo, se asumieron las contraindicaciones publicadas en los documentos de consenso [3,4].

Se practicó la técnica de forma urgente, es decir, de manera inmediata, si existía pérdida sensitiva y debilidad muscular moderada (categoría IIb de la clasificación de Rutherford) [3-5], y en el resto de los casos se realizó de forma programada (Tabla I).

El tiempo de evolución de la isquemia únicamente se tuvo en cuenta si la trombosis tenía más de 30 días, en cuyo caso se desestimó la práctica de la trombólisis.

Las características demográficas del grupo a estudio se muestran en la tabla II.

La técnica se efectúa de manera uniforme: se realiza una arteriografía diagnóstica a través de un abordaje femoral retrógrado contralateral en el 95% de los casos; se recanaliza el injerto mediante una guía hidrofílica recta (*terumo* 0,035 *stiff*) y un catéter multipropósito; posteriormente, se progresa un catéter multiperforado, a partir del cual se introducen 300.000 UI de urocinasa en bolo intratrombo (*pulse spray*) en 20-30 min y 100.000 UI/h en perfusión continua durante un tiempo medio de 19,5 h. Se asoció profilaxis antibiótica y protección gástrica, y en ningún caso se asoció anticoagulación ni antiagregación sistémica. Se realizó vigilancia clínica y analítica a las 4 y las 12 h del inicio del tratamiento. Tras 24 h se realizó una arteriografía de control para evaluar la eficacia de la técnica, determinando la existencia de lesiones asociadas y, si fue preciso, su tratamiento.

Tabla II. Características demográficas.

	<i>n</i>
Pacientes	30
Trombosis	50
Sexo	
Varón	48 (96%)
Mujer	2 (4%)
Edad (años)	
Intervalo	45,94-90,35
Edad media	67,69
Factores de riesgo vascular	
Tabaquismo	36 (72%)
Diabetes mellitus	11 (22%)
Hipertensión arterial	15 (30%)
Dislipemia	11 (22%)
Tipo de <i>bypass</i>	
Primera porción	8 (16%)
Tercera porción	42 (84%)
Material	
Prótesis	44 (88%)
Vena	6 (12%)
Tiempo de implantación del <i>bypass</i>	
< 1 año	38 (73%)
> 1 año	12 (24%)
Orden de la fibrinólisis	
Primera vez	33 (66%)
Segunda vez	11 (22%)
> segunda vez	6 (12%)
Duración de la isquemia	
< 14 días	29 (58%)
> 14 días	15 (30%)
Intervalo (días)	1-30
Media (días)	9,7
Gravedad de la isquemia	
I y IIa (técnica programada)	29 (58%)
IIb (técnica urgente)	18 (36%)

La fibrinólisis se consideró que fue eficaz cuando el trombo se lisó en más de un 90% de su volumen y se restauró el flujo anterógrado [3,4]. Los procedimientos que debieron interrumpirse se incluyeron en el grupo ‘no eficaz’.

Se determinó si existía lesión subyacente: si se trataba de una estenosis corta (< 3 cm), se realizó una angioplastia simple; pero, si eran lesiones más extensas (oclusiones, estenosis > 3 cm, pseudoaneurismas, fístulas, etc.) o el tratamiento endovascular no fue eficaz, se indicó una reparación quirúrgica. Cuando no existió lesión apreciable, se inició tratamiento con anticoagulación oral.

El control clínico consistió en una revisión clínica y eco-Doppler cada seis meses.

Los parámetros analizados han sido la permeabilidad del injerto, la tasa de salvamento de extremidad y la tasa de mortalidad.

La determinación de la permeabilidad se basó siempre en un hallazgo objetivo del segmento revascularizado [5], evidenciándose en un eco-Doppler o una arteriografía.

La supervivencia o salvamento de una extremidad se definió como la conservación de un miembro funcional.

Los resultados se analizaron mediante un test de Kaplan-Meier y se utilizó el test *log rank* para comparar los grupos. El análisis de regresión logística de Cox se empleó para determinar algún factor que se asociase de manera independiente a un mejor pronóstico.

Resultados

La lisis completa se terminó en 40 casos, es decir en el 80%.

El fracaso técnico (10 casos, 20%) se debió a la persistencia del trombo (siete) o a la interrupción de la técnica por complicaciones (tres). Las causas que motivaron la interrupción de la técnica fueron hemorragias graves en dos casos (hematemesis y sangrado



Figura 1. Algoritmo de tratamiento.

vesical), y descompensación cardiológica en otro caso. El tiempo medio de infusión del fármaco en estos casos fue de 10,3 h. El tratamiento alternativo consistió en la amputación directa (cuatro casos), la realización de un nuevo *bypass* (cuatro) o la trombectomía quirúrgica (dos), a pesar de lo cual todos perdieron el miembro antes del año.

En el grupo de éxito técnico se detectó lesión subyacente en el 90% de los casos, siendo la localización más frecuente las anastomosis (40% en la distal y 37,5% en la proximal) y las arterias distales (35%), tratándose de forma endovascular en el 69,4% de los casos y con cirugía en el 19,4% (Fig. 1).

En el grupo en el que la fibrinólisis resultó eficaz, la permeabilidad al año y a los dos años fue del 26,8 y del 22,3%, respectivamente, mientras que el salvamento de extremidad fue del 69,2 y del 47,2% al año y a los dos años, respectivamente (Figs. 2 y 3).

Presentaron complicaciones 16 casos (32%), de los cuales la mayoría (14%) se trataron de hemorragias en el lugar de punción, que cedieron con tratamiento conservador. En dos casos (4%) se produjeron embolismos distales que precisaron tratamiento quirúrgico.

No existieron muertes relacionadas con el procedimiento ni en los 30 días posteriores, aunque tres pacientes (6%) presentaron una descompensación de su cardiopatía previa. La supervivencia al año y a los dos años fue del 92,7 y 89,8%, respectivamente.

En cuanto a los factores que influyeron en el resultado a largo plazo, el orden de la fibrinólisis es el único factor que se asoció estadísticamente a una mejor permeabilidad y salvamento de extremidad. Es decir, que los injertos que se fibrinolisan por primera vez tienen mayor permeabilidad ($p = 0,008$) y mayor salvamento de extremidad ($p = 0,006$) que los que ya

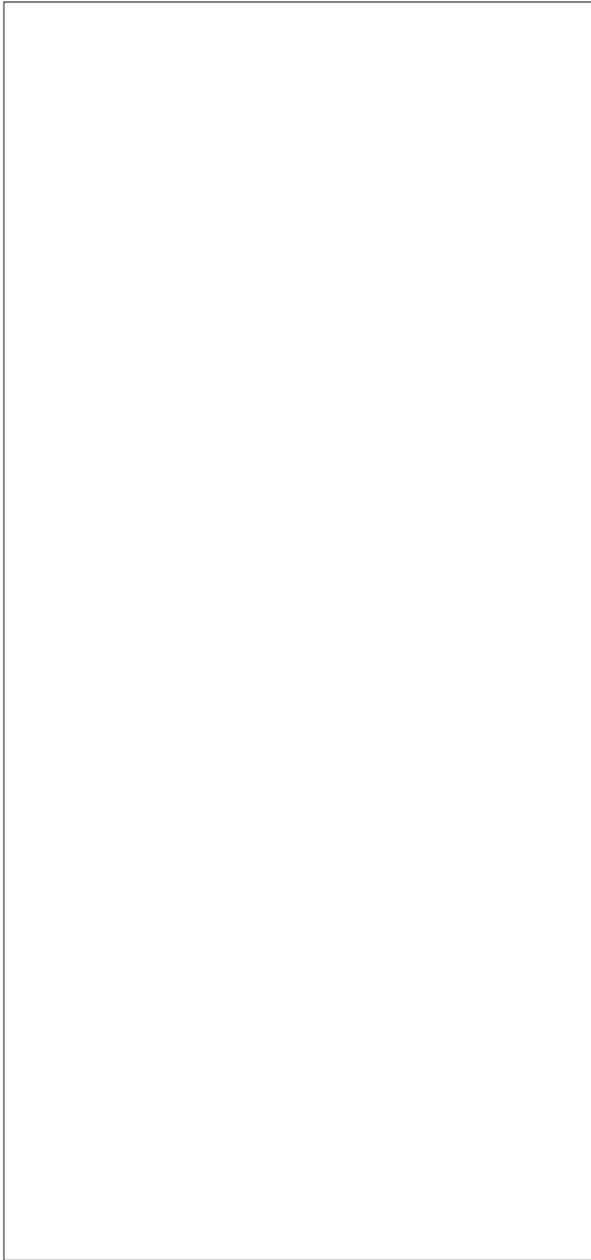


Figura 2. Permeabilidad posfibrinólisis.

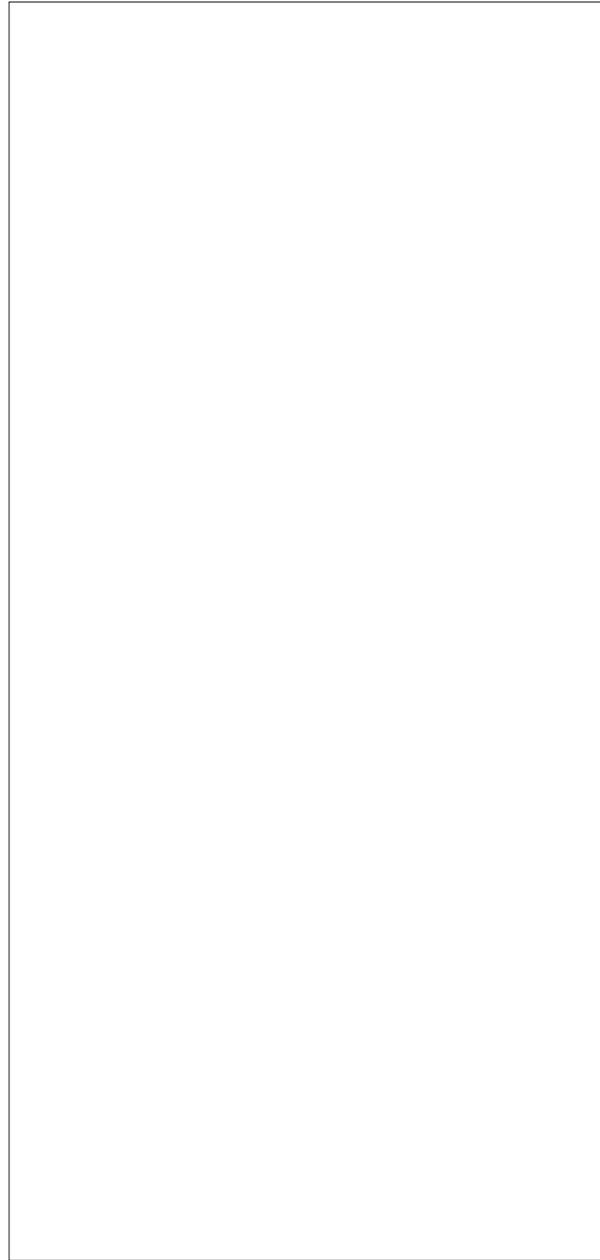


Figura 3. Salvamento de extremidad posfibrinólisis.

se han lisado en alguna ocasión (Tabla III) (Figs. 2 y 3). Mediante el análisis de regresión de Cox se determinó que dicho factor pronóstico era independiente de los demás factores analizados.

Si analizamos los factores relacionados con el tipo de *bypass* (*bypass* primera porción/tercera por-

ción, prótesis/vena, antigüedad < 1 año / > 1 año) se encontraron diferencias que no alcanzaron la significación estadística, debido al bajo número de casos que formaba alguno de los grupos. Sin embargo, se observó una mejor permeabilidad en los *bypasses* con una antigüedad mayor de un año ($p = 0,11$), y un ma-

yor salvamento de extremidad en los injertos a la primera porción ($p = 0,09$) (Tabla III).

El tiempo de isquemia no resultó ser un factor pronóstico, ya que los pacientes con menos de 14 días de evolución del cuadro tuvieron unos resultados similares a los de más de 14 días (Tabla III).

Los pacientes que cursaron con una isquemia más grave (grado 3 de la escala de Rutherford) [3] tuvieron peor pronóstico, aunque las diferencias no alcanzaron la significación estadística ($p = 0,28$ en la permeabilidad y $0,06$ en el salvamento de extremidad) (Tabla III).

En cuanto a la corrección de las lesiones subyacentes y tipo de tratamiento asociado, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla III).

Tabla III. Análisis univariante de factores que afectan a la permeabilidad y al salvamento de extremidad posfibrinólisis.

	<i>n</i>	Permeabilidad media (meses)	<i>p</i>	Salvamento extremidad medio (meses)	<i>p</i>
<i>Bypass</i> a 1.ª porción	4	7,70	0,97	70,40	0,09
<i>Bypass</i> a 3.ª porción	36	3,40		27,01	
Injertos autólogos	5	7,85	0,22	24,38	0,23
Injertos protésicos	35	9,77		31,25	
Antigüedad < 1año	32	8,90	0,11	33,36	0,77
Antigüedad > 1año	8	20,70		24,09	
Orden 1.ª vez	27	15,99	0,008	41,91	0,006
Orden > 1.ª vez	13	2,90		18,61	
Tiempo < 14 días	12	9,92	0,66	30,23	0,47
Tiempo > 14 días	22	10,97		29,82	
Gravedad isquemia I y IIa	20	14,82	0,28	41,03	0,06
Gravedad isquemia IIb	17	4,42		24,01	
Sí tratamiento asociado	32	12,60	0,36	35,19	0,78
No tratamiento asociado	8	3,92		16,21	
Cirugía asociada	7	13,56	0,57	30,22	0,32
Tratamiento endovascular	25	11,70		36,58	

Discusión

La terapia fibrinolítica surge en forma de terapia sistémica en el tratamiento de numerosas patologías, pero el elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas condiciona la introducción de la administración local en 1974 por Dotter et al [6]; técnica que posteriormente resurge con los trabajos de Katzen et al en 1981 [7], hasta llegar a la conclusión de que el uso de los agentes líticos en el punto de la trombosis tiene un menor efecto lítico sistémico y hemorrágico.

Las indicaciones de la terapia fibrinolítica local son numerosas: en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, en el embolismo pulmonar, la trombo-sis venosa profunda y el accidente cerebrovascular, así como en la isquemia de miembros inferiores, aunque en este último caso está sin definir actualmente cuál podría ser el paciente idóneo [8].

En la década de los noventa se publican tres estudios aleatorizados y prospectivos que nos ayudan a acercarnos a ese caso ideal [9-13].

El primero de éstos, el estudio Rochester [9,10] aleatorizó 114 pacientes con isquemia aguda, de me-

Tabla IV. Resultados de fibrinólisis de injertos femoropoplíteos.

	Xeral-Ciés 2006	Barjau et al 2001 [18]	Hye et al 1994 [14]	Nackman et al 1997 [16]	Zuckerman et al 2003 [17]	Conrad et al 2003 [15]
N.º de casos	50	72	40	44	91	69
Éxito técnico	80%	88,9%	92%	75%	88%	71%
Permeabilidad						
12 meses	26,8%	36,4%	30%	34%	47%	50%
24 meses	22,3%	25,5%		25%	16%	50%
Salvamento de extremidad						
12 meses	50,6%	85,5%		56%		70-80%
24 meses	47,2%	83,6%	80%	56%	75%	70-80%
Supervivencia a 3 años	83,5%		74%			75%
Complicaciones						
Mayores	6%	16,7%				19%
Menores	26%	40,3%				

nos de siete días de evolución, en dos grupos según el tratamiento aplicado (cirugía o tratamiento fibrinolítico). La fibrinólisis se asoció a menores complicaciones cardiopulmonares frente a la cirugía, con mejor supervivencia que en el grupo quirúrgico, aunque no existieron diferencias en cuanto al salvamento de extremidad.

El estudio STILE [10-12] aleatorizó 393 pacientes con isquemia grave y crónica –catalogada como tal según el tiempo de evolución de la isquemia fuera menor o mayor a 14 días–, causada por trombosis tanto de arterias nativas como de injertos vasculares. La fibrinólisis obtuvo mejores resultados cuando la isquemia era menor de 14 días, mientras que en este grupo la tasa de amputaciones fue mayor cuando el tratamiento fue quirúrgico. Por el contrario, la tasa de amputaciones fue mayor cuando se realizó fibrinólisis en el grupo de isquemia de más de 14 días. También determinó que las oclusiones de arteria na-

tiva respondían peor a la fibrinólisis, mientras que el resultado era mejor en los injertos ocluidos.

En 1998, el estudio TOPAS (*Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery*) [10,13], que aleatorizó 544 pacientes con isquemia de menos de 14 días, llegó a la conclusión de que la fibrinólisis permite reducir la complejidad de la cirugía, con un índice de amputaciones y supervivencia similar al del tratamiento quirúrgico aislado.

En estos momentos, la única indicación justificada de la trombólisis era la isquemia aguda inferior a 14 días, causada por trombosis de arteria nativa o prótesis vascular, obteniéndose mejores resultados en el último caso. Posteriormente se realizan numerosos estudios retrospectivos que generan más confusión, ya que en ocasiones estudian simultáneamente arterias nativas e injertos, usan distintas pautas de fibrinólisis y estudian grupos de pequeño tamaño durante un tiempo de control clínico insuficiente.

Nuestra serie es un estudio retrospectivo, con las limitaciones que esto conlleva, pero maneja una población homogénea de casos que se tratan de manera uniforme, por lo que los resultados obtenidos son comparables a series previas de fibrinólisis de *bypass* femoropoplíteo (Tabla IV) [14-18].

La eficacia de la técnica en nuestro estudio (80%) es similar a la de los estudios comparados (71-92%) [14-18]. El grupo de pacientes en el que no se consiguió la repermeabilización del injerto tuvo un pronóstico nefasto, ya que, a pesar de los tratamientos realizados, todos los pacientes perdieron la extremidad antes del año. Este dato coincide con el estudio NATALI (*National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia*) [19], ya que observaron que la 'supervivencia libre de amputación' es del 91% cuando la lisis del trombo es efectiva, pero decrece al 39% cuando no lo es.

El resultado de permeabilidad a dos años (22,3%) es un valor intermedio con respecto a las series revisadas (16-50%) [14-8], aunque el salvamento de extremidad a dos años (47,2%) es ligeramente inferior (56-82,7%) [14-8].

Las complicaciones (32%) resultan comparables a los estudios mencionados (27-59%), teniendo cifras de complicaciones graves (6%) relativamente bajas [14-18].

En cuanto a factores como el tiempo de evolución de la isquemia, hemos observado un tiempo medio (7,9 días) superior a los encontrados en la bibliografía (2,3 a 6 días) [14-18]. No encontramos diferencias significativas en los resultados de los pacientes con isquemia inferior a 14 días con respecto a los de isquemia de más de 14 días, debido probablemente a la baja potencia del test condicionado por el pequeño tamaño de las muestras (Tabla III). Este dato coincide con los estudios revisados [14-18], pero se contrapone al estudio STILE [10-12]; por ello, consideramos que se deben tratar isquemias de menos de un mes de evolución lo más pronto posible.

En cuanto al tipo de injerto, no hemos observado diferencias debidas al tipo de material utilizado. Con relación a este tema, en la bibliografía existen opiniones dispares, ya que autores como Hye et al [14] creen que las prótesis responden mejor al tratamiento fibrinolítico que las venas, mientras que otros, como Conrad et al [15], opinan lo contrario.

Hemos observado en nuestro estudio que los injertos suprageniculares tienen un mayor salvamento de extremidad, aunque la diferencia no alcanza la significación estadística. Este dato coincide con los resultados obtenidos por Nackman et al [16], ya que observan que los injertos suprageniculares tiene una permeabilidad posfibrinólisis significativamente mayor que los injertos infrageniculares.

La antigüedad del injerto también es un factor pronóstico, ya que tanto en nuestro estudio como en los revisados [14-18] se observa que los injertos con menos de un año de antigüedad tienen peor pronóstico. Esto se debe a que un injerto con una trombosis precoz refleja un calibre inadecuado, lecho distal de mala calidad, etc., problemas de difícil solución.

El grado de isquemia es uno de los factores más importantes para la elección de la terapéutica, ya que a los problemas que produce la gravedad de la isquemia hay que añadir el tiempo de perfusión del trombolítico y las consecuencias del propio tratamiento (síndrome de revascularización, embolismos distales, etc.). Sin embargo, la diferencia no alcanza la significación estadística. En la bibliografía revisada no es un factor frecuentemente estudiado, a pesar de las recomendaciones de los documentos de consenso [3,4].

El orden de la fibrinólisis es un factor relevante en cuanto al resultado a largo plazo: nuestro estudio aporta que el orden de la fibrinólisis se asocia estadísticamente a una mejor permeabilidad y salvamento de extremidad, ya que los injertos que se fibrinolisan por primera vez tienen mayor permeabilidad ($p = 0,0084$) y mayor salvamento de extremidad ($p = 0,006$) que los que ya se han lisado en alguna oca-

sión. Por ello, debido a los riesgos hemorrágicos que la técnica tiene y el mal pronóstico de la extremidad si ésta falla, consideramos que no debe aplicarse repetidamente sobre un mismo injerto.

La aplicación de tratamiento asociado a la fibrinólisis tiene un mejor resultado a largo plazo, tal y como obtienen Zuckerman et al [17] en su estudio, pero la realización de tratamiento endovascular o cirugía carece de indicaciones definidas, sin poder demostrar en nuestro estudio ni en la bibliografía revisada datos que apoyen una u otra alternativa.

Conclusiones

La trombólisis intraarterial es una técnica útil en el tratamiento de la trombosis del *bypass* femoropoplé-

teo que permite restaurar la permeabilidad del injerto con un intervalo de complicaciones relativamente bajo, aunque con resultados mediocres a largo plazo.

Por ello, se debe aplicar lo antes posible en trombosis de hasta un mes de evolución, teniendo en cuenta que se obtienen mejores resultados en injertos suprageniculares, de más de un año de antigüedad, que se ocluyen por primera vez.

Aunque la fibrinólisis local del injerto femoropopléteo constituye un tratamiento eficaz, es necesaria una cuidadosa selección individualizada, valorando de forma apropiada riesgo/beneficio, clínica, tiempo de evolución, tolerancia a las complicaciones del tratamiento, etc.

Como en cualquier tipo de tratamiento, su éxito se basará en la experiencia del equipo y, por supuesto, en una correcta indicación.

Bibliografía

- Hunink MG, Wong JB, Donalson MC, Meyerivitz MF, Harrington DP. Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease. *Med Decis Making* 1994; 14: 71-81.
- TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC) Working Group. Management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000; 31 (Suppl): S113-6.
- Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management lower limb peripheral arterial occlusion –a consensus document. *Am J Cardiol* 1998; 81: 207-18.
- Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management lower limb peripheral arterial occlusion –a consensus document. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 7: S337-49.
- Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517-38.
- Dotter CT, Rösch J, Seaman AJ. Selective clot lysis with low-dose streptokinase. *Radiology* 1974; 11: 31-7.
- Katzen BT, Van Breda A. Low dose streptokinase in the treatment of arterial occlusions. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 136: 1171-8.
- Perler B. Thrombolytic therapies: the current state of affairs. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 224-32.
- Ouriel K, Shortell C, De Weese J, Green R, Francis C, Azodo M, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994; 19: 1021-30.
- Greenberg R, Kenneth O. The role of thrombolytic therapy in the management of acute and chronic lower extremity ischemia. *J Endovasc Ther* 2000; 7: 72-7.
- Comerota AJ, Weaver FA, Hosking JD, Froehlich J, Folander H, Sussman B, et al. Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts. *STILE. Am J Surg* 1996; 172: 105-12.
- The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *Ann Surg* 1994; 3: 251-68.
- Ouriel K, Veith F, Sasahara A, for the Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Eng J Med* 1998; 338: 1105-11.
- Hye R, Turner C, Valji K, Wolf Y, Roberts A, Bookstein J, et al. Is thrombolysis of occluded popliteal and tibial bypass grafts worthwhile? *J Vasc Surg* 1994; 20: 588-97.
- Conrad M, Shepard A, Rubinfeld I, Burke M, Nypaper T, Reddy D, et al. Long-term results of catheter-directed thrombolysis to treat infrainguinal bypass graft occlusion: the urokinase era. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1009-16.
- Nackman G, Walsh D, Fillinger M, Zwolak R, Bech F, Bettmann M, et al. Thrombolysis of occluded infrainguinal vein grafts: predictors of outcome. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1023-32.

17. Zuckerman DA, Alderman MG, Idso MC, Pilgram TK, Sicard GA. Follow-up of infrainguinal graft thrombolysis. Analysis of predictors of clinical success. Arch Surg 2003; 138: 198-202.
18. Barjau E, Hernández E, Cairols M, Sancho C, Simeón JM. ¿Son los fibrinolíticos un tratamiento útil en las reintervenciones de *bypass* femoropoplíteo? Angiología 2001; 53: 17-27.
19. Earnshaw J, Whitman B, Foy C, for the Thrombolysis Study Group. National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. J Vasc Surg 2004; 39: 1018-25.

A CRITICAL ANALYSIS OF FIBRINOLYTIC TREATMENT IN FEMORAL-POPLITEAL BYPASS THROMBOSIS

Summary. Aim. To evaluate the results of fibrinolytic therapy in the treatment of femoral-popliteal graft thrombosis. Patients and methods. Between January 1998 and December 2005, 50 cases of femoral-popliteal bypass thrombosis were treated by local fibrinolysis using urokinase. The sample consisted of 30 patients with a mean age of 67.7 years who had received a bypass made of either prosthetic material (88%) or vein (12%) in the first (16%) or third portion (84%). Thrombosis occurred during the first year of clinical monitoring in 73% of cases. Grade I and IIa ischaemia (Rutherford scale) was present in 58% of them. It was the first episode of thrombosis for 66% of the sample. Progression time of the ischaemia was 14 days or less in 58% of cases. Results. Technical efficiency was 80%. The lesions causing the thrombosis were found in 90% of cases and were treated with endovascular therapy (69.4%) or surgery (19.4%). Patency and limb salvage at one year were 26.8 and 50.6%, respectively, and at two years the figures were 22.3 and 47.2%, respectively. The grafts submitted to fibrinolysis for the first time offered greater patency ($p = 0.008$) and higher limb salvage rates ($p = 0.006$) than grafts that had been treated previously. Conclusions. Thrombolysis therapy is a useful technique for restoring the patency of femoral-popliteal grafts; yet, the outcomes of second and third-time fibrinolysis of the same bypass make it necessary to consider an alternative treatment. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 129-38]

Key words. Acute ischaemia. Bypass. Femoral-popliteal grafts. Fibrinolysis. Urokinase.

Pronóstico funcional tras amputación mayor por causa isquémica en pacientes con deambulación previa

A. Salazar-Agorria^a, R. Gómez-Vivanco^a, M. Vega de Céniga^a, M. Baquer-Miravete^c, L. Estallo-Laliena^a, M. Izagirre-Loroño^a, N. de la Fuente-Sánchez^a, G. Zugazabeitia^b, L. Rodríguez-González^a, A. Barba-Vélez^a

PRONÓSTICO FUNCIONAL TRAS AMPUTACIÓN MAYOR POR CAUSA ISQUÉMICA EN PACIENTES CON DEAMBULACIÓN PREVIA

Resumen. Introducción. La amputación mayor por isquemia es una importante causa de discapacidad y genera un elevado coste sociosanitario. Objetivo. Hemos analizado los factores que influyen en la rehabilitación de los pacientes que previamente deambulaban y sufren una amputación mayor de causa isquémica. Pacientes y métodos. Realizamos 119 amputaciones mayores por causa isquémica en 105 pacientes con deambulación (entre enero de 2000 y diciembre de 2004). El grado de rehabilitación se valoró con el Walking Ability Index (WAI): 1-2: deambulación sin soporte; 3-5: deambulación con soporte; 6: no deambulación. Analizamos: la edad, el sexo, la obesidad, los factores de riesgo cardiovascular, la comorbilidad, el nivel de amputación, la biamputación y el apoyo familiar. Análisis estadístico: chi al cuadrado y t de Student. Resultados. De los 105 pacientes que iniciaron el programa de rehabilitación: 81 varones (77%), edad 72 ± 13 años (14-100), 14 biamputados (13,3%), 104 amputaciones supracondíleas y 15 infracondíleas. Seguimiento: $19,7 \pm 16,1$ meses (1,1-60). El 54,3% de estos pacientes consiguió una deambulación efectiva. La puntuación WAI obtenida fue: 1-2: 46 (43,8%); 3-5: 11 (10,5%); 6: 48 (45,7%). Influyeron negativamente en la rehabilitación: la edad ≥ 80 años (RR: 4,76; IC 95%: 1,8-12,2; $p = 0,001$), el sexo femenino (RR: 5,1; IC 95%: 1,8-14,2; $p = 0,001$), la amputación supracondílea frente a la infracondílea (RR: 5,5; IC 95%: 1,1-26,2; $p = 0,019$), la hemiplejía (RR: 3,48; IC 95%: 1,1-11,9; $p = 0,038$) y la carencia de apoyo familiar (RR: 7,23; IC 95%: 1,5-34,9; $p = 0,005$). Conclusiones. La mitad de los pacientes amputados por causa isquémica que inician un programa de rehabilitación consiguen una protetización satisfactoria. El nivel infracondíleo obtiene altas tasas de deambulación. El apoyo familiar es muy importante. La edad elevada, el sexo femenino y el déficit neurológico previo son factores de mal pronóstico para conseguir la rehabilitación. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 139-45]

Palabras clave. Amputación mayor. Extremidades inferiores. Isquemia. Pronóstico funcional. Prótesis. Rehabilitación.

Introducción

A pesar de los importantes avances que la cirugía vascular está experimentando en los últimos años,

Aceptado tras revisión externa: 21.12.06.

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascular. ^bServicio de Rehabilitación. Hospital de Galdakao. Galdakao, Vizcaya. ^cServicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Santa María del Rosell. Cartagena, Murcia, España.

Correspondencia: Dra. Aitziber Salazar Agorria. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao. Barrio Labeaga, s/n. E-48960 Galdakao (Vizcaya). Fax: +34 944 007 132. E-mail: aitzibertx@hotmail.com

© 2007, ANGIOLOGÍA

las amputaciones mayores por causa isquémica continúan siendo parte de la práctica quirúrgica de los cirujanos vasculares; su incidencia se ha mantenido estable en las dos últimas décadas y oscila entre las 17 y las 43 amputaciones/100.000 habitantes/año [1-3].

El desarrollo de un buen programa de rehabilitación es fundamental para el restablecimiento de la deambulación y la independencia de los pacientes que sufren una amputación mayor. El fracaso en la rehabilitación de estos pacientes conlleva no sólo una discapacidad para el propio paciente, sino tam-

bién una importante carga social y económica tanto para la familia como para la sociedad [1,2,4].

Nuestro objetivo ha sido conocer el pronóstico funcional de aquellos pacientes previamente deambulantes que se someten a una amputación mayor por causa isquémica y que comienzan un proceso de rehabilitación en nuestro centro, así como valorar la influencia que ejercen diversos factores sobre este proceso de rehabilitación.

Pacientes y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo entre enero de 2000 y diciembre de 2004 en el cual incluimos a aquellos pacientes previamente deambulantes que sufrieron una amputación mayor por causa isquémica y que iniciaron el programa de rehabilitación en nuestro centro. Se excluyó a aquellos pacientes que previamente a la amputación no caminaban debido a un deterioro cognitivo, a una enfermedad terminal o a un encamamiento prolongado, así como a aquellos que fallecieron en el postoperatorio precoz (< 30 días) y que, por tanto, no pudieron iniciar el programa de rehabilitación.

Registramos las características demográficas y clínicas de los pacientes incluyendo los factores de riesgo cardiovascular clásicos –tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia– y las diversas comorbilidades –obesidad mórbida, cardiopatía isquémica (CI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal crónica (IRC) y enfermedad cerebrovascular (ECV)– para valorar su influencia sobre el grado de rehabilitación obtenido.

Los criterios empleados para clasificar a los pacientes dentro de cada una de las categorías fueron:

- *Fumadores*: aquellos pacientes que presentaban un hábito tabáquico activo.
- *Hipertensión arterial*: pacientes ya diagnosticados previamente y que estaban siendo tratados con una dieta o una medicación específicas.

- *Diabetes mellitus*: pacientes con glucemias basales ≥ 127 mg/dL o en tratamiento con dieta, anti-diabéticos orales o insulina.
- *Dislipemia*: pacientes con valores séricos de colesterol total ≥ 200 mg/dL o colesterol-LDL ≥ 100 mg/dL, o que se encontraban en tratamiento dietético o farmacológico.
- *Obesidad mórbida*: pacientes con índice de masa corporal ≥ 40 .
- *CI*: pacientes con antecedentes de angor estable o inestable, infarto de miocardio o miocardiopatía dilatada de origen isquémico.
- *EPOC*: pacientes con FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) < 80% o en tratamiento con broncodilatadores.
- *IRC*: pacientes con niveles basales de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL.
- *ECV*: pacientes con antecedentes de ictus mayor o menor con déficit neurológicos permanentes de diverso grado.

Registramos el nivel de amputación realizada (supracondíleo o infracondíleo), la unilateralidad o la bilateralidad de ésta y la presencia de complicaciones locales (hematoma, infección, necrosis) en el muñón.

Añadimos los antecedentes de un procedimiento de revascularización previo cuando lo hubo y del sector revascularizado así como el tiempo transcurrido entre dicho procedimiento y la amputación mayor, o si se trataba de una amputación primaria.

También recogimos la disponibilidad de apoyo familiar; lo definimos como la presencia o la ausencia de un familiar de primer grado que se implique en el proceso de rehabilitación.

El servicio de rehabilitación de nuestro hospital dirigió y supervisó directamente el programa de rehabilitación de estos pacientes. Al alta del programa de rehabilitación se valoraron los resultados funcionales mediante el índice de capacidad de deambulación (WAI, *Walking Ability Index*). Otorga una puntuación a los pacientes entre 1 y 6 según su capacidad

Tabla I. Índice de capacidad de deambulación (*Walking Ability Index*).

1. Deambulación normal	Capacidad para caminar solo, sin apoyos externos y con un adecuado sentido del equilibrio. Marcha normal, rítmica
2. Deambulación anómala	Capacidad para caminar solo, sin apoyos externos, con un aceptable sentido del equilibrio. Marcha anormal, arrítmica, con cojera
3. Deambulación con un apoyo	Necesidad de un apoyo (bastón o muleta) para caminar sin riesgo de caídas, insuficiente sentido del equilibrio
4. Deambulación con dos apoyos	Necesidad de dos apoyos para caminar sin riesgo de caídas, mal sentido del equilibrio
5. Deambulación con un andador	Necesidad de un andador para caminar. El paciente es capaz de mantenerse de pie, quieto, estable, mientras desplaza el andador
6. Incapacidad para deambular	Incapacidad para caminar

de deambulación; la puntuación más elevada (1) corresponde a aquellos pacientes que caminan sin soporte y 6 a aquellos que precisan de una silla de ruedas para los desplazamientos (Tabla I).

Los pacientes se clasificaron en dos grupos según el índice WAI obtenido al alta. En el grupo I se incluyó a aquellos pacientes con un índice WAI 1-5, los cuales son capaces de caminar solos o con algún tipo de apoyo, y en el grupo II se incluyó a los pacientes con un índice WAI de 6, aquellos que no han recuperado una deambulación efectiva.

Las variables cualitativas se han expresado como *n* (%), y las cuantitativas, como media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 10.0 y se han utilizado los tests estadísticos chi al cuadrado para variables cualitativas y *t* de Student para variables cuantitativas. Hemos considerado significativa una *p* < 0,05.

Resultados

Durante el período de estudio se intervino en nuestro

servicio a 170 pacientes, de los que 65 quedaron excluidos por los criterios anteriormente descritos. Se ha incluido, por tanto, a 105 pacientes, a los cuales se les han realizado 119 amputaciones mayores.

La serie consta de 81 hombres (77%) y 24 mujeres (23%) con una edad media de 72 ± 13 años (14-100). Los factores de riesgo cardiovascular y las patologías de base de los pacientes se reflejan en la tabla II.

Las 119 amputaciones realizadas incluyeron 104 amputaciones supracondíleas (87,3%) y 15 infracondíleas (12,7%).

Hubo complicaciones locales en 18 muñones (15,1%). 91 pacientes (86,6%) sufrieron una amputación unilateral y 14 pacientes (13,3%), bilateral. De estos últimos, dos pacientes sufrieron las dos amputaciones casi simultáneamente (< 30 días) e iniciaron el programa de rehabilitación con una biamputación. Los 12 restantes, previamente, habían sido amputados, protetizados y rehabilitados de forma satisfactoria y, posteriormente, sufrieron una amputación contralateral e iniciaron un nuevo programa de rehabilitación; se los incluyó en nuestra serie en este segundo episodio.

Cuarenta pacientes (38,1%) se habían sometido previamente a procedimientos de revascularización (sector aortoiliaco, *n* = 1, 2,5%; sector femoropoplíteo, *n* = 22, 55%; sector tibial, *n* = 17, 42,5%) con un tiempo medio de salvamento de la extremidad de $15,3 \pm 34,9$ meses (intervalo: 0,07-168,7 meses).

El período de seguimiento fue de $19,7 \pm 16,1$ meses (intervalo: 1,1-60 meses), y la duración del programa de rehabilitación de nuestros pacientes, de $4,2 \pm 4,2$ meses (intervalo: 0,27-24,5 meses).

Al finalizar el programa de rehabilitación, 46 pa-

cientes (43,8%) presentaron un índice WAI de 1-2; 11 (10,5%) un índice WAI de 3-5, y 48 (45,7%) un índice WAI de 6. Así, el grupo I incluyó a 57 pacientes (54,3%) y el grupo II a 48 (45,7%).

El análisis de los factores que influyeron en la rehabilitación de los pacientes se incluye en la tabla III. La edad elevada y el género femenino se asociaron a una menor tasa de éxito en el programa de rehabilitación. Como se puede apreciar en la figura, el porcentaje de pacientes que consigue rehabilitarse de modo satisfactorio cae de forma sostenida; se encuentran tasas de rehabilitación del 76,2% en el grupo de < 60 años, del 53,5% en las edades comprendidas entre 60-80 años y del 25,9% en los > 80 años. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos no influyeron en los resultados. El déficit neurológico previo supuso un riesgo tres veces mayor de no conseguir recuperar una deambulación satisfactoria. La IRC mostró una leve tendencia a asociarse con una peor rehabilitación sin llegar a alcanzar significación estadística. La comorbilidad cardíaca o pulmonar no supuso un factor pronóstico en nuestra serie. Al analizar el número de comorbilidades –ECV, EPOC, CI e IRC– que presentaban los pacientes y su grado de rehabilitación, observamos cómo el 71,7% ($n = 33$) de los pacientes sin patología de base mayor consiguió una deambulación eficaz (WAI 1-5) frente al 37,5% ($n = 18$) de aquellos con una única comorbilidad y el 40% ($n = 10$) de aquellos con dos o más patologías ($p = 0,002$).

El 50% ($n = 46$) de los pacientes con una amputación supracondílea consiguió recuperar la capacidad de caminar (WAI 1-5) frente al 84% ($n = 11$) de los pacientes con una amputación infracondílea. La diferencia fue muy significativa (riesgo relativo: 5,5; IC 95%: 1,1-26,2; $p = 0,02$). Las complicaciones locales relacionadas con el muñón no se asociaron con una peor rehabilitación ($p = 0,271$). Los pacientes con una amputación mayor unilateral se rehabilitaron satisfactoriamente en un 57% ($n = 52$), que descendió hasta el 35,7% ($n = 5$) en los pacientes biam-

Tabla II. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades de la serie completa ($n = 105$).

	<i>n</i> (%)
Tabaquismo activo	18 (15,1%)
Hipertensión arterial	56 (53,3%)
Diabetes mellitus	50 (47,6%)
Dislipemia	23 (21,9%)
Obesidad mórbida	7 (6,7%)
Cardiopatía isquémica	34 (32,4%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	26 (24,8%)
Insuficiencia renal crónica	15 (14,3%)
Enfermedad cerebrovascular	14 (13,3%)
Carencia de apoyo familiar	12 (11,4%)

putados; no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie ($p = 0,13$).

La ausencia de apoyo familiar influyó muy negativamente en la eficacia del proceso de rehabilitación (RR: 7,2; IC 95%: 1,5-34,9; $p = 0,005$) (Tabla III).

Discusión

Los pacientes con isquemia crónica de las extremidades inferiores son enfermos complejos, habitualmente de edad elevada y con un gran número de comorbilidades asociadas. En nuestra serie, el 54,3% ha conseguido una rehabilitación efectiva. Las tasas de protetización satisfactoria en otras series publicadas son similares, con un 50% en el estudio de Nehler [2] y un 49% en el trabajo de Schoppen [5].

Entre los diversos estudios no existe unanimidad sobre el índice o la clasificación del grado de rehabilitación de los pacientes, aunque todos coinciden en una agrupación básica de pacientes capaces de caminar por sí solos o con apoyo adicional y de aquellos

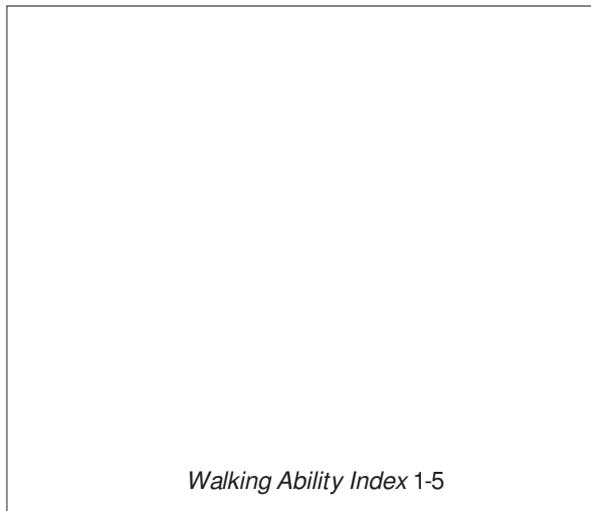


Figura. Análisis de grupos de edad y resultados del programa de rehabilitación ($n = 105$); test estadístico: χ^2 ; $p < 0,002$.

con incapacidad permanente para deambular de nuevo [6]. Esto permite contrastar las diferentes series con los resultados obtenidos en la nuestra.

Dentro de los factores que han influido en el proceso de rehabilitación, la edad actúa como un factor negativo de forma repetida en las diferentes series publicadas; se han obtenido tasas de deambulación del 74-77,1% en pacientes jóvenes (< 50 años) frente al 18-39,6% en pacientes de edad avanzada (> 70 años). Estos datos coinciden con los de nuestro estudio, como se puede observar en la figura [2,4,6-8].

Taylor también encontró una peor tasa de recuperación en las mujeres amputadas, con un 45,9% de deambulación frente al 61,2% de los hombres (25% frente a 63% en nuestra serie). Argumentaba que, posiblemente, esto se debía a que las mujeres suelen precisar amputaciones mayores a edades más elevadas y suelen presentar una menor masa muscular con respecto a los hombres [4].

Ninguno de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus o dislipemia) ha demostrado influir negativamente en el proceso de rehabilitación de los pacientes, tanto en nuestra serie como en el resto de la bibliografía publicada [1,2,4-7].

En cuanto al impacto de las diversas comorbilidades, se han publicado algunos resultados dispares en las diferentes series. Así, Siriwardena obtenía unos WAI 0,4 puntos más elevados de media en pacientes con cardiopatía isquémica con respecto a aquellos sin cardiopatía de base, y un punto mayor en pacientes con EPOC [7]. Estos hallazgos no se han confirmado ni en la nuestra ni en otras series publicadas [2,4]. La presencia de déficit neurológicos establecidos se ha asociado también repetidamente con una peor rehabilitación de los pacientes amputados [6,7,9]. Taylor obtuvo una tasa de rehabilitación significativamente menor en los pacientes con insuficiencia renal terminal [4]. Siriwardena y Nehler, sin embargo, no observaron diferencias con respecto a esta patología [2,7]. En nuestra serie, la IRC ha mostrado una tendencia a actuar como un factor de mal pronóstico sin alcanzar la significación estadística. Esto se debe, posiblemente, al pequeño tamaño de la muestra con el que contamos para analizar este factor; precisaríamos de una población mayor para poder obtener conclusiones fiables.

La conservación de la articulación de la rodilla reduce, en gran medida, el gasto energético necesario para manejar una prótesis y, siempre que sea factible, se intentará descender el nivel de amputación. Las tasas de rehabilitación varían según los diferentes estudios, pero todos coinciden, al igual que el nuestro, en unas mayores tasas de deambulación efectiva en las amputaciones infracondíleas con respecto a las supracondíleas [1-4,6,7,10]. Las amputaciones supracondíleas obtienen porcentajes de rehabilitación del 20-52%, y las infracondíleas, del 35-66,6%. Sin embargo, frecuentemente no es posible elegir el nivel de amputación, sino que viene determinado por la patología o las características de los pacientes.

La dificultad para recuperar la capacidad de deambulación tras una amputación bilateral es evidente. Una tercera parte de nuestros pacientes biamputados ha conseguido caminar de nuevo. Taylor analizó este

Tabla III. Análisis de la influencia de las características demográficas y clínicas sobre los resultados del programa de rehabilitación ($n = 105$).

	Grupo I ($n = 57$)	Grupo II ($n = 48$)	p	Riesgo relativo (IC 95%)
Edad (≥ 80 años)	8 (27,6%)	21 (72,4%)	0,001	4,76 (1,8-12,2)
Género femenino	6 (25,0%)	18 (75,0%)	0,001	5,10 (1,8-14,2)
Tabaquismo activo	12 (66,7%)	6 (33,3%)	0,112	
Hipertensión arterial	32 (57,1%)	24 (42,9%)	0,53	
Diabetes mellitus	24 (48,0%)	26 (51,0%)	0,20	
Dislipemia	12 (52,2%)	11 (47,8%)	0,82	
Obesidad	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,346	
Cardiopatía isquémica	15 (44,1%)	19 (55,9%)	0,15	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,69	
Insuficiencia renal crónica	5 (33,3%)	10 (66,7%)	0,08	2,70 (0,9-8,77)
Enfermedad cerebrovascular	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0,038	3,48 (1,1-11,9)
Carencia de apoyo familiar	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,005	7,23 (1,5-34,9)

Test estadísticos: χ^2 , t de Student. IC: índice de confianza.

factor y obtuvo unas tasas de rehabilitación en este tipo de pacientes del 31,1% [4]. El éxito también viene influido por la distribución de ambas amputaciones. Así, Volpicelli en su trabajo consigue rehabilitaciones del 80% en los pacientes portadores de dos amputaciones infracondíleas, del 24% en pacientes que presentan una amputación supracondílea y una infracondílea y del 5,3% en pacientes que han sufrido una amputación supracondílea bilateral [11]. Siriwardena obtiene unos resultados similares en su serie [7].

El apoyo familiar ha resultado ser el factor de mayor impacto en el proceso de rehabilitación en nuestros pacientes. Influye tanto en la motivación de

los pacientes como en la dinámica del programa. Leung describió una reducción en la capacidad de recuperación de los pacientes institucionalizados e insistió en el papel fundamental que ejerce la familia en la reintegración de los pacientes amputados [12].

En conclusión, a partir de nuestra experiencia, la mitad de los pacientes amputados por causa isquémica que inician un programa de rehabilitación consigue una protetización satisfactoria. El nivel infracondíleo obtiene altas tasas de deambulación. El apoyo familiar es muy importante. La edad elevada, el sexo femenino y el déficit neurológico previo son factores de mal pronóstico para conseguir la rehabilitación.

Bibliografía

1. Cruz CP, Eidt JF, Capps C, Kirtley L, Moursi MM. Major lower extremity amputations at a Veterans Affairs hospital. *Am J Surg* 2003; 186: 449-54.
2. Nehler MR, Coll JR, Hiatt WR, Regensteiner JG, Schnickel GT, Klenke WA, et al. Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2003; 38: 7-14.
3. Aulivola B, Hile CN, Hamdan AD, Sheahan MG, Veraldi JR, Skillman JJ, et al. Major lower extremity amputation. Outcome of a modern series. *Arch Surg* 2004; 139: 395-9.
4. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Hamontree SE, Cull DL, Messich HS, et al. Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcomes after major lower limb amputation: an analysis of 553 consecutive patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 227-35.
5. Schoppen T, Boonstra A, Groothoff JW, De Vries J, Göeken LN, Eisma WH. Physical, mental, and social predictors of functional outcome in unilateral lower-limb amputees. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 803-11.
6. Kent R. Effectiveness of rehabilitation following amputation. *Clin Rehabil* 1999; 13: 43-50.
7. Siriwardena GJA, Bertrand PV. Factors influencing rehabilitation of arteriosclerotic lower limb amputees. *J Rehabil Res Dev* 1991; 28: 35-44.
8. Valentine RJ, Myers SI, Inman MH, Roberts JR, Clagett GP. Late outcome of amputees with premature atherosclerosis. *Surgery* 1996; 119: 487-93.
9. Chiu CC, Chen CE, Wang TG, Lin MC, Lien ZN. Influencing factors and ambulation outcome in patients with dual disabilities of hemiplegia and amputation. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 14-7.
10. Kazmers A, Perkins AJ, Jacobs LA, Arbor A. Major lower extremity amputation in Veterans Affairs Medical Centers. *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 216-22.
11. Volpicelli LJ, Chambers RB, Eagner Jr. FW. Ambulation levels of bilateral lower-extremity amputees. Analysis of one hundred and three cases. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65: 599-605.
12. Leung HB, Wong WC, Wu FCJ, Guerin JS. Perioperative and rehabilitation outcome after lower-limb amputation in elderly Chinese patients in Hong Kong. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2004; 12: 102-9.

*FUNCTIONAL PROGNOSIS FOLLOWING MAJOR AMPUTATION
DUE TO ISCHAEMIA IN PATIENTS PREVIOUSLY CAPABLE OF WALKING*

Summary. Introduction. *Ischemic major limb amputation causes significant disability and conveys high socio-sanitary costs.* Aim. *We have analysed the factors which influence the rehabilitation of previously ambulatory patients who suffer a major limb amputation because of peripheral arterial disease (PAD).* Patients and methods. *We performed 119 major limb amputations because of PAD in 105 previously ambulatory patients (January 2000-December 2004). The success rate of the rehabilitation program was assessed with the Walking Ability Index (WAI): 1-2: ambulation with no external support (crutches, canes); 3-5: ambulation with additional support; 6: no ambulation.* We analysed: age, gender, obesity, cardiovascular risk factors, comorbidity, level of amputation, bilateral amputation and family support. Statistical analysis: chi-square, t-test. Results. *From the 105 patients who started the rehabilitation program: 81 (77%) men, age 72 ± 13 years (14-100), 14 (13.3%) bilateral amputations; 104 above-knee amputations, 15 below-knee amputations. Follow-up: 19.7 ± 16.1 months (1.1-60). Satisfactory ambulation was achieved in 54.3% of the patients. We obtained the following WAI results: 1-2: 46 (43.8%); 3-5: 11 (10.5%); 6: 48 (45.7%). The factors which negatively influenced the rehabilitation process were: old age (≥ 80 years old) (RR: 4.76; IC 95%: 1.8-12.2; p = 0.001), female gender (RR: 5.1; IC 95%: 1.8-14.2; p = 0.001), above-knee vs. below-knee amputation (RR: 5.5; IC 95%: 1.1-26.2; p = 0,019), previous stroke (RR: 3.48; IC 95%: 1.1-11.9; p = 0.038) and lack of family support (RR: 7.23; IC 95%: 1.5-34.9; p= 0.005).* Conclusions. *Half of the patients who suffer a major limb amputation because of PAD and begin a rehabilitation program regain a satisfactory walking ability. Below-knee amputations achieve high ambulation rates. Family support is very important. Old age, female gender and previous neurological deficit are negative factors in the rehabilitation process.* [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 139-45]

Key words. *Functional prognosis. Ischemia. Lower-limbs. Major limb amputation. Prosthesis. Rehabilitation.*

Pseudooclusión carotídea sintomática: tratamiento quirúrgico y resultados

H. Cubillas-Martín^a, J.M. Gutiérrez-Julián^a, S. Calleja-Puerta^b, N. Alonso-Gómez^a,
E. Santamarta-Fariña^a, J.A. del Castro-Madrado^a, A. Amer-Zanabali Al-Sibbai^a,
L.A. Cambor-Santervás^a, M.A. Menéndez-Herrero^a, A.I. Menéndez-Pérez^a,
J.A. Carreño-Morrondo^a, J.M. Llana-Coto^a, J. Rodríguez-Olay^a

PSEUDOOCCLUSIÓN CAROTÍDEA SINTOMÁTICA: TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y RESULTADOS

Resumen. Introducción. Estudios multicéntricos recientes sugieren un dudoso beneficio de la endarterectomía carotídea (EC) en pacientes con pseudooclusión carotídea (POC). Objetivo. Evaluar el resultado clínico y hemodinámico de la EC en las POC sintomáticas. Pacientes y métodos. Entre 1999 y 2005 se intervinieron 13 pacientes con POC interna (3,96% de la cirugía carotídea) sintomáticas: siete con infarto cerebral (53,8%), tres con accidente isquémico transitorio (23,1%), dos con amaurosis fugaz (15,4%) y uno con síncope de repetición (7,7%). En todos se realizó eco-Doppler y angiografía. Criterios diagnósticos del eco-Doppler: oclusión origen carótida interna, flujo en goteo o señal distal amortiguada. Criterios diagnósticos de la angiografía: obstrucción origen carótida interna con relleno filiforme distal. Se indicó la revascularización quirúrgica en todos ellos. Resultados. En 12 pacientes se pudo revascularizar la carótida interna (92,3%) y en uno se hizo su ligadura (7,7%). Técnica de revascularización: 11 EC y un bypass a carótida interna distal. Morbimortalidad quirúrgica del 0%. Control clínico: 3-69 meses (media: 31,6 meses) mediante eco-Doppler de troncos supraaórticos y transcraneal, encontrándose todos vivos, asintomáticos y con permeabilidad de la carótida interna. La reserva hemodinámica homolateral postoperatoria se ha encontrado normalizada en la mayoría de los pacientes. Conclusiones. Se considera indicada la intervención quirúrgica en casos sintomáticos de POC, ya que logra la repermeabilización de la carótida y la normalización de la reserva hemodinámica en un alto porcentaje, previniendo además la aparición de nueva sintomatología a largo plazo. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 147-53]

Palabras clave. Arteriografía. Carótida. Eco-Doppler transcraneal. Endarterectomía. Pseudooclusión carotídea. Signo de la cuerda.

Introducción

La pseudooclusión carotídea (POC) hace referencia a una serie de hallazgos angiográficos que se han descrito en la bibliografía como 'pseudooclusión',

'casi oclusión', 'oclusión incompleta', 'oclusión subtotal', 'signo de la cuerda', 'carótida interna distal pequeña', o 'estrechamiento postestenótico', donde se observa un importante colapso de la luz de la arteria carótida interna (ACI) por encima de una estenosis crítica [1-6] (Figs. 1, 2 y 3).

Estudios multicéntricos recientes sugieren un dudoso beneficio de la endarterectomía carotídea (EC) en estos pacientes [7-10]. Así, por ejemplo, en la revisión de los resultados finales del ECST (*Euro-pean Carotid Surgery Trial*) se concluye que la ciru-

Aceptado tras revisión externa: 04.01.07.

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular II. ^b Servicio de Neurología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, Asturias, España.
Correspondencia: Dr. Hugo Cubillas Martín. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular II. Julián Clavería, s/n. E-33006 Oviedo (Asturias). E-mail: cubillas1975@hotmail.com

© 2007, ANGIOLOGÍA



Figura 1. Arteriografía: pseudooclusión carotídea ('signo de la cuerda').

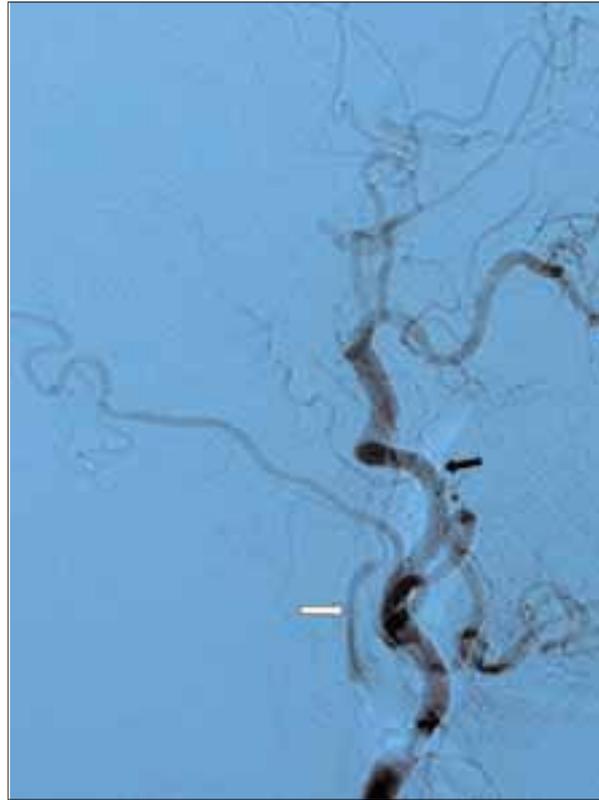


Figura 2. Arteriografía: oclusión origen carótida interna, con su relleno proximal tardío (flecha blanca); permeabilidad de carótida externa (flecha negra).

gía carotídea aporta un gran beneficio para estenosis del 70-99% y moderado para aquellas del 50-69%; sin embargo, es escasamente beneficiosa en pacientes con 'estenosis cercanas a la oclusión' [9].

El estudio angiográfico se ha considerado el patrón de referencia para diferenciar las estenosis críticas de ACI, cercanas a la oclusión, de las obstrucciones completas. Se han descrito una serie de criterios angiográficos para tratar de identificar las POC, entre los que se encuentran: retraso en la llegada intracraneal del contraste de la ACI comparado con la arteria carótida externa (ACE), circulación colateral intracraneal a través de vasos contralaterales o dilución ipsilateral del contraste y marcada reducción del diámetro de la ACI, comparada con la ACI contralateral o con la ACE ipsilateral [7].

Se presenta nuestra experiencia de 13 casos de POC sintomática intervenidos quirúrgicamente, evaluando el resultado clínico y hemodinámico.

Pacientes y métodos

Entre enero de 1999 y diciembre de 2005 se trataron en nuestro servicio 13 pacientes con pseudooclusiones de ACI sintomáticas, de un total de 328 intervenciones carotídeas, que representan un 3,96% de dicha cirugía. Los pacientes procedían remitidos desde el Servicio de Neurología o de consultas externas de Cirugía Vascular, donde se controlaban clínicamente por presentar patología vascular. La mayoría de ellos (12) referían clínica homolateral a la POC: siete

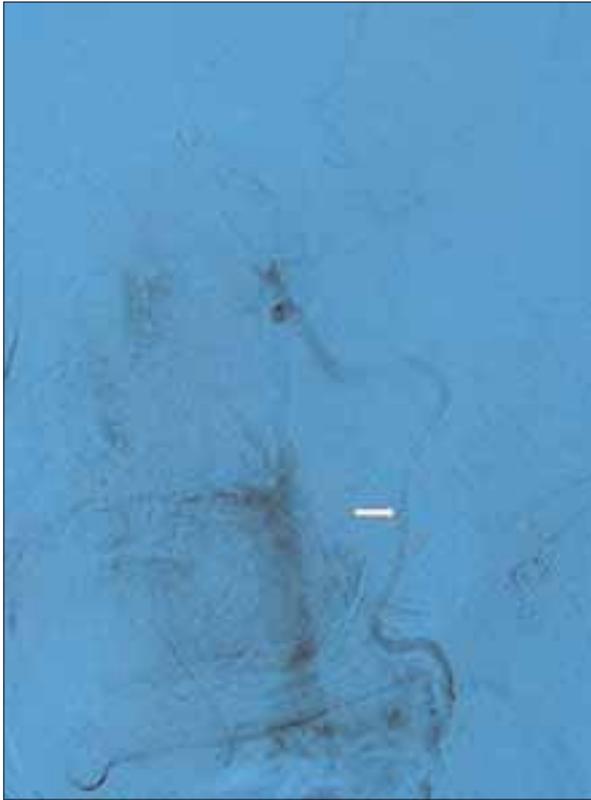


Figura 3. Arteriografía: relleno distal retardado de la carótida interna en el mismo paciente (flecha).

pacientes con infarto cerebral (53,8%), tres con accidente isquémico transitorio (AIT) (23,1%) y dos con amaurosis fugaz (15,4%); el paciente restante presentaba síncope de repetición (7,7%).

Los criterios diagnósticos de inclusión en el estudio fueron: eco-Doppler (ED) de troncos supraaórticos (TSA): oclusión origen carótida interna, flujo en goteo o señal distal amortiguada y arteriografía de TSA: obstrucción origen carótida interna con relleno filiforme distal (Fig. 1, 2 y 3). Los criterios arteriográficos aplicados son los referidos por Fox et al [7] y aparecen enumerados en la introducción.

En todos se realizó ED y arteriografía, y en siete de ellos angiorresonancia de TSA previa. Se objetivó afectación de la carótida contralateral en nueve pacientes (cuatro con estenosis < 70%, cuatro con estenosis > 70% y una oclusión).

Se indicó la revascularización quirúrgica en todos ellos.

Se determinó la reserva hemodinámica cerebral por Doppler transcraneal (DTC) utilizando como método de valoración el índice de apnea, de acuerdo con Markus et al [11,12]. La reserva preoperatoria se había realizado en muy pocos casos –por lo que no fue posible su análisis–, mientras que la postoperatoria se realizó en todos los pacientes.

El control clínico postoperatorio se realizó mediante ED de TSA, en el postoperatorio inmediato y anualmente. Tras la revascularización se midió el diámetro de la ACI tan distal como fue posible, para observar si se lograba una normalización de su calibre comparándolo con el de la carótida interna contralateral.

Resultados

La edad media fue de 66,6 años; 12 varones y una mujer. La distribución de los factores de riesgo estudiados fue la siguiente: tabaquismo en nueve pacientes (69,2%), dislipemia en nueve (69,2%), hipertensión arterial en ocho (61,5%), diabetes mellitus en cinco (38,4%), cardiopatía isquémica en cuatro (30,7%) y arteriopatía periférica en tres (23,1%). El 77% de los pacientes (10) presentaba más de un factor de riesgo.

Indicada la revascularización quirúrgica, como se ha señalado, se pudo revascularizar la ACI mediante una disección carotídea amplia –tanto como fue necesaria y posible– hasta alcanzar ACI distal sana, en 12 pacientes (92,3%); sólo en un caso se hizo su ligadura con EC común y externa (7,7%). La técnica de revascularización empleada fue: 11 EC y un *bypass* a ACI distal con vena safena interna. Sólo en el caso de obstrucción contralateral se colocó *shunt*, basándose en la medida de la presión retrógrada de carótida interna. En el resto, el tiempo medio de clampaje fue de 40 minutos, con una presión retró-

grada media de 48 mmHg. De las 11 EC, 10 se cerraron con parche (ocho de safena y dos protésicos) y una se realizó por eversión.

La morbimortalidad quirúrgica de la serie fue de 0%.

El control clínico postoperatorio fue de 3-69 meses (media: 31,6 meses), encontrándose todos vivos, asintomáticos y con permeabilidad de la ACI. No se han apreciado reestenosis. En nueve de los casos revascularizados se midió el diámetro de la ACI distal, observándose su normalización comparado con la carótida interna contralateral, con una media de 0,57 cm; en dos no fue posible por baja fiabilidad, y en uno, el del *bypass*, no se consideró, ya que existían dudas entre la ACI distal y la zona distal de la vena.

La reserva hemodinámica homolateral preoperatoria se había realizado en pocos casos, por lo que no se considera. La postoperatoria se encontró dentro de límites normales en 11 pacientes (84,6%), mermada en un caso (7,7%) y exhausta en el caso restante (7,7%) durante el estudio con DTC.

Discusión

Dentro de la patología carotídea, la frecuencia de la POC es baja, correspondiendo a menos del 4% de la cirugía de este territorio [13-16]; de ahí que el número de casos sea bajo en las series publicadas; en la serie que se presenta se encontró en un porcentaje similar, del 3,96%.

En la mayor parte de las publicaciones, el estudio angiográfico se ha considerado el patrón de referencia para diferenciar las estenosis críticas de ACI, cercanas a la oclusión, de las obstrucciones completas [7,17]. Los criterios angiográficos utilizados para identificar las POC se han referido en la introducción. Algunos estudios retrospectivos sugieren que el Doppler color puede detectar POC, con una sensibilidad del 78-100% [1,6,18,19]; pero otros cuestionan

que la ecografía pueda distinguir una oclusión completa de una pseudooclusión, requiriéndose una evaluación más completa [20,21]. Un estudio prospectivo que validaba la ecografía frente a la angiorresonancia, usando la arteriografía como patrón oro [15], mostró que la exploración con ecocontraste o *power-Doppler* era capaz de identificar POC, mientras que la ecografía sin contraste y la angiorresonancia no podían hacerlo.

La tomografía computarizada helicoidal multicorte correlaciona bien los hallazgos angiográficos diagnósticos de POC [22]; sin embargo, no aporta información sobre la velocidad y dirección del flujo sanguíneo.

En la presente serie, el diagnóstico de sospecha se realizó mediante ED y posteriormente se hizo arteriografía de TSA en todos los pacientes, entendiéndose que las decisiones terapéuticas en estos casos no deben tomarse sin ella.

Los resultados de los estudios multicéntricos aleatorios publicados en la última década han influido significativamente en el tratamiento de la enfermedad carotídea extracraneal (sintomática o asintomática) proporcionando evidencias sobre los riesgos y beneficios de la EC frente al tratamiento médico [23-27]. Sin embargo, el tratamiento de la POC no se ha descrito específicamente y continua siendo fuente de discusión.

Morgenstern et al [28], usando los criterios NAS-CET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialist*) en un estudio de 106 pacientes sintomáticos con 'estenosis cercanas a la oclusión', concluyen que la EC es beneficiosa y no más peligrosa que en pacientes con estenosis de 70-94%, siempre que el procedimiento lo realicen cirujanos experimentados, y con una baja tasa de complicaciones. En contra de esto, un artículo reciente, donde se revisan los resultados finales del ECST, afirma que la cirugía ofrece un pequeño beneficio en pacientes sintomáticos con 'casi oclusión' y que el buen pronóstico con tratamiento médico se debe probablemente a

la presencia de buena circulación colateral, visible angiográficamente en muchos pacientes con estrechamiento de la ACI distal a una estenosis crítica [9]. En nuestro estudio, la presión retrógrada media de la ACI fue de 48 mmHg, lo que podría indicar que existe una aceptable compensación a través de colaterales intracraneales, sin que, no obstante, hubiera sido suficiente para mantener al paciente asintomático.

En las últimas publicaciones continúa sin estar claro el beneficio de la EC en la POC frente al mejor tratamiento médico [7,8,29].

En el presente estudio se ha logrado no sólo la repermeabilización de la ACI, sino que, además, se ha demostrado la recuperación de su diámetro habitual a largo plazo (media: 0,57 cm), sin que se hayan observado reestenosis.

Los resultados de angioplastia o *stent* –como solución del problema– no se han publicados todavía, aunque las estenosis largas mayores de 2 cm y críticas superiores al 99% ('signo de la cuerda') se han recogido entre las contraindicaciones en la revisión de Sullivan [30].

No hay datos disponibles con respecto a la ecoestructura de la placa carotídea en POC, pero parece que la lenta velocidad del flujo sanguíneo en estos casos puede reducir el riesgo de ruptura de la placa y la consiguiente embolización distal. Así, Rothwell et al defienden la teoría de que el estrechamiento postestenótico de la ACI puede desempeñar un papel protector, ya que el flujo distal en la estenosis es insuficiente para provocar embolización cerebral [31].

Se ha demostrado mediante diversos estudios de perfusión cerebral (tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada por emisión de fotón único, DTC, resonancia y angiografía) que con el incremento de la estenosis de la ACI se desarrolla una circulación colateral compensatoria [5,32,33].

En el estudio NASCET, en pacientes tratados médicamente que en la angiografía cerebral presentaban circulación colateral, se reducía a los 2 años el riesgo de padecer AIT, ictus o infartos hemisféricos fatales de un 36 a un 19%, de un 28 a un 11% y de un 13 a un 6%, respectivamente [5]. Blaser et al señalaron que en pacientes con estenosis graves, sintomatología reciente y afectación hemodinámica hemisférica ipsilateral en el DTC, la incidencia de infarto cerebral en aquellos con baja reactividad cerebral media era del 27% por mes, comparada con los que tenían reactividad normal, que era del 5% [34]. En la serie presentada se objetiva que la reserva hemodinámica postoperatoria está dentro de límites normales en la gran mayoría, y que los pacientes cuya vasorreactividad está afectada, al igual que sucede en los estudios de reserva realizados sobre estenosis carotídeas no POC, son aquellos con mayor carga de factores de riesgo vascular, particularmente hipertensión grave. Se ha demostrado que la hipertensión provoca una esclerosis vascular que conduce a la anulación de la reserva hemodinámica y, con ello, a un riesgo incrementado de patología cerebral de pequeño vaso [35-37].

Dado que no se ha encontrado un aumento de la morbimortalidad quirúrgica en nuestra serie, se considera indicada la intervención quirúrgica en casos sintomáticos de POC, ya que logra recuperar la permeabilidad de la ACI y la reserva hemodinámica en la mayor parte. Se trata de pacientes que con frecuencia presentan, además, afectación de la carótida contralateral y que, a largo plazo, se benefician de la revascularización carotídea tanto desde el punto de vista clínico como hemodinámico, previniendo además la aparición de nueva sintomatología. Nuestros resultados avalan la seguridad de la cirugía en manos expertas en pacientes con POC sintomática y deben hacer reconsiderar la actitud conservadora propugnada por algunos autores.

Bibliografía

1. Berman SS, Devine JJ, Erdoes LS, Hunter GC. Distinguishing carotid artery pseudo-occlusion with color flow Doppler. *Stroke* 1995; 26: 434-8.
2. Dix JE, McNulty BJ, Kalimes DF. Frequency and significance of a small distal ICA in carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1215-8.
3. Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993; 186: 316-8.
4. Gabrielsen TO, Seeger JF, Knake JE, Burke DP, Stilwill EW. The nearly occluded internal carotid artery: a diagnostic trap. *Radiology* 1981; 138: 611-8.
5. Henderson R, Eliasziw M, Fox AJ, Rothwell PM, Barnett HJ. The importance of angiographically defined collateral circulation in patients with severe carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31: 128-32.
6. Lee DH, Gao F, Rankin RN, Pelz DM, Fox AJ. Duplex and color Doppler flow sonography of occlusion and near occlusion of the carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1267-74.
7. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2086-94.
8. Giannoukas AD, Labropoulos N, Smith FC, Venables GS, Beard JD. Management of the near total internal carotid artery occlusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 250-5.
9. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, for the European Carotid Surgery Trialists Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2003; 34: 514-23.
10. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-16.
11. Marcus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992; 23: 668-73.
12. Müller M, Voges M, Piepgras U, Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. *Stroke* 1995; 26: 96-100.
13. Pulli R, Frosini P, Gatti M, Narcetti S, Bernacchi R, Pratesi C. Internal carotid pseudo-occlusion: early and late results. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997; 38: 15-20.
14. Ammar AD, Turrentine MW, Fartha SJ. The importance of arteriographic interpretation in occlusion or pseudo-occlusion of the carotid artery. *Surg Gynecol Obstet* 1998; 167: 119-23.
15. Furst G, Saleh A, Wenserski F, Malms J, Cohnen M, Aulich A, et al. Reliability and validity of noninvasive imaging of internal carotid artery pseudo-occlusion. *Stroke* 1999; 30: 1444-9.
16. O'Leary DH, Mattle H, Potter JE. Atheromatous pseudo-occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 1989; 20: 1168-73.
17. Berman SS, Bernhard VM, Erly WK, McIntyre KE, Erdoes LS, Hunter GC. Critical carotid artery stenosis: diagnosis, timing of surgery, and outcome. *J Vasc Surg* 1994; 20: 499-510.
18. Kirsch J, Wagner LR, James EM, Charboneau JW, Nichols DA, Meyer FB, et al. Carotid artery occlusion: positive predictive value of duplex sonography compared with arteriography. *J Vasc Surg* 1994; 19: 642-9.
19. Labropoulos N, Androulakis A, Allan R, Giannoukas AD, Touloupakis E, Tegos T, et al. The value of colour flow imaging in the detection of subtotal and total internal carotid artery occlusion. *Vasc Surg* 1997; 31: 775-9.
20. Paciaroni M, Caso V, Cardaioli G, Corea F, Millia P, Venti M, et al. Is ultrasound examination sufficient in the evaluation of patients with internal carotid artery severe stenosis or occlusion. *Cerebrovasc Disc* 2003; 15: 173-6.
21. Ascher E, Markevich N, Hironngani A, Kallakuri S. Pseudoocclusion of the internal carotid artery: a rationale for treatment on the basis of a modified carotid duplex scan protocol. *J Vasc Surg* 2002; 35: 340-5.
22. Chen CJ, Lee TH, Hsu HL, Tseng YC, Lin SK, Wang LJ, et al. Multi-slice CT angiography in diagnosing total versus near total occlusions of the internal carotid artery. Comparison with catheter angiography. *Stroke* 2004; 35: 83-5.
23. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
24. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trialists Collaborative Group. The final results of the NASCET trial. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
25. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomised trial of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
26. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, Executive Committee. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
27. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.
28. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJM, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. *Neurology* 1997; 48: 911-5.
29. Bartlett ES, Walters TD, Symons SP, Fox AJ. Diagnosing carotid stenosis near-occlusion by using CT angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 632-7.
30. Sullivan TM. Current indications, results and technique of carotid angioplasty/stenting. *Semin Vasc Surg* 2005; 18: 87-94.

31. Rothwell PM, Warlow CP. Low risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? *Stroke* 2000; 31: 622-30.
32. Schaser KD, Settmacher U, Puhl G, Zhang L, Mittlmeier T, Stover JF, et al. Noninvasive analysis of conjunctival microcirculation during carotid artery surgery reveals microvascular evidence of collateral compensation and stenosis-dependent adaptation. *J Vasc Surg* 2003; 37: 789-97.
33. Hendrikse J, Rutgers DR, Klijn CJ, Eikelboom BC, Van der Grond J. Effect of carotid endarterectomy on primary collateral blood flow in patients with severe carotid artery lesions. *Stroke* 2003; 34: 1650-4.
34. Blaser T, Hofmann K, Buerger T, Effenberger O, Walleesch CW, Goertler M. Risk of stroke, transient ischemic attack, and vessel occlusion before endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *Stroke* 2002; 33: 1057-62.
35. Geraskina LA, Suslina ZA, Foniakin AV. Reactivity of cerebral vessels in patients with circulatory encephalopathy, arterial hypertension and cerebral hypoperfusion risk. *Ter Arkh* 2001; 73: 43-8.
36. Cupini LM, Diomedei M, Placidi F, Silvestrini M, Giacomini P. Cerebrovascular reactivity and subcortical infarctions. *Arch Neurol* 2001; 58: 577-81.
37. Wijnhoud AD, Koudstaal PJ, Dippel DW. Relationships of transcranial blood flow Doppler parameters with major vascular risk factors: TCD study in patients with a recent TIA or non-disabling ischemic stroke. *J Clin Ultrasound* 2006; 34: 70-6.

*SYMPTOMATIC PSEUDO-OCCLUSION OF THE CAROTID ARTERY:
SURGICAL TREATMENT AND OUTCOMES*

Summary. Introduction. *Recent multicentre studies suggest dubious benefits for carotid endarterectomy (CE) in patients with pseudo-occlusion of the carotid artery (POC).* Aim. *To evaluate the clinical and haemodynamic outcomes of CE in cases of symptomatic POC.* Patients and methods. *Between 1999 and 2005 interventions were carried out on 13 patients with symptomatic pseudo-occlusion of the internal carotid artery (3.96% of the carotid surgery conducted): seven with cerebral infarction (53.8%), three with transient ischemic attack (23.1%), two with amaurosis fugax (15.4%) and one with recurring syncopes (7.7%). Doppler ultrasonography and angiography recordings were performed in all cases. Diagnostic criteria for Doppler ultrasonography were occlusion with its origin in the internal carotid artery, a drip flow or attenuated distal signals. Diagnostic criteria for angiography were occlusion with its origin in the internal carotid artery with filiform distal filling. Surgical revascularisation was indicated in all cases. Results. The internal carotid artery was revascularised in 12 patients (92.3%) and ligation was performed in one of them (7.7%). Revascularisation technique: 11 CE and one distal internal carotid artery bypass. Surgical morbidity and mortality rates of 0%. Clinical monitoring: 3-69 months (mean: 31.6 months) using transcranial and supra-aortic trunk Doppler ultrasonography; all patients were alive, asymptomatic and with patency of the internal carotid artery. The post-operative homolateral haemodynamic reserve was found to be at normal levels in most of the patients. Conclusions. Surgical intervention is considered to be indicated in symptomatic cases of POC, as it achieves repatency of the carotid artery and normalises the haemodynamic reserve in a high percentage of cases; it also prevents the appearance of new symptoms in the long term. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 147-53]*

Key words. *Arteriography. Carotid artery. Endarterectomy. Pseudo-occlusion of the carotid artery. String sign. Transcranial Doppler ultrasonography.*

Fiabilidad de los tests diagnósticos no invasivos en la recurrencia de la trombosis venosa profunda

J.M. Fontcuberta-García^a, I. Leal^a, A. Flores-Herrero^a, A. Orgaz Pérez-Grueso^a,
M. Bermúdez^b, J.M. Benito^b, M. Doblas-Domínguez^a

FIABILIDAD DE LOS TESTS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS EN LA RECURRENCIA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Resumen. Introducción. Los síntomas y signos clínicos de la trombosis venosa profunda recurrente (TVPR) pueden ser muy anodinos, confundiendo con la sintomatología producida por un síndrome posttrombótico. Los errores diagnósticos tienen gran trascendencia, ya que los falsos positivos suponen realizar un tratamiento posiblemente indefinido con anticoagulantes, y los falsos negativos exponen al paciente a nuevos episodios de TVPR y/o a un embolismo pulmonar. Desarrollo. En esta revisión se discutirán los mecanismos fisiopatológicos de la TVPR y se realizará una valoración de los diferentes tests diagnósticos y su fiabilidad. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 155-72]

Palabras clave. Doppler. Flebografía. Síndrome postflebitico. Tromboflebitis. Trombosis venosa. Ultrasonografía.

Introducción

El diagnóstico de la trombosis venosa profunda recurrente (TVPR) es todavía un problema difícil de resolver y supone un importante reto para el clínico. Los síntomas y signos clínicos de la TVPR pueden simular a aquellos producidos por una trombosis venosa profunda (TVP) aguda o, por el contrario, pueden ser muy anodinos, confundiendo con la sintomatología producida por un síndrome posttrombótico (SPT). De hecho, durante el primer año después de una TVP inicial pueden existir episodios sugestivos de TVPR en 1/3 de los pacientes, a pesar de un correcto tratamiento anticoagulante [1]; tan

sólo un 20-30% de esos episodios serán auténticas TVPR. En un 30-50% de pacientes la causa de la sintomatología se deberá a exacerbaciones de la sintomatología habitual de un SPT. En el resto de los pacientes se presentarán otras enfermedades que simulan una TVP, como la existencia de un quiste de Baker, hematomas musculares, artralgiás, etc. [2]. Debido a esta dificultad para elaborar un diagnóstico clínico adecuado, es esencial realizar alguna prueba diagnóstica que nos permita confirmar la sospecha clínica de TVPR. Los tests diagnósticos son necesarios debido a que 2/3 de los pacientes con sospecha clínica de TVPR no presentarán un cuadro agudo [3]. Sin embargo, en el momento actual, todas las pruebas diagnósticas tienen importantes limitaciones en pacientes con TVPR.

En esta revisión se discutirán los mecanismos fisiopatológicos de la TVPR, y se realizará una valoración de los diferentes tests diagnósticos y su fiabilidad. Por último, consideraremos los últimos avances diagnósticos en esta materia.

Acceptado tras revisión externa: 02.03.07.

^a Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. ^b Laboratorio Vascular. Hospital Virgen de la Salud. Toledo, España.

Correspondencia: Dr. Juan Fontcuberta. Gran Vía de San Francisco, 8, esc. A, 1.º izq. E-28005 Madrid. E-mail: juanfontcuberta@telefonica.net

© 2007, ANGIOLOGÍA

Definición de la trombosis venosa profunda recurrente

Los eventos trombóticos que ocurren después de una TVP inicial pueden ser de tres tipos:

- Extensión del trombo a una zona de la extremidad inicialmente no afectada.
- Propagación del trombo a nuevos segmentos en la extremidad ipsilateral.
- Retrombosis de un segmento parcialmente ocluido o recanalizado.

No se sabe bien si estos sucesos tienen diversos mecanismos fisiopatológicos, aunque las diferencias existentes en el momento en que suceden estos eventos trombóticos, sugieren que se tratan de fenómenos distintos [4].

La propagación a segmentos ipsilaterales tiende a ocurrir en los primeros 40 días después de una TVP inicial. Esto sugiere la persistencia de un estímulo trombótico similar al que causó la TVP inicial. Por el contrario, el desarrollo de trombosis venosas en la extremidad contralateral y la retrombosis ocurren algo más tarde. Anatómicamente, la retrombosis sucede en extremidades con una afectación más extensa, mientras que la propagación tiende a ocurrir en segmentos inicialmente menos afectados.

Dentro del concepto de retrombosis existe cierto grado de confusión y habitualmente se incluyen todos los eventos trombóticos que suceden tras un primer episodio de TVP.

Importancia del problema de la trombosis venosa profunda recurrente

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que la TVPR es más frecuente de lo que en un principio se pensaba. Después de una media de seguimiento de aproximadamente ocho años en pacientes con un primer episodio de TVP, una tercera

parte de éstos desarrollará una nueva complicación trombótica venosa [5].

La aparición de un tromboembolismo venoso recurrente (TEVR) es importante debido a que, cuando aparece en los tres primeros meses tras iniciar un tratamiento anticoagulante, es fatal en el 9-26% de los casos [6]. Además, la TVPR que ocurre en la misma extremidad se asocia a un riesgo seis veces mayor de desarrollar un SPT, probablemente debido a un daño mayor de las válvulas venosas, o a una mayor obstrucción al flujo venoso [7]. Otro aspecto importante diagnóstico son las consecuencias que tiene un error diagnóstico. Un falso positivo de TVPR supone realizar un tratamiento posiblemente indefinido con anticoagulantes, con el potencial riesgo de sangrado que ello supone [5,8,9]. Un falso negativo expone al paciente a nuevos episodios de TVPR y/o a un embolismo pulmonar fatal.

También es importante detectar la presencia de una TVPR, ya que permitirá conocer cuáles son los principales factores de riesgo asociados a este evento, de modo que podamos seleccionar aquellos pacientes en los que no es adecuado el tratamiento ambulatorio. El registro RIETE (Registro Informatizado de Pacientes con Enfermedad Tromboembólica Venosa en España) [10] demostró mediante un análisis multivariado un aumento de eventos adversos en los primeros 15 días de tratamiento (TVPR, embolismo pulmonar, sangrado y muerte) en aquellos pacientes con TVP bilateral, insuficiencia renal, peso inferior a 70 kg, inmovilidad reciente, insuficiencia cardíaca crónica y cáncer. Una simple puntuación basada en estas variables permitiría seleccionar más adecuadamente aquellos pacientes que pueden ser tratados con seguridad de modo ambulatorio.

Fisiopatología de la trombosis venosa profunda recurrente

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que

Tabla I. Mecanismos fisiopatológicos asociados con riesgo aumentado de TVPR.

Deficiencias hereditarias
Antitrombina III
Proteína C
Proteína S
Resistencia a la proteína C activada
Cáncer
Trombosis venosa profunda recurrente previa
Calidad de la terapia anticoagulante
Heparina
Tiempo medio para alcanzar niveles terapéuticos
Duración
Tipo
Anticoagulantes orales
Duración

se han asociado con un riesgo aumentado de TVPR (Tabla I).

Las deficiencias hereditarias de los inhibidores del sistema de coagulación pueden provocar un estado protrombótico. Entre los factores de riesgo hereditarios para el tromboembolismo venoso (TEV) se encuentran la deficiencia de antitrombina, la deficiencia de proteína C, la deficiencia de proteína S, el factor V de Leiden (FVR506Q), el factor II (20210A) y la disfibrinogenemia.

Entre los factores de riesgo hereditarios/adquiridos se encuentran la hiperhomocisteinemia y los niveles elevados de fibrinógeno y de los factores II, VIII, IX y XI. La trombofilia más frecuente es la existencia del factor V de Leiden (Tabla II).

Los pacientes que deberían estudiarse para descartar la existencia de trombofilias son: jóvenes con

Tabla II. Prevalencia de trombofilias en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) idiopática y en la población normal.

	TVP idiopática (%)	Población normal (%)
Antitrombina III	3	0,2
Proteína C	2	0,3-0,4
Proteína S	2	0,7
Factor V de Leiden	20-40	3-7
Factor II 20210A	6-8	2-6
Factor VIII > 250	15-25	5-11
Antifosfolípido Ab	10-15	2
Homocisteinemia	10	3-10
Cualquier trombofilia	68-100	16-37

TEV, historia familiar, TEV idiopática o TEVR, localización en lugares poco habituales, trombosis arterial y venosa. En un estudio prospectivo de Christiansen et al [11], se estudiaron de forma prospectiva 474 pacientes consecutivos con un primer episodio de TEV, el 67% con algún tipo de trombofilia y con un seguimiento medio de 7,3 años. La tasa de recurrencia anual fue del $25,9 \times 1.000$. La incidencia fue mayor en los primeros dos años. Sin embargo, esta incidencia fue menor de lo que en un principio se pensaba.

De Stefano et al [12] determinaron que los pacientes con un déficit hereditario de antitrombina C, proteína C o proteína S tenían un moderado incremento del riesgo de 1,5 veces de padecer una TEVR, en particular los pacientes sintomáticos con déficit de antitrombina III, en los que aumenta el riesgo a 1,9.

La presencia de anticuerpos antifosfolípido también se asocia a un riesgo elevado de recurrencia de TEV [13-18].

El cáncer también provoca liberación de sustancias que inducen un estado de hipercoagulabilidad.

La incidencia de TVPR durante el primer año tras el diagnóstico de un cáncer varía en 1-11% [19]. Esta incidencia aumentada de TVPR en pacientes oncológicos ha sido demostrada también por Prandoni et al [20] en un estudio de 842 pacientes, donde la incidencia acumulada de TEVR en pacientes oncológicos fue del 20,7% –intervalo de confianza al 95% (IC 95%): 15,6-25,8%–, mientras que en no oncológicos fue del 6,8% (IC 95%: 3,9-9,7%). Asimismo, la incidencia acumulada a los 12 meses de hemorragia mayor fue del 12,4% (IC 95%: 6,5-18,2%) en pacientes con cáncer y de 4,9% (IC 95%: 2,5-7,4%) en pacientes sin cáncer (Fig. 1).

Los pacientes con más de un episodio de TVP tienen también una mayor frecuencia de TVPR. Tras presentar una TVPR, los pacientes tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar una nueva TVP, y además tienen mayor riesgo de presentar un tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal [3]. Prandoni ya demostró que la TVP residual debería considerarse como un importante factor de riesgo independiente para el TEVR [21]. La incidencia de TVPR, además, disminuye con el paso del tiempo [7,22], del mismo modo que la cantidad de trombo residual disminuye a través del tiempo en pacientes con una TVP proximal.

Respecto al tratamiento con anticoagulantes, se ha demostrado que la administración de niveles subterapéuticos de heparina en las primeras 48 horas aumenta el riesgo de recurrencias [23]. Asimismo, el tipo de heparina también parece ser importante y estudios tras la administración de heparinas de bajo peso molecular sugieren que hay una disminución de un 50% en la incidencia de TVPR, cuando se comparan con una heparina sódica estándar [24,25]. El tratamiento a largo plazo, ya sea con cumarinas o con dosis ajustadas de heparina, es necesario para preve-



Figura 1. Incidencia acumulada de tromboembolismo venoso recurrente durante el tratamiento con anticoagulación en pacientes con y sin cáncer.

nir las recurrencias [26,27]. La duración de esta profilaxis secundaria es determinante para prevenir el riesgo de TVPR, pero la duración óptima del tratamiento anticoagulante oral todavía se discute, y varía entre 6 semanas y 12 meses.

Distribución de la trombosis venosa profunda recurrente

Fink et al analizaron, mediante un estudio retrospectivo [28], la diferente distribución de la TVP según se tratara de un primer episodio o de una recurrencia. En una serie de 864 pacientes, la incidencia de TVP proximal fue significativamente mayor en pacientes con TVPR que en pacientes con un primer episodio de TVP (Tabla III).

De 233 pacientes con una TVPR, 210 (90%) tenían una TVP proximal, comparada con sólo el 79% de pacientes con un primer episodio de TVP. A la inversa sucedía con la incidencia de TVP distal. La inci-

Tabla III. Incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal en pacientes con una primera TVP y una TVP recurrente (TVPR).

	TVP inicial (n = 631)	TVP recurrente (n = 233)	Total (n = 864)	p
Localización del trombo				
TVP proximal	504 (79%)	210 (90%)	714 (83%)	< 0,001
TVP distal	127 (21%)	23 (10%)	150 (17%)	< 0,001
Embolismo pulmonar				
Incidencia	324 (51%)	120 (52%)	444 (52%)	< 0,05
Sintomático	86 (27%)	32 (27%)	118 (27%)	< 0,05

Tabla IV. Trombosis venosa profunda (TVP) recurrente según el sector venoso afectado.

	TVP poplítea (n = 543)	TVP femoral (n = 645)	TVP iliofemoral (n = 51)
TVP	18	21	5
Embolismo pulmonar	5	11	1
TVP y embolismo pulmonar	0	2	0

Tabla V. Factores asociados a la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente.

	Odds ratio (IC 95%)	p
TVP iliofemoral	2,4 (1,0-6,0)	0,05
TVP femoral	0,9 (0,6-2,0)	0,72
TVP poplítea	0,8 (0,5-1,5)	0,63
Cáncer	2,8 (1,6-4,6)	< 0,1
Inmovilidad reciente	1,5 (0,7-3,1)	0,28
Tromboembolismo venoso	0,4 (0,2-1,0)	0,05

dencia de TEP, sin embargo, fue similar en ambas poblaciones.

También se ha podido comprobar que los pacientes con una TVP iliofemoral extensa y bien an-

ticoagulados tienen el doble de riesgo de desarrollar un TEP que los pacientes sin afectación iliaca [29]. En una serie de 1.149 pacientes con un TEV, la tasa de recurrencia en pacientes con una TVP poplítea fue del 5,1% (23 de 243), en la TVP femoral fue del 5,3% (32 de 453), y en pacientes con una TVP iliofemoral fue mayor, del 11,8% (6 de 51) (Tabla IV).

Dos factores clínicos se asociaron con un riesgo aumentado de enfermedad recurrente: la TVP iliofemoral (*odds ratio* = 2,4; IC 95%: 1,0-6,0) y el cáncer (*odds ratio* = 2,6; IC 95%: 1,5-4,4) (Tabla V).

Requerimientos de los tests diagnósticos de trombosis venosa profunda recurrente

La precisión diagnóstica depende de que existan criterios objetivos que permitan la interpretación de los resultados de un test. Por ello, es esencial calcular la variabilidad intra e interobservador. Además, la realización del test debe estandarizarse y se ha de evaluar en un amplio espectro de pacientes consecutivos, junto con un método de referencia o patrón oro.

Los resultados obtenidos se compararán de forma ciega con los resultados del método de referencia, para determinar los cuatro índices de fiabilidad del test, que son la sensibilidad, la especificidad, el valor pronóstico positivo (VPP) y valor pronóstico negativo (VPN).

Una vez que los criterios de normalidad y anor-

malidad se han definido correctamente y se ha comprobado que la precisión del test es alta, se puede pasar a una tercera fase, aquella donde se determina su utilidad clínica. En esta fase se requiere una validación prospectiva de una gran cohorte de pacientes consecutivos, para determinar si las decisiones respecto al tratamiento anticoagulante pueden basarse en los resultados del test. Ello implica la retirada de la anticoagulación si se demuestra ausencia de TVPR en el test, con un posterior seguimiento que compruebe que esta decisión es segura [1].

Dentro de los tests disponibles para el diagnóstico de una TVPR tenemos los denominados tests invasivos –flebografía ascendente, flebografías selectivas y cavografía– y los tests no invasivos, constituidos por tests de imagen –gammagrafía con fibrinógeno-¹²⁵I, eco-Doppler, angiotomografía computarizada (angio-TC), angiorresonancia magnética (angio-RM)–, tests funcionales (pletismografía de impedancia) y análisis de marcadores biológicos (dímero D). Hay que recordar, no obstante, que el término, referido a un test no invasivo, no significa que no esté exento de complicaciones (radiación de la angio-CT o del fibrinógeno-¹²⁵I). Todos los tests tienen limitaciones potenciales para el diagnóstico de una TVPR, ya que hay muchas circunstancias donde no es fácil distinguir entre un trombo venoso agudo y uno crónico.

Actualmente se ha convertido en un dogma realizar un test de imagen en todos aquellos pacientes con sospecha clínica de TVP, y el test de elección ha sido el ED. Debido a la alta especificidad de este test, un resultado positivo en la maniobra de compresión ha resultado ser lo suficientemente pronóstico como para que se inicie el tratamiento anticoagulante [30-32]. La excepción la constituyen precisamente aquellos pacientes con una historia previa de TVP.

Flebografía en la TVPR

La flebografía se viene considerando tradicionalmente como el patrón oro del resto de las exploraciones. El criterio flebográfico más preciso de TVP es la

Tabla VI. Consideraciones importantes acerca de los tests de imagen.

Invasividad
Administración de contraste
Radiación
Coste
Tasa de fracasos
Dependencia del explorador
Capacidad de repetición
Sensibilidad y especificidad
Variabilidad interobservador e intraobservador
Puntos ciegos
Disponibilidad
Complicaciones
Enfermedad recurrente

existencia de un defecto intraluminal que permanece constante en su localización y tamaño en al menos dos proyecciones diferentes [33]. Sin embargo, la interpretación de una segunda flebografía con un antecedente de TVP suele ser difícil, debido a los cambios anatómicos que se producen en el sistema venoso, irregularidades resultantes del proceso de transformación fibrosa del trombo. De hecho, no existe ningún estudio que haya evaluado sólo la flebografía en pacientes con una TVPR. En un estudio prospectivo realizado por Hull et al [3] se estudiaron 270 pacientes con sospecha de TVPR en combinación con otros métodos no invasivos. En un 33% de los pacientes la flebografía no fue capaz de discriminar entre TVP aguda y TVP antigua.

Esta limitación de la flebografía supone un importante problema para la evaluación del resto de tests, ya que no contamos con un patrón oro completamente fiable. En la tabla VI observamos algunos de

los aspectos más importantes a tener en cuenta cuando consideramos un test de imagen. La flebografía es una prueba invasiva y requiere la canulación de una vena dorsal del pie e introducción de 50-150 mL de contraste yodado. Esta canulación puede fracasar hasta en un 12-14% de los pacientes con las piernas hinchadas o edematosas. También puede existir un defecto de imagen debido a que la distribución del contraste se realiza, sobre todo, por el sistema venoso superficial [34,35].

La variabilidad interobservador también es muy alta a la hora de interpretar las flebografías, con valores κ de 0,53-0,90 [36,37]. Más de un 24% de estudios pueden ser inadecuados en el sector pélvico debido a que la columna de contraste puede encontrarse ya diluida a este nivel [38]. Además, las venas gastrocnemias no se rellenan en más del 75% de los casos, especialmente si se utiliza un torniquete en el tobillo [39].

Pletismografía de impedancia

El principal problema de esta técnica es que sólo es capaz de detectar trombos proximales. Requiere, además de un estudio basal previo, tras una primera TVP, que valore la tasa de normalización y posteriormente estudios seriados en todos los pacientes. Tampoco se ha confirmado su validez clínica en grandes series prospectivas [40].

Uso combinado de la pletismografía de impedancia y fibrinógeno-I¹²⁵

La combinación en su empleo se basa en el hecho de que la pletismografía puede detectar un trombo obstructivo proximal, mientras que la gammagrafía puede registrar la presencia de trombos pequeños y más distales. Es una prueba muy específica, y permite retirar con seguridad la anticoagulación en aquellos pacientes con un test normal [3].

Sin embargo, la prueba es complicada, y utiliza marcadores radiactivos. Existe también un potencial peligro de transmisión de enfermedades víricas asociado a la inyección de fibrinógeno.

Imagen venosa mediante tomografía computarizada marcada con antagonistas plaquetarios del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa

Es una técnica prometedora, pero tiene importantes limitaciones debido a la gran variabilidad interobservador [41]. Es un test escasamente disponible, salvo en centros académicos.

Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de los polímeros de fibrina que forman parte del coágulo sanguíneo. Sus niveles están típicamente elevados en pacientes con un TEV agudo. Pero también pueden estar aumentados en otros procesos, como el postoperatorio de una cirugía, traumatismo, cáncer, hemorragia o sepsis. También pueden aparecer aumentados con la edad y algunos proponen no utilizarlo en mayores de 80 años [42-44]. Los análisis de dímero D son, en general, marcadores sensibles, pero no específicos de TEV. Existen determinaciones de dímero D cualitativas y cuantitativas. Los tests cualitativos se interpretan visualmente como positivos o negativos. Tienen la ventaja sobre los cuantitativos de que son fáciles de realizar, son rápidos y baratos. En general, las sensibilidades y especificidades de estos análisis están en el intervalo del 90 y 70%, respectivamente [45,46].

Debido a las limitaciones que existen para el diagnóstico de la TVPR con los tests disponibles, se ha puesto de nuevo el interés en la utilización del dímero D como test de exclusión.

Existen varias cuestiones importantes respecto a la utilización del dímero D en el diagnóstico de la TVPR. ¿Cuánto tiempo permanece elevado el valor del dímero D después de un primer episodio de TVP? Sie et al [47] demostraron que el valor del dímero D regresaba a la normalidad a los tres meses de un episodio de TVP inicial. D'Angelo et al establecieron el límite en un menor espacio de tiempo [48].

El dímero D ha demostrado su utilidad como test de exclusión en pacientes que se presentan con un primer episodio de TVP [49-51]. Rathbun et al [52] estudiaron la seguridad de retirar la medicación anticoagulante en ausencia de un dímero D positivo. Para ello, emplearon el STA-Liatest D-di (Diagnostica Stago, Asnieres-sur-Seine, France, y Parsippany, New Jersey). Este test ha demostrado una sensibilidad del 96-100% en pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP o TEP sintomático [53,54]. Tras estudiar 300 sospechas de TVP de modo consecutivo, el dímero D resultó negativo en 134 pacientes (45%) y en este grupo no se administraron anticoagulantes. A los tres meses de seguimiento, tan sólo un paciente en la cohorte de pacientes con dímero D negativo presentó TEV confirmado (0,75%; IC 95%: 0,02-4,09%).

Eco-Doppler

Muchos estudios han demostrado la validez de los ultrasonidos en el diagnóstico de la TVP. Un metaanálisis reveló una sensibilidad global del 89% para un primer episodio de TVP, correspondiente a una sensibilidad del 97% (96-98%) en segmentos proximales y del 73% (54-93%) en segmentos distales [55]. La técnica de compresión es muy simple, rápida y repetible. Realizada por técnicos bien entrenados alcanza una variabilidad interobservador muy alta ($\kappa = 0,9$) [56]. Sin embargo, κ disminuye al 0,6 cuando se trata de sectores distales, venas soleogemelares aisladas [57]. Una gran ventaja del eco-Doppler sobre la flebografía convencional es que puede identificar otras causas de dolor y edema en la extremidad.

Debido a esta especificidad tan alta del test, una compresión positiva resulta lo suficientemente pronóstica en la mayoría de los pacientes, como para que se inicie el tratamiento anticoagulante. El crite-

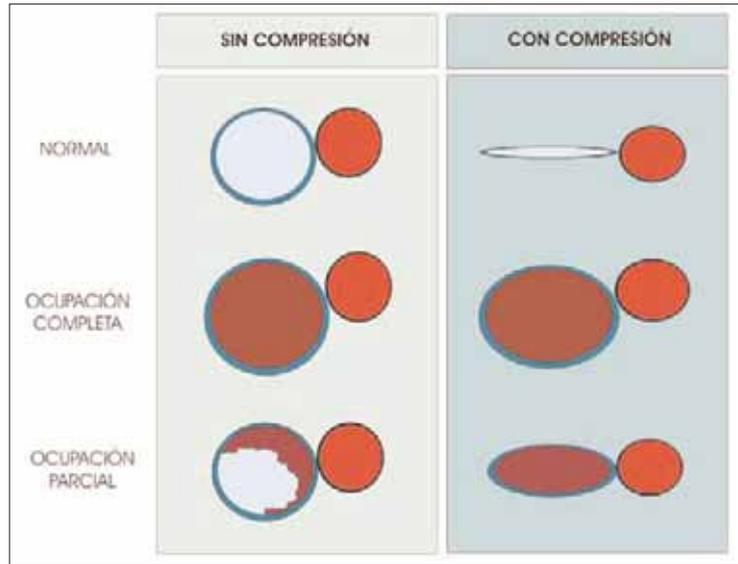


Figura 2. Respuesta de la vena a la compresión, según se trate de una vena sin trombosis venosa profunda (TVP), con TVP o TVP parcial.

rio más preciso para el diagnóstico de TVP y TVPR es la ausencia de compresibilidad de la vena [58]. Pero en el caso de una TVPR, este criterio sólo es aplicable si existe un eco-Doppler previo que demuestre una normalización completa de la vena tras un primer episodio de TVP. En dos estudios prospectivos se demostró que la tasa de normalización ecográfica tras un primer episodio de TVP es tan sólo del 55% a los 12 meses [59,60].

El principal problema, por tanto, del eco-Doppler en el diagnóstico de la TVPR son los resultados falsos positivos. Las características que definen el trombo agudo son la ausencia de ecogenicidad, su carácter oclusivo y su extensión en continuidad. Por ello, ante la presencia de un trombo ecogénico, no oclusivo o discontinuo, debemos sospechar una TVP crónica. Cuando estas características están mezcladas, el diagnóstico carece de fiabilidad.

Para intentar solucionar este problema, se ha desarrollado un nuevo método de medición cuantitativa, consistente en medir el diámetro transversal de la vena, durante una máxima compresión en varios puntos fijos a lo largo de la extremidad (Fig. 2). Estas mediciones se repiten cada tres meses tras un primer

episodio de TVP para obtener unos resultados basales. Un incremento de diámetro durante el seguimiento es indicativo de la existencia de una TVPR [1].

En un estudio realizado sobre 37 pacientes, la variabilidad intraobservador a la hora de medir este diámetro fue menor de 1 mm. La variabilidad interobservador fue de 1 mm en 32 pacientes, 2 mm en tres y 4 mm en dos [61]. Basándose en estos parámetros, parece apropiado diferenciar tres posibles resultados de un test de compresión cuantitativo ultrasonográfico (CUS):

- *Normalidad*: si existe un diámetro estable o incluso disminuido con respecto a exploraciones previas.
- *Dudoso diagnóstico de TVPR*: si existen cambios de diámetro entre 1 y 4 mm. En estos casos, es preferible repetir el test después de unos días.
- *Diagnóstico de TVPR*: incrementos de diámetro mayores de 4 mm con respecto a una exploración previa.

Prandoni et al publicaron en el año 1993 [62] un método simple para la detección de TVPR. Prandoni también consideró la existencia o no de trombo residual [21] estudiando únicamente dos puntos mediante el CUS en la vena femoral común, a la altura de la unión safenofemoral y en la vena poplítea en el segmento medio de la fosa poplítea. El diámetro de la vena se midió en una proyección transversa expresado en milímetros. Las venas se consideraron recanalizadas en las siguientes circunstancias:

- En caso de que el diámetro de la vena fuera < 2 mm en una determinación simple.
- En caso de que el diámetro de la vena fuera < 3 mm en dos determinaciones consecutivas.

Mediante este modo de exploración se demostró, sobre una población de 313 pacientes con TVP, la existencia de una tasa de normalización acumulada del 19,5% al mes, 38,8% a los 6 meses, 58,1% a los 12 meses, 69,3% a los 24 meses, y 73,8% a los 33 me-

ses. Durante el seguimiento, 110 pacientes se presentaron con sospecha de TVPR, y tan sólo se confirmó en 58 pacientes.

La exploración únicamente de dos puntos de la extremidad fue descrita por Cogo et al en el año 1998 [63], demostrando su seguridad y eficacia. Este estudio evaluó los riesgos de retirar la anticoagulación en pacientes con sospecha clínica de TVP y ausencia de signos patológicos en el CUS realizado exclusivamente en dos puntos. La técnica de compresión se realizó femoral y poplíteamente con extensión a la trifurcación de las venas soleogemelares, sin estudiar específicamente las venas soleogemelares aisladas. De una serie de 1.702 pacientes, únicamente se produjeron complicaciones tromboembólicas en un paciente durante el examen seriado a la semana, y en ocho pacientes a los seis meses de seguimiento, resultando una tasa acumulada de eventos tromboembólicos del 0,7% (IC 95%: 0,3-1,2%).

Aunque el eco-Doppler es muy fiable en la detección de TVP en las extremidades, existen dificultades para determinar la edad del trombo. Diferentes parámetros del eco-Doppler se han puesto de manifiesto para intentar precisar la edad del trombo, como el tamaño de la vena, la presencia de colaterales, o la ecogenicidad del trombo. Pero, debido a su imprecisión, no es posible tomar una decisión terapéutica con seguridad. Tampoco las últimas tecnologías aplicadas a equipos de eco-Doppler con uso clínico –color, *power*, sono-CT– parecen ofrecer beneficios sobre la simple técnica de compresión.

Valoración de la regresión del trombo mediante eco-Doppler con compresión

Después de un primer episodio de TVP, la tasa de normalización a los 6 meses se ha estimado en 24-44% [60] de pacientes o 70-78% de segmentos venosos [64,65]. Diversos factores empeoran las tasas de normalización, como son: la edad [66], la inmovilidad [67], un episodio previo de TVPR [66], o la cantidad de trombo [59,60,64,65,68-73], el grado de

oclusión del trombo inicial [68], y la duración de los síntomas anteriores al tratamiento [68].

En un estudio realizado por Piovella et al [74] se monitorizaron prospectivamente las tasas de normalización del eco-Doppler con compresión, en pacientes consecutivos con una TVP sintomática y asintomática. El CUS se realizó sólo femoral y poplíteamente, midiendo los diámetros mayor y menor antes y después de la compresión. Arbitrariamente se definió la normalidad como aquellos segmentos venosos donde el trombo residual ocupaba, tras una máxima compresión, menos del 40% del área de la vena calculada en ausencia de compresión (Fig. 3).

En los pacientes con sospecha de TVPR se utilizaron los siguientes criterios:

- Si previamente existía una completa normalización, un nuevo segmento no compresible en el mismo punto se consideró diagnóstico de TVPR.
- En ausencia de un estudio previo con completa normalización, se diagnosticó una TVPR si existía un trombo oclusivo en el mismo punto donde previamente existía un trombo no oclusivo.
- También la TVPR se diagnosticó si existía un segmento venoso no compresible donde previamente existía un segmento venoso completamente compresible en la misma extremidad donde se había diagnosticado la TVP.

El tiempo medio de normalización fue de 3,4 meses en pacientes con una TVP postoperatoria, de 7,1 meses en pacientes ambulatorios no oncológicos y de 10,3 meses en pacientes oncológicos. Respecto a los sectores, el tiempo de normalización fue similar en el sector femoral y en el poplíteo (4,1 frente a 3,1 meses), pero fue de 8,4 meses cuando la afectación era femoropoplíteo ($p < 0,0001$). La TVPR o un nuevo

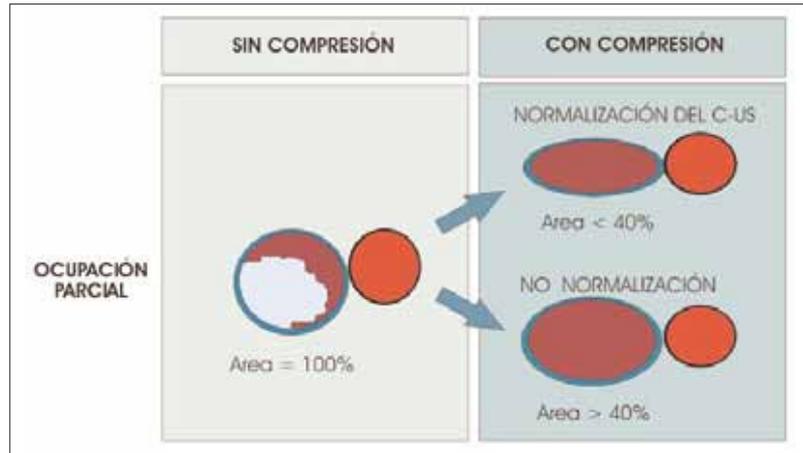


Figura 3. Definición de normalización con eco-Doppler tras una trombosis venosa profunda.

episodio de TVP –episodios de TVP en la pierna contralateral no afectada por la TVP inicial–, fue significativamente más frecuente en pacientes oncológicos (*odds ratio* = 5,11; IC 95%: 1,7-17,1; $p = 0,004$) que en el resto de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, los episodios de TVPR ocurrieron en ausencia de normalización del eco-Doppler color (80%; rango: 48,4-95,1%). Estos hallazgos sugieren que en los pacientes con una TVP postoperatoria, aquellos que presenten una ausencia de normalización del eco-Doppler color a los tres meses deben mantenerse anticoagulados. Asimismo, en los pacientes oncológicos que presenten una resolución del trombo a los 6 o 12 meses, se puede plantear una retirada de la anticoagulación.

Algoritmos diagnósticos en la trombosis venosa profunda recurrente

Basándonos en la información existente, podemos afirmar que es seguro diagnosticar la ausencia de TVP en pacientes sintomáticos en caso de CUS negativos seriados en sectores venosos proximales [63, 75], así como en pacientes con un solo CUS negativo asociado a una probabilidad clínica pretest (PCP) baja [76], o un dímero D negativo [49,77].

Una de las ventajas de este modelo es el estudio únicamente de las venas proximales (femoral y poplítea), ya que el registro de las venas soleogemelares es costoso en tiempo y, además, exige una mayor cualificación técnica. La especificidad del eco-Doppler en este sector todavía no se ha evaluado correctamente, aunque dos pequeños estudios recientes han obtenido un alto VPN [78,79]. Las consecuencias clínicas de una TVP soleogemelar tampoco están bien definidas.

Cuando se exploran únicamente las venas proximales (femoral y poplítea), se ha sugerido la necesidad de repetir la exploración una semana más tarde, si el resultado del test es negativo (test seriado), para detectar precozmente una posible extensión del trombo desde las venas soleogemelares. Este tipo de estrategia se ha validado [63]. Sin embargo, en pacientes sintomáticos sólo un 10-20% de los trombos detectados se encuentran aislados en las venas soleogemelares, y únicamente un 20-30% de ellos pueden extenderse eventualmente a venas proximales. Por esta razón, se considera que un test rutinario es ineficiente e inconveniente [80]. En efecto, estudios que han empleado esta estrategia de eco-Doppler seriado demuestran que existe un porcentaje muy bajo de pacientes (1-2%) con sospecha de TVP y CUS negativo y que se les diagnostica posteriormente una TVP proximal en un estudio eco-Doppler seriado [55,81]. Este resultado de los tests seriados no es coste-efectivo [82,83]. Tres estudios recientes han propuesto estudiar completamente el sistema venoso profundo, tanto las venas proximales como las distales. La obtención de un test negativo excluiría una TVP con seguridad [78,79,84].

Sin embargo, aunque estos estudios constituyen importantes aportaciones al diagnóstico de la TVP, no existen estudios prospectivos aleatorizados que demuestren que retirar la anticoagulación sobre la base de una sola exploración de eco-Doppler, tanto completa como focalizada a las venas proximales, sea seguro. Por ello, actualmente, las estrategias que

emplean las combinaciones de PCP, eco-Doppler y dímero D son ideales.

El modelo más frecuentemente utilizado para el diagnóstico de la TVP es el de predicción clínica de Wells (PCP), desarrollado por Wells et al en 1995. Los diferentes estudios son consistentes en demostrar que el modelo de predicción clínica de Wells es útil en la identificación clínica de pacientes que tienen menos de un 10% de probabilidad de tener una TVP, así como también en identificar pacientes con un riesgo alto de TVP y que, por tanto, requieren pruebas diagnósticas complementarias. El modelo de Wells es más fiable para TVP proximales que para TVP distales. Para las TVP proximales el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*) es de 0,79-0,92, mientras que para las TVP distales disminuye a 0,65-0,79. La asociación del dímero D al modelo mejora el diagnóstico.

Este modelo permite tratar a los pacientes en ausencia de tests objetivos, lo cual es muy importante en muchos lugares del mundo donde no están disponibles estas tecnologías, y también previenen de tratamientos innecesarios en pacientes que tienen que esperar varios días hasta que se pueda realizar el eco-Doppler. La seguridad de tratar pacientes con sospecha de TVP se ha demostrado claramente en cinco estudios recientes, mediante diferentes combinaciones de dímero D y PCP. Estos son los estudios:

- Una baja PCP y un SimpliRed negativo [85].
- Una no alta PCP y un análisis cuantitativo látex dímero D negativo [51].
- Un ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dímero D negativo [50].
- Una no alta PCP y un ELISA dímero D negativo [86].
- Una diferente PCP y un SimpliRed negativo o análisis cuantitativo látex dímero D negativo [87].

Hirsh y Lee han propuesto recientemente un algoritmo diagnóstico para la TVPR [88] similar al usado para diagnosticar a aquellos pacientes con un primer

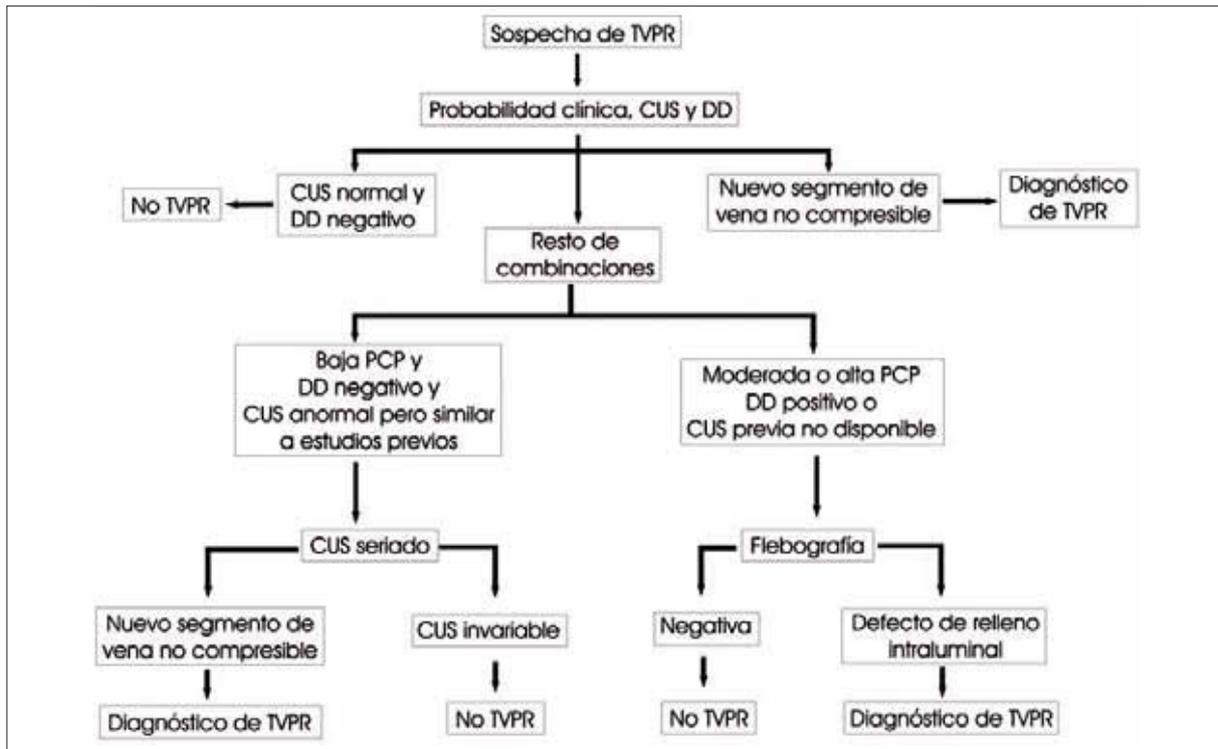


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la trombosis venosa profunda recurrente.

episodio de TVP. A todos los pacientes con sospecha de TVPR se les realiza un eco-Doppler, dímero D y PCP. Sin embargo, para poder valorar el resultado del eco-Doppler es preciso disponer de un eco-Doppler de control en el período inicial. A un incremento en más de 4 mm en el diámetro de la vena comprimida, en un segmento previamente afectado, se le ha atribuido un alto poder diagnóstico para la TVPR [62]. La utilización del método del SimpliRed-dímero D también es muy útil para descartar la existencia de una TVPR. Aunque el dímero D no se ha evaluado en este contexto de TVPR, no hay ninguna razón para sospechar que un dímero D negativo no sea tan preciso para descartar una TVPR como lo es en un primer episodio de TVP. Basándose en estas consideraciones, Hirsh y Lee confirmaron el diagnóstico de una TVPR si existía algún segmento nuevo no compresible en el eco-Doppler. Alternativamente, se descartaba la recurrencia si el paciente tenía un eco-

Doppler negativo y un dímero D negativo. En pacientes donde existe una alta sospecha clínica, u otras combinaciones de dímero D y eco-Doppler, se requiere una exploración seriada con eco-Doppler, o una flebografía. En situaciones donde existe un dímero D positivo y se carece de estudios control con eco-Doppler, puede también ser útil realizar una flebografía que busque defectos intraluminales típicos de una TVP aguda [89].

En la figura 4 se demuestra el algoritmo de esta actuación.

Aplicación del teorema de Bayes a los algoritmos diagnósticos

El teorema de Thomas Bayes nos proporciona una regla mediante la cual podemos actualizar la probabilidad estimada de una determinada hipótesis. Para ello debemos calcular la tasa de probabilidad: probabilidad postest = probabilidad pretest × tasa de probabilidad.

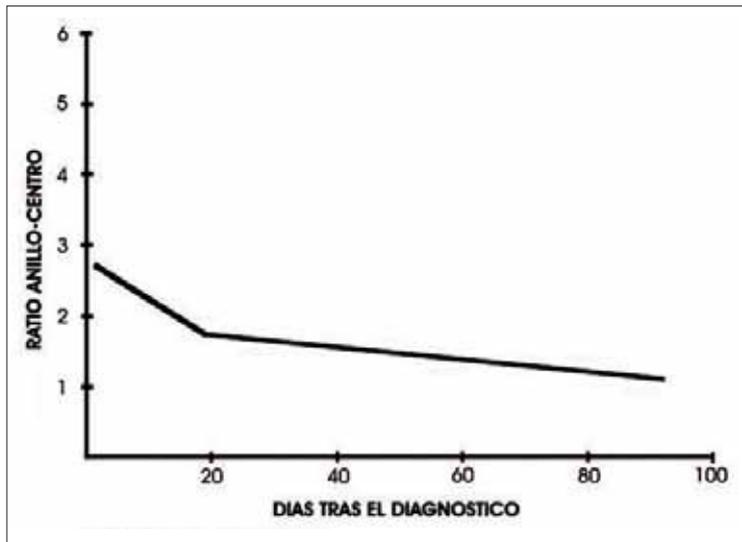


Figura 5. Disminución de la ratio de intensidad de la resonancia magnética con el paso del tiempo.

La tasa de probabilidad para un determinado test es la probabilidad de obtener un determinado resultado para una condición, dividido por la probabilidad de obtener ese mismo resultado en ausencia de dicha condición.

Para un test positivo, la tasa de probabilidad será: sensibilidad / (1 – especificidad). Para un test negativo, la tasa de probabilidad será: (1 – sensibilidad) / especificidad.

Por ejemplo, un paciente con una moderada probabilidad de tener una TVP en el PCP del 17%, tiene un resultado dímero D negativo con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 44%. Podemos calcular la probabilidad posttest del modo siguiente:

$$\text{Probabilidad pretest} = 0,17 / (1 - 0,17) = 0,17 / 0,83.$$

$$\text{Tasa de probabilidad (negativa)} = (1 - 0,96) / 0,44 = 0,04 / 0,44.$$

$$\text{Probabilidad posttest} = (0,17 \times 0,04) / (0,83 \times 0,44) = 0,0186.$$

$$\text{Probabilidad posttest} = 0,0186 / (1 + 0,0186) = 0,018.$$

Por tanto, después de un test dímero D negativo, podemos estimar la probabilidad en un 1,8%.

Resonancia magnética

Según un reciente metaanálisis [90], la sensibilidad media estimada de la RM para la TVP es del 91,5% (IC 95%: 87,5-94,5%), y la especificidad media es del 94,8% (IC 95%: 92,6-96,5%). La sensibilidad para una TVP proximal fue mayor que la sensibilidad para una TVP distal (93,9% frente a 62,1%). Por tanto, la RM tiene una sensibilidad y especificidad similar al eco-Doppler para el diagnóstico de TVP. Sin embargo, dado el coste y la falta de disponibilidad para realizar una RM, así como la administración de contraste IV (gadolinio), es claro que la RM difícilmente

sustituirá al eco-Doppler como primera línea de investigación de la TVP. Sin embargo, ofrece una buena alternativa para aquellos casos donde el eco-Doppler es inadecuado o con resultados no satisfactorios.

Una característica de la RM es su capacidad para distinguir un proceso inflamatorio agudo de otro crónico. La TVP aguda provoca una fuerte reacción inflamatoria en la pared venosa y en los tejidos circundantes, caracterizado por un infiltrado de neutrófilos y seguido por una extravasación de macrófagos dentro de la pared venosa [91,92]. Esta inflamación puede detectarse mediante una venografía realizada con RM y potenciada con gadolinio, manifestándose durante el período agudo como un realce del contraste en la pared de la vena, que disminuye con el paso del tiempo.

Es posible medir la intensidad del realce en la periferia de la vena y en la parte central, y compararla con la vena contralateral. También se puede calcular una ratio de intensidad entre la zona periférica de la vena y la central.

Mediante RM potenciada con gadolinio, las venas con una TVP aguda demuestran una señal brillante en las secuencias de recuperación por inver-

sión, así como un aumento de la señal tras la potenciación con gadolinio. Este aumento de la señal es mayor cuando el trombo está adherido a la pared, a diferencia de situaciones donde existe paso de flujo a través de algún canal, donde se pierde este efecto de potenciación. Froehlich et al publicaron en el año 1997 un trabajo que analizaba estos cambios [93], utilizando un estudio de regresión lineal de la ratio de intensidad entre el anillo y el centro. La relación no fue lineal, sino que existía una disminución en la medida de este índice a partir del día 14 (Fig. 5). Esta pérdida de intensidad de la señal con el paso del tiempo parece que obedece a cambios anatomopatológicos, en relación con la organización del trombo y la disminución de la inflamación.

Perspectivas de futuro

Recientemente se ha descrito una nueva técnica, denominada imagen de elasticidad sonográfica (IES), basada en un método indirecto de análisis de la dureza del trombo, con resultados muy prometedores [94]. Se acepta que un trombo venoso se endurece a medida que avanza su edad y, midiendo la dureza del tejido, es posible determinar la edad del trombo.

La técnica es muy similar a la utilizada en un estudio simple de TVP mediante compresión ultrasónica secuencial. La compresión provocará un desplazamiento de las estructuras y su representación como señal en modo B. Siguiendo el rastro de su movimiento, podemos calcular la elasticidad de los tejidos. Mediante un programa informático, se estima el desplazamiento de los píxeles; según el mayor o menor desplazamiento se representará como una menor o mayor intensidad de color (Fig. 6).

Las propiedades elásticas del trombo se calculan aplicando el módulo de Young [95].

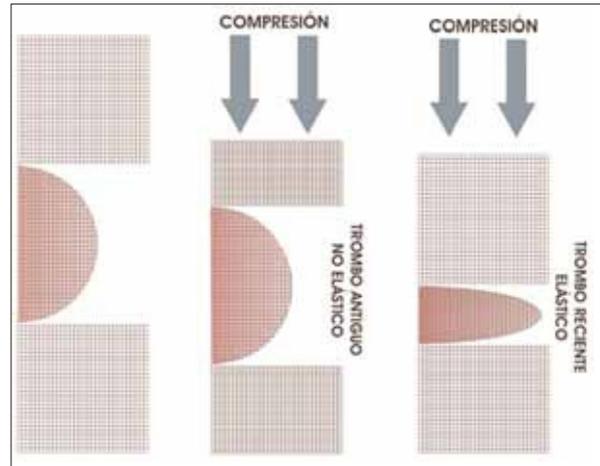


Figura 6. Mediante el cálculo del desplazamiento de las partículas con la presión, se puede medir indirectamente la dureza de los tejidos y la edad estimada del trombo.

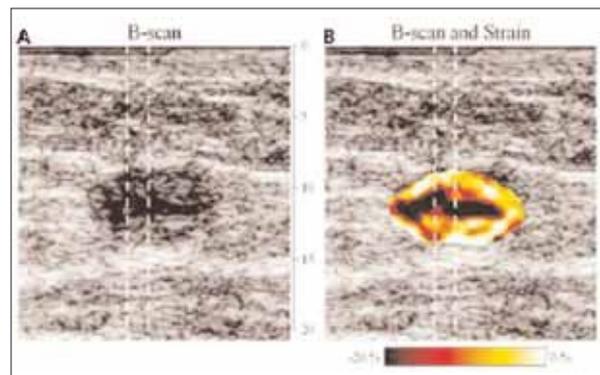


Figura 7. La imagen de elasticidad sonográfica permite diferenciar entre trombosis venosa profunda aguda y crónica: cuanto más oscura es la escala de color, más reciente es el trombo.

Rubin et al [96] estudiaron las diferencias en una población de 52 individuos, 26 con TVP aguda y 28 con TVP crónica. Mientras que la deformación normalizada era de 2,78 en los casos de TVP agudas, en los de TVP crónicas fue de 0,94, diferencia altamente significativa. Basado en estos hallazgos, la IES puede ayudar a diferenciar un trombo agudo de una zona adyacente ocupada por un trombo residual (Fig. 7).

Bibliografía

1. Koopman MM, Buller HR, Ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1995; 25: 49-57.
2. Büller HR, Lensing AWA, Hirsh J, Ten Cate JW. Deep vein thrombosis: new noninvasive diagnostic tests. *Thromb Haemost* 1991; 66: 133-7.
3. Hull RD, Carter CJ, Jay RM, Ockelford PA, Hirsch J, Turpie AG, et al. The diagnosis of acute, recurrent, deep-vein thrombosis: a diagnostic challenge. *Circulation* 1983; 67: 901-6.
4. Meissner MH, Caps MT, Bergelin RO, Manzo RA, Strandness E. Propagation, rethrombosis and new thrombus formation after acute deep venous thrombosis *J Vasc Surg* 1995; 22: 558-67.
5. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7.
6. Douketis JD, Kearon CB, Bates S, Duku E, Ginsberg JS. The risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279: 458-62.
7. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo R, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 155: 1-7.
8. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 761-8.
9. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-8.
10. Trujillo-Santos J, Herrera S, Page A, Soto J, Raventós A, Sánchez R, et al. Predicting adverse outcome in outpatients with acute deep vein thrombosis. Findings from the RIETE registry. *J Vasc Surg* 2006; 44: 789-93.
11. Christiansen SC, Cannegieter S, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293: 2352-61.
12. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C, and protein S. *Haematologica* 2006; 91: 695.
13. Asherson RA, Bagulay E, Pal C, Hughes GR. Antiphospholipid syndrome: five year follow-up. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 805-10.
14. Long AA, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Johnston M, Turner C, Denburg JA, et al. The relation of antiphospholipid antibodies to thromboembolic disease in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *Thromb Haemost* 1991; 66: 520-4.
15. Rosolve MH, Brewer PMC. Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 1992; 117: 303-8.
16. Derksen RHWM, De Groot PHG, Kater L. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long-term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 689-92.
17. Viana JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, López-Soto A, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study in 114 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3-9.
18. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F. The management of thrombosis in antiphospholipid antibodies syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
19. Rickles FR, Edwards LE. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood* 1983; 62: 14-31.
20. Prandoni P, Lensing AWA, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484-8.
21. Prandoni P. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: the role of residual vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003/2004; 33: 351-3.
22. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis. Incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 1260: 769-74.
23. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
24. Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR. Comparison of subcutaneous low molecular weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339: 441-5.
25. Hull R, Raskob GE, Pineo GF. Subcutaneous low molecular weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 975-82.
26. Hull R, Delmore T, Genton E. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 855-8.
27. Hull R, Delmore T, Carter C. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-94.
28. Fink AM, Mayer W, Steiner A. Extent of thrombus evaluated in patients with recurrent and first deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2002; 36: 357-60.
29. Douketis JD, Crowther MA, Foster GA, Ginsberg JS. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis? *Am J Med* 2001; 110: 515-9.
30. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes DPM. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320: 342-5.
31. Heijboer H, Buller HR, Lensing AWA, Turpie AGG, Colly LP, Ten Cate JW. A comparison of real-time compression

- ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993; 329: 1365-9.
32. Anand SS, Wells PS, Hunt D, Brill-Edwards P, Cook D, Ginsberg JS. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279: 1094-9.
 33. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-44.
 34. Kahn SR, Joseph L, Grover SA, Leclerc JR. A randomized management study of impedance plethysmography vs contrast venography in patients with a first episode of clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2001; 102: 15-24.
 35. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002; 136: 89-98.
 36. Couson F, Bounameaux C, Didier D, Geiser D, Meyerowitz MF, Schmitt HE, et al. Influence of variability of interpretation of contrast venography for screening of postoperative deep venous thrombosis on the results of a thromboprophylactic study. *Thromb Haemost* 1993; 70: 573-5.
 37. Illescas FF, Lerclerc J, Rosenthal L, Wolfson C, Rush C, Herba MJ, et al. Interobserver variability in the interpretation of contrast venography, technetium-99m red blood cell venography and impedance plethysmography for deep vein thrombosis. *Can Assoc Radiol J* 1990; 41: 264-9.
 38. Coel MN. Adequacy of lower limb venous opacification: comparison of supine and upright phlebography. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134: 163-5.
 39. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972; 104: 134-44.
 40. Huisman MV, Büller HR, Ten Cate JW. Serial impedance plethysmography for suspected deep venous thrombosis in outpatients. The Amsterdam General Practitioner Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 823-8.
 41. Bates SM, Lister-James J, Julian JA, Taillefer R, Moyer BR, Ginsberg JS. Imaging characteristics of a novel technetium Tc 99m-labeled platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist in patients with acute deep vein thrombosis or a history of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 452-6.
 42. Bosson JL, Barro C, Satger B, Carpentier PH, Polack B, Pernod G. Quantitative high D-dimer value is predictive of pulmonary embolism occurrence independently of clinical score in a well-defined low risk factor population. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 93-9.
 43. Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities. A multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis and prevalence. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2613-8.
 44. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109: 357-61.
 45. Kovacs MJ, MacKinnon KM, Anderson DR. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2001; 115: 140-4.
 46. Heim SW, Schectman JM, Siadaty MS, Philbrick JT. D-dimer testing for deep venous thrombosis: a metaanalysis. *Clin Chem* 2004; 50: 1136-47.
 47. Sie P, Cadroy Y, Elias A, Boccalon H, Boneu B. D-dimer levels in patients with long-term antecedents of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 161-2.
 48. D'Angelo A, D'Alessandro G, Tomassini L, Pittet JL, Dupuy G, Crippa L. Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996; 75: 412-6.
 49. Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, Agnelli G, Guazzaloca G, Scannapieco G, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317: 1037-40.
 50. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353: 190-5.
 51. Bates SM, Kearon C, Crowther M, Linkins L, O'Donnell M, Douketis J, et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 787-94.
 52. Rathbun SW, Whitsett TL, Raskob GE. Negative D-dimer result to exclude recurrent deep venous thrombosis: a management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 839-45.
 53. Van der Graaf F, Van den Borne H, Van der Kolk M, De Wild PJ, Janssen GW, Van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing-comparison of 13 D-dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000; 83: 191-8.
 54. Oger E, Leroyer C, Bressollette L, Nonent M, Le Moigne E, Bizais Y, et al. Evaluation of a new, rapid, and quantitative D-Dimer test in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 65-70.
 55. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster diagnostic imaging practice guidelines initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-77.
 56. Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, Wood JP, Konicki J. Lower-extremity Doppler for deep venous thrombosis -can emergency physicians be accurate and fast? *Acad Emerg Med* 2000; 7: 120-6.
 57. Atri M, Herba MJ, Reinhold C, Leclerc J, Ye S, Illescas FF, et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1361-7.
 58. Levine MN, Hirsh J, Gent M. Optimal duration of oral anti-coagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1993; 69: 982.
 59. Heijboer H, Jongbloets LMM, Büller HR, Lensing AWA, Ten Cate JW. The clinical utility of real-time compression ultrasonography in the diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol Scand* 1992; 33: 297-300.

60. Murphy TP, Cronan JJ. Evolution of deep venous thrombosis: a prospective evaluation with US. *Radiology* 1990; 177: 543-8.
61. Koopman MMW, Jongbloets LMM, Lensing AWA, Büller HR, Ten Cate JW. Clinical utility of a quantitative B-mode ultrasonography method in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis [abstract]. *Thromb Haemost* 1993; 69: 623.
62. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88: 1730-5.
63. Cogo A, Lensing AWA, Koopman MMW, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316: 17-20.
64. Caprini JA, Arcelus JI, Hoffman KN, Size G, Laubach M, Traverso CI, et al. Venous duplex imaging follow up of acute symptomatic deep vein thrombosis of the leg. *J Vasc Surg* 1995; 21: 472-6.
65. Rosfors S, Eriksson M, Leijd B, Nordstrom B. A prospective follow up study of acute deep venous thrombosis using color duplex ultrasound, phlebography and venous occlusion plethysmography. *Int Angiol* 1997; 16: 39-44.
66. Cronan JJ, Leen V. Recurrent deep vein thrombosis. Limitations of US. *Radiology* 1989; 170: 739-42.
67. Lim AC, Roth EJ, Green D. Lower limb paralysis: its effect on the recanalization of deep-vein thrombosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 331-3.
68. Mantoni M. Deep venous thrombosis. Longitudinal study with duplex US. *Radiology* 1991; 179: 271-3.
69. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995; 21: 307-12.
70. Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A. Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zürich study). *Circulation* 1996; 93: 74-9.
71. Franzeck UK, Schalch I, Bollinger A. On the relationship between changes in the deep veins evaluated by duplex sonography and the postthrombotic syndrome 12 years after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77: 1109-12.
72. Baud JM, Stephas L, Ribadeau-Dumas C, Louvet D, Lemasle P, Bosson JL, et al. Short- and medium-term duplex sonography follow-up of deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Clin Ultrasound* 1998; 26: 7-13.
73. Van Ramshorst B, Van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992; 86: 414-9.
74. Piovella F, Crippa L, Barone M, D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with DVT recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002; 87: 515-22.
75. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George J, et al. Predictive value of compression ultrasonography for deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Ann Intern Med* 2000; 160: 309-13.
76. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795-8.
77. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 907-11.
78. Elias A, Maillard L, Elias M, Alquier C, Guidolin F, Gauthier B, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89: 221-7.
79. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, Beyer J, Oettler W, Schmidt B, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228-34.
80. Wells PS. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21: 31-40.
81. Wells PS, Lensing AWA, Davidson BL, Prins MH, Hirsh J. Accuracy of ultrasound for the diagnosis of deep venous thrombosis in asymptomatic patients after orthopedic surgery. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 47-53.
82. Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2000; 110: 33-40.
83. Hillner BE, Philbrick JT, Becker DM. Optimal management of suspected lower-extremity deep vein thrombosis. An evaluation with cost assessment of 24 management strategies. *Arch Intern Med* 1992; 152: 165-75.
84. Stevens SM, Elliot CG, Chan KJ, Egger MJ, Ahmed KM. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140: 985-91.
85. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Crowther M, Brill-Edwards P, Weitz JI, et al. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001; 135: 108-11.
86. Schutgens RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pijlman AH, et al. Combination of a normal d-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 593-7.
87. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227-35.
88. Hirsh J, Lee AYY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-10.
89. Keeling DM, Mackie IJ, Moody A, Watson HG; The Haemostasis and Thrombosis Task Force of British Committee for Standards in Haematology. The diagnosis of deep vein thrombosis in symptomatic outpatients and the potential for clinical assessment and D-dimer assays to reduce the need for diagnostic imaging. *Br J Haematol* 2004; 124: 15-25.

90. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, Van Beek EJR. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007; 17: 175-81.
91. Downing LJ, Strieter RM, Kadall AM, Wilke CA, Brown SL, Wroblewski SK. Neutrophils are the initial cell type identified in deep venous thrombosis induced wall inflammation. *ASAIO J* 1996; 42: 677-82.
92. Wakefield TW, Greenfield LF, Rolfe MW, DeLucia A III, Strieter RM, Abrams GD, et al. Inflammatory and procoagulant mediator interactions in an experimental baboon model of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1993; 69: 164-72.
93. Froehlich JB, Prince MR, Greenfield LJD, Downing J, Shah NL, Wakefield TW. 'Bull's eye' sign on gadolinium enhanced magnetic resonance venography determines thrombus presence and age: a preliminary study. *J Vasc Surg* 1997; 26: 809-16.
94. Rubin JM, Xie H, Kim K. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1179-86.
95. Xie H, Kim K, Aglyamov SR, Emelianov SY, O'Donnell M, Weitzel WF, et al. Mechanical measurement in aging DVT in rats. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 1351-9.
96. Rubin JM, Aglyamov SR, Wakefield TW, O'Donnell M, Emelianov SY. Clinical application of sonographic elasticity imaging for aging of deep venous thrombosis. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 443-8.

THE RELIABILITY OF NON-INVASIVE DIAGNOSTIC TESTS IN RECURRING DEEP VEIN THROMBOSIS

Summary. Introduction. *The clinical signs and symptoms of recurring deep vein thrombosis (RDVT) can be very anodyne, and may easily be confused with the symptomatology produced by a post-thrombotic syndrome. Diagnostic errors have very important effects because false positives mean carrying out a possibly indefinite treatment with anticoagulant drugs and false negatives expose the patient to new episodes of RDVT and/or a pulmonary embolism. Development. In this review the pathophysiological mechanisms of RDVT will be discussed and we will also evaluate the different diagnostic tests and their reliability. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 155-72]*

Key words. *Doppler. Phlebography. Postphlebotic syndrome. Thrombophlebitis. Ultrasonography. Venous thrombosis.*

Ruptura aórtica abdominal espontánea por úlcera penetrante tratada mediante reparación endovascular

E. González-Cañas^a, A. Giménez-Gaibar^a, J. Perendreu-Sans^b,
J. Falcó-Fagés^b, S. Bellmunt-Montoya^a, J. Vallespín-Aguado^a,
B. Gonzalo-Villanueva^a, G. Arnedo-Valero^a

RUPTURA AÓRTICA ABDOMINAL ESPONTÁNEA POR ÚLCERA PENETRANTE TRATADA MEDIANTE REPARACIÓN ENDOVASCULAR

Resumen. Introducción. La úlcera penetrante aórtica se define como una lesión arterioesclerosa con ulceración de la íntima y media aórticas, con ruptura de la lámina elástica interna, que se localiza predominantemente en la aorta torácica; es infrecuente su localización en la aorta abdominal. La llegada de las técnicas endovasculares ha incrementado las posibilidades terapéuticas. Caso clínico. Varón de 77 años, que acudió a Urgencias por dolor abdominal y anemia progresiva. La tomografía computarizada mostraba una ruptura aórtica abdominal con fuga de contraste 1 cm por debajo del ostium de la arteria renal derecha, así como la presencia de pseudoaneurisma de 5 cm en el espacio subdiafragmático. Como tratamiento de urgencia se decidió la colocación de una endoprótesis aortouniilíaca con ocluidor ilíaco derecho y bypass femorofemoral izquierda-derecha, excluyendo la arteria renal izquierda para el correcto sellado proximal. El paciente se estabilizó hemodinámicamente, pero falleció a los 97 días por fallo multiorgánico. La autopsia confirmó la correcta situación de la endoprótesis, sin fugas e integrada en la pared aórtica. Conclusión. La úlcera penetrante aórtica abdominal es una lesión potencialmente mortal por el elevado riesgo de ruptura. El tratamiento endoluminal constituye una opción terapéutica menos agresiva, que puede disminuir las tasas de morbimortalidad en pacientes de alto riesgo. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 173-7]

Palabras clave. Aorta abdominal. Arteriosclerosis. Endoprótesis aórtica. Síndrome aórtico agudo. Úlcera penetrante aórtica.

Introducción

La úlcera penetrante aórtica (UPA), definida como una ulceración de la íntima y media aórtica con ruptura de la lámina elástica interna, ocurre principalmente en pacientes de edad avanzada. Shenan [1], en

1934, fue el primero en describirla. Estas lesiones ocurren típicamente en aorta torácica y son más infrecuentes en aorta abdominal. La debilidad de la pared aórtica secundaria a este proceso puede precipitar graves complicaciones, como son la disección, la formación de aneurismas, pseudoaneurismas o una rotura libre.

Aceptado tras revisión externa: 16.01.07.

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Angiorradiología. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Elena González Cañas. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Corporació Sanitària Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. E-08208 Barcelona. E-mail: egonzalez@cspt.es

© 2007, ANGIOLOGÍA

Caso clínico

Varón de 77 años, ex-fumador, sin alergias medicamentosas conocidas, hipertenso, con enfermedad



Figura 1. TAC abdominal con gran hematoma por ruptura aórtica.

pulmonar obstructiva crónica grave, arritmia crónica por fibrilación auricular y accidente isquémico vascular cerebral hace 4 años. Acudió a Urgencias de nuestro hospital por síndrome tóxico –astenia, anorexia y pérdida de peso de 8 kg en el último mes–, con dolor abdominal, y en los controles analíticos se evidenciaba una anemia progresiva.

Se practicó una tomografía computarizada (TC) con contraste, que mostró una aorta abdominal muy ateromatosa, con zonas de intensa calcificación y ruptura aórtica abdominal contenida por UPA, con fuga de contraste 1 cm por debajo del *ostium* de la arteria renal derecha y presencia de gran pseudoaneurisma, de 5 cm, en el espacio subdiafragmático (Fig. 1). Ante el mal estado general del paciente y, sobre todo, el elevado riesgo quirúrgico para cirugía abierta, así como su estabilidad hemodinámica, se consideró la reparación endovascular, dado que las medidas aórticas lo permitían –distancia arteria renal derecha y zona de ruptura aórtica de 1 cm, con diámetro máximo aórtico de 27 mm y diámetro de la arteria ilíaca externa izquierda de 14 mm, con buena permeabilidad de ésta–; se colocó una endoprótesis aortouniilíaca tipo Talent AUI system (28 × 16 mm) (Figs. 2 y 3), ocluidor de 16 mm en la ilíaca común derecha y *bypass* femorofemoral izquierda-derecha,



Figura 2. Angiografía selectiva aórtica: fuga de contraste por UPA a nivel infrarenal derecho.

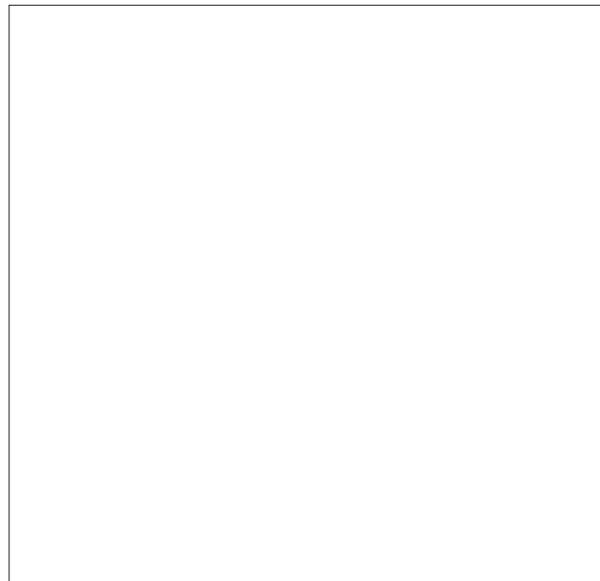


Figura 3. Endoprótesis aórtica. Anclaje proximal.

con politetrafluoroetileno de 8 mm (Fig. 4). Para conseguir un correcto sellado de la fuga se precisó excluir de forma intencionada la arteria renal izquierda, que se encontraba a menos de 5 mm de la zona de ruptura y era más baja en su posición que la



Figura 4. Ocluser iliaco derecho y *bypass* femorofemoral.

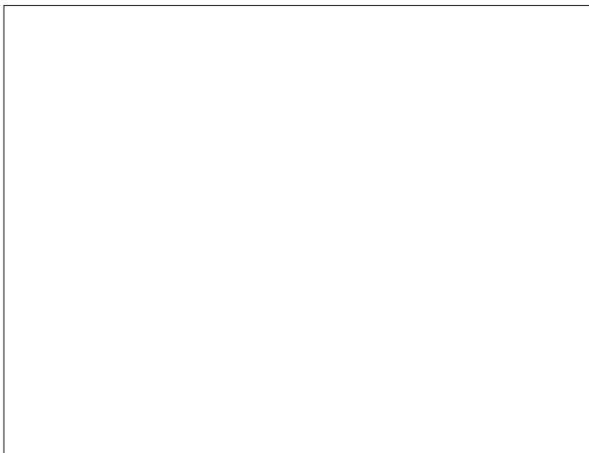


Figura 5. Control por TAC a los 15 días sin fuga.

arteria renal derecha, que se encontraba desplazada hacia arriba por el hematoma. Durante la intervención se evidenció una disección en la arteria ilíaca externa izquierda, por que se colocó un *stent* balón expandible de 10 × 57 mm. El paciente se estabilizó hemodinámicamente y mantuvo su función renal, con diuresis conservada y sin signos de isquemia periférica. La TC de control a los 15 días (Fig. 5)

confirmó la correcta permeabilidad de la endoprótesis, los troncos viscerales y la arteria renal derecha, sin signos de reentrada en el hematoma retroperitoneal, utilizándose como medición las unidades *Hounsfield* que, al ser las mismas en el pseudoaneurisma antes y después de administrar el contraste, indican ausencia de fuga.

La evolución del paciente fue tórpida y presentó mal estado general, así como dolor abdominal intermitente. El postoperatorio se complicó con *flutter* auricular y neumonía nosocomial por broncoaspiraciones repetidas. Finalmente, el paciente falleció a los 97 días de su entrada en Urgencias por fallo multiorgánico.

La autopsia reveló la correcta situación de la endoprótesis, sin fugas e integrada en la pared aórtica (Fig. 6). El estudio histológico de la pared aórtica mostró aterosclerosis grave, con múltiples placas aórticas ulceradas. Se evidenciaron múltiples émbolos de cristales de colesterol en vasos de pequeño y mediano calibre que afectaban a ambos riñones, bazo, glándula suprarrenal, páncreas, esófago, intestino delgado y colon, con repercusión funcional. Los pulmones evidenciaron enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, con neumonía nosocomial y derrame pleural seroso en el hemitórax derecho. El corazón mostró hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo y derrame pericárdico seroso. El riñón izquierdo atrófico, de aspecto seroso, era compatible con un infarto renal evolucionado. Asimismo, la autopsia descubrió un adenocarcinoma de recto moderadamente diferenciado, de 5 cm de diámetro, que ocupaba el 75% de la luz rectal e infiltraba la grasa perirrectal (pT3 c+d).

Discusión

La verdadera incidencia de la UPA se desconoce. Vilacosta et al [2] analizaron 194 pacientes con ecocardiografía transesofágica y diagnosticaron 12 ca-

sos de UPA. En la actualidad se estima que un 10-15% de pacientes con síndrome aórtico agudo está causado por una UPA o un hematoma intramural (HIM). La localización más frecuente es la aorta torácica descendente [3] y, dentro de ésta, la más habitual es el tercio distal. También se han descrito UPA en aortas aneurismáticas tanto torácicas como abdominales, si bien es mucho más infrecuente en la zona abdominal [3,4]. Su incidencia es de aproximadamente un 1% en la aorta abdominal, frente a un 99% en la aorta torácica [5].

El examen histológico de la UPA muestra una pared arterial intensamente ateromatosa, con úlcera que penetra la lámina elástica interna y se introduce en la media, que corresponde al tipo VI de lesión según la American Heart Association de lesiones arterioesclerosas [6]. Al estar dicha capa media expuesta al flujo, existen zonas de HIM y grados variables de disección.

Los tres criterios radiológicos sugestivos de UPA en la TC con contraste se basan en la clasificación de la Clínica Mayo [7], y son los siguientes: un cráter ulceroso en la pared aórtica, un pseudoaneurisma subadventicial que se extiende más allá de la pared aórtica, o una ruptura transmural con hematoma extraaórtico.

En fase aguda, la UPA tiene un comportamiento más maligno que la disección aórtica clásica o el HIM. Las UPA de la zona abdominal son responsables de un 1-5% de todas las rupturas aórticas [4]. Según Coady et al [8], el 42% de las UPA presentan signos de rotura en fase aguda, frente al 4% de las disecciones tipo B.

Las indicaciones actuales para el tratamiento de la UPA son la inestabilidad hemodinámica, persis-

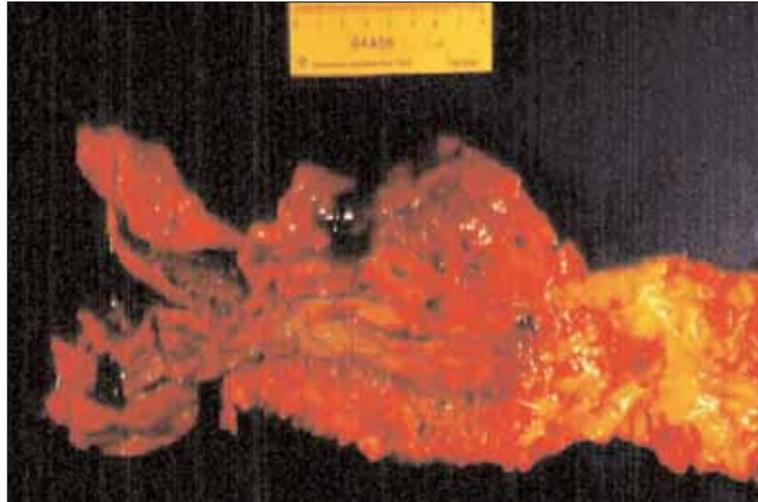


Figura 6. Autopsia del segmento aórtico con endoprótesis.

tencia o recurrencia del dolor, datos radiológicos de progresión de la lesión, presencia de embolismos periféricos o ruptura aórtica.

En determinadas situaciones, y a la vista de la experiencia y resultados actuales [9] de las endoprótesis, el tratamiento endovascular es una opción terapéutica con menor morbilidad que la cirugía abierta, especialmente en la aorta torácica.

La revisión bibliográfica más extensa de UPA en la zona abdominal corresponde a Batt et al [5], con un total de 46 pacientes. El tratamiento de la UPA es controvertido. A la mayor parte de los pacientes se los trata con cirugía aórtica protésica, si bien la cirugía endovascular [10] es también una opción terapéutica, según su localización y los recursos hospitalarios.

En conclusión, las UPA abdominales son muy poco frecuentes. La incidencia de esta lesión, potencialmente mortal por su elevado riesgo de ruptura aórtica, es probablemente infraestimada, y se recomienda tanto la reparación abierta como la endoluminal, en función de la anatomía aórtica y de la comorbilidad presente en el paciente.

Bibliografía

1. Shennan T. Dissecting aneurysms. Medical Research Special Council Report Series 1934; 193: 43-8.
2. Vilacosta J, San Román JA, Arangoncillo P, Ferreiros J, Méndez R, Grapner C. Penetrating atherosclerotic aortic ulcer: documentation by transoesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 83-9.
3. Harris JA, Bis KJ, Glover JL, Bendick PJ, Shetty A, Brown OW. Penetrating atherosclerotic ulcers. J Vasc Surg 1994; 19: 90-9.
4. Moriyama Y, Yamamoto H, Hisatomi K, Matsumoto H, Shimokawa S, Toyohira H. Penetrating atherosclerotic ulcer in an abdominal aortic aneurysm: report of a case. Surg Today 1998; 28: 105-7.
5. Batt M, Haudebourg P, Planchard PF, Ferrari E, Hassen-Khodja R, Bouillanne PJ. Penetrating atherosclerotic ulcers of the infrarenal aorta: life-threatening lesions. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 29: 35-42.
6. HC Sary, AB Chandler, Dinsmore RE. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Circulation 1995; 92: 1355-74.
7. Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH. Ulcères athéromateux pénétrant de l'aorte thoracique: histoire naturelle et corrélations anatomo-cliniques. Ann Chir Vasc 1986; 1: 15-23.
8. Coady MA, Rizz JA, Hammond GL, Elefteriades JA. Pathologic variants of thoracic aortic dissections. Penetrating atherosclerotic ulcers and intramural hematomas. Cardiol Clin 1999; 17: 637-57.
9. Moizumi Y, Komatsu T, Motoyoshi N, Tabayashi K. Clinical features and long-term outcome of type A and type B intramural hematoma of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 421-7.
10. Saiki M, Nishimura K, Ikebuchi M. Mycotic abdominal aortic pseudoaneurysm caused by a penetrating atherosclerotic ulcer: report of a case. Surg Today 2003; 33: 392-6.

TREATMENT OF SPONTANEOUS ABDOMINAL AORTIC RUPTURE
DUE TO A PENETRATING ULCER BY MEANS OF ENDOVASCULAR REPAIR

Summary. Introduction. A penetrating aortic ulcer is defined as an arteriosclerotic lesion with ulceration of the aortic tunica intima and media, with rupture of the internal elastic lamina, which is predominantly located in the thoracic aorta; it is infrequently found in the abdominal aorta. The advent of endovascular techniques has brought with it an increase in the number of therapeutic possibilities available. Case report. A 77-year-old male, who visited the Emergency department with abdominal pain and progressive anaemia. A computerised tomography scan revealed the presence of a rupture of the abdominal aorta with contrast leak 1 cm below the ostium of the right renal artery, together with the presence of a 5-cm pseudoaneurysm in the subdiaphragmatic space. Emergency treatment consisted in placement of an aortouniiliac stent with right iliac occlusion and left-right femorofemoral bypass, with exclusion of the left renal artery in order to achieve proper proximal sealing. The patient became haemodynamically stable, but died at 97 days due to multiple organ failure; the autopsy confirmed correct location of the stent, with no leaks, and it was integrated within the wall of the aorta. Conclusions. Penetrating abdominal aortic ulcer is a potentially fatal lesion due to the high risk of rupture. Endoluminal treatment constitutes a less aggressive therapeutic option that can lower the morbidity and mortality rates in high risk patients. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 173-7]

Key words. Abdominal aorta. Acute aortic syndrome. Aortic stent. Arteriosclerosis. Penetrating aortic ulcer.

Aneurisma micótico femoral roto: aportación de un caso y revisión de la bibliografía

M.B. García-Martínez ^a, F.J. Franco-Meijide ^b, J. Fernández-Noya ^b,
J. Villaverde-Rodríguez ^c, J.R. García-Casas ^b

ANEURISMA MICÓTICO FEMORAL ROTO: APORTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Resumen. Introducción. Los aneurismas micóticos son procesos infecciosos, con resultado frecuente de ruptura y muerte si no se tratan adecuadamente. Aportamos un caso clínico y revisamos diversos aspectos de esta patología. Caso clínico. Mujer de 73 años, atendida en Urgencias por presentar tumoración inguinal derecha pulsátil, así como fiebre, signos inflamatorios locales, pulsos distales conservados y tendencia a la hipotensión. La analítica demuestra leucocitosis con desviación izquierda. Se realiza tomografía axial computarizada urgente, con hallazgo de aneurisma de arteria femoral común rodeado de hematoma con dudoso gas. Es intervenida de urgencia, realizándose resección e interposición de injerto protésico (PTFE). Los cultivos intraoperatorios y hemocultivos son positivos para *Salmonella enteritidis*. Se inicia tratamiento con antibióticos endovenosos, que se mantienen hasta el alta. Desaparece la fiebre, se negativizan los hemocultivos, pero persiste drenado purulento escaso a través de la herida inguinal, con cultivo positivo para el mismo microorganismo. En la tomografía axial computarizada se objetiva colección periprotésica inguinal, así como captación patológica local en la gammagrafía. No se afectan otras estructuras ni se evidencia endocarditis. Se decide sustituir el injerto por vena safena mayor contralateral, con lo que desaparece el drenado y la herida evoluciona favorablemente. Tras 30 meses de seguimiento, no presenta complicaciones o signos de recidiva. Conclusión. El tratamiento quirúrgico de elección de los aneurismas micóticos continúa siendo controvertido. La revascularización anatómica con injerto venoso resulta de elección cuando afectan a arterias periféricas, pudiendo emplearse en caso necesario el injerto protésico, preferentemente en localización extraanatómica. En todos los casos debe asociarse antibioterapia selectiva. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 179-84]

Palabras clave. Aneurisma micótico. Aneurisma roto. Bacteriología. Injerto extraanatómico. Injerto in situ. Tratamiento antibiótico.

Introducción

Los aneurismas micóticos son procesos infecciosos fulminantes con resultado frecuente, según su locali-

zación, de ruptura y muerte, si no se tratan adecuadamente. Fue Osler [1] quien utilizó por primera vez el término aneurisma micótico en un paciente con signos clínicos de infección y lesiones vegetantes de origen fúngico en válvula aórtica y en arco aórtico. Si bien en la actualidad esta etiología es infrecuente, todavía se utiliza este término en la práctica clínica y en la bibliografía.

En 1954, Barker [2] propone que la patogénesis de los aneurismas micóticos está relacionada con enfermedad intimal secundaria a embolismo séptico, defecto congénito, aterosclerosis, oclusión de los *vasa vasorum*, o traumatismo.

Aceptado tras revisión externa: 30.01.07.

^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Xeral-Cíes. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. ^b Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Montecelo. Complejo Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra. ^c Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correspondencia: Dra. María Belén García Martínez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Xeral-Cíes. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Pizarro, 22. E-36204 Vigo (Pontevedra). E-mail: belengarmar@telefonica.net

© 2007, ANGIOLOGÍA

A continuación presentamos un caso clínico ilustrativo de dicha patología, de escasa incidencia, y realizamos una revisión de la bibliografía y de los distintos aspectos de este cuadro clínico.

Caso clínico

Mujer de 73 años, que acude a Urgencias refiriendo cuadro de tumoración y dolor inguinal de siete días de evolución, así como fiebre 48 horas antes del ingreso. Como antecedentes personales de interés destaca una diabetes mellitus tipo II en tratamiento y enolismo crónico.

En la exploración física presenta fiebre de 38 °C, mal estado general y tendencia a la hipotensión. Se observa tumoración inguinal derecha pulsátil con signos inflamatorios locales, pulsos distales conservados y aumento rizomiélico de volumen de la extremidad ipsilateral.

La analítica denota glucemia de 517 mg/dL, creatinina de 1,27 mg/dL, sodio de 130 mmol/L, hemoglobina de 9,4 g/L, leucocitos de $14,4 \times 10^9/L$, con 95% de neutrófilos, INR (*International Normalised Ratio*) de 1,5, actividad de protrombina del 58% y fibrinógeno de 943 mg/dL. La radiología simple de tórax y el electrocardiograma son normales. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica urgente, apreciándose lesión ocupante de espacio inguinal derecho de $8 \times 7 \times 4$ cm que rodea los vasos femorales comunes y la iliaca externa distal, sugestiva de hematoma, con dudosa presencia de gas, así como un aneurisma de la arteria femoral común de unos 2,5 cm (Fig. 1). En el eco-Doppler se halla trombosis del cayado de la safena interna y de la vena femoral común ipsilateral. La paciente es intervenida con carácter urgente, encontrándose una dilatación aneurismática de arteria femoral común con rotura a 3 cm del ligamento inguinal y hematoma perilesional difuso infiltrando planos muscular y cutáneo, sin colecciones perilesionales. Se realiza

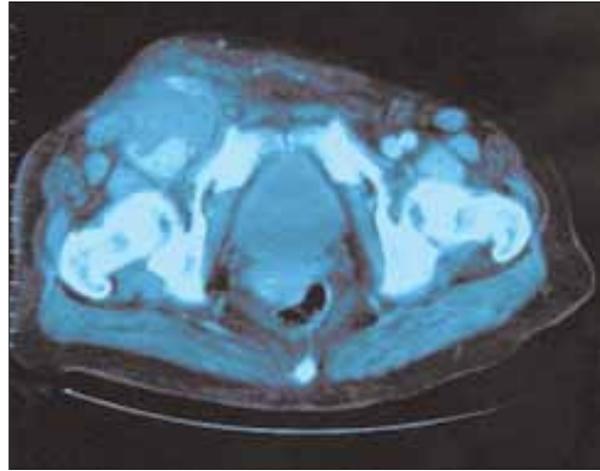


Figura 1. Tomografía computarizada helicoidal: lesión ocupante de espacio que rodea a un aneurisma de arteria femoral común de unos 2,5 cm; imagen sugestiva de hematoma.

resección del segmento arterial afecto e interposición de injerto de PTFE (politetrafluoroetileno) terminoterminal desde iliaca externa distal a femoral común antes de su bifurcación. El cultivo local y los hemocultivos resultan positivos para *Salmonella enteritidis*. Esto confirma el diagnóstico de aneurisma micótico femoral roto.

En el postoperatorio inmediato se inicia tratamiento con ceftriaxona y levofloxacino endovenosos, que se mantienen durante ocho semanas. La trombosis venosa se trata con nadroparina cálcica (0,6 mL/12 h) subcutánea durante el ingreso, sustituyéndose al alta por acenocumarol. Permanece afebril y se negativizan los hemocultivos desde el cuarto día postoperatorio. En el ecocardiograma transtorácico y transesofágico no se demuestran vegetaciones intracavitarias.

La incisión evoluciona desfavorablemente, fistulizando en pared cutánea, con escaso drenado purulento y cultivo positivo para *S. enteritidis*. Por esta razón se mantiene, a partir de la novena semana, tratamiento con levofloxacino, debido a su elevada penetrancia tisular, continuando con curas locales. Una TAC de control demuestra persistencia de una colección periprotésica inguinal derecha con gas. Se reali-

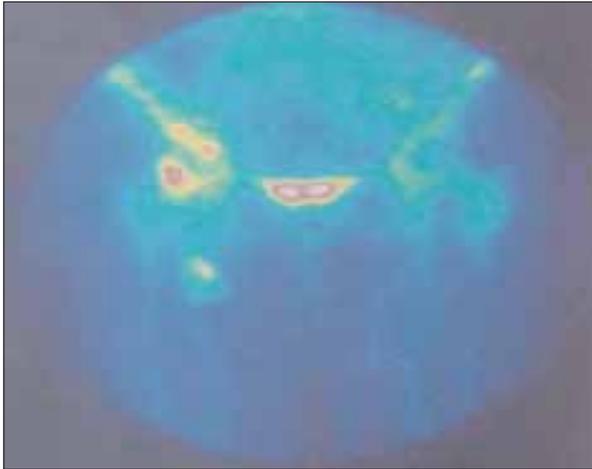


Figura 2. Gammagrafía con leucocitos marcados con Tc^{99m}; control evolutivo postoperatorio.

zan gammagrafías con Ga y leucocitos marcados con Tc^{99m} y se objetiva captación en tercio femoral superior derecho, sin captaciones a otros niveles (Fig. 2). Debido a la evolución tórpida de la incisión y los hallazgos en el postoperatorio, se decide reintervenir para evitar posibles complicaciones derivadas del injerto, que podrían producirse en este período. Así, el día 25.º del postoperatorio se sustituye el injerto de PTFE por vena safena mayor contralateral, explorada ésta a cielo abierto. La paciente mejora clínicamente, con evolución favorable de las incisiones, desapareciendo los signos inflamatorios locales y lográndose una buena cicatrización al alta. Se mantiene el tratamiento con ciprofloxacino vía oral durante un mes más. La enferma permanece asintomática tras un seguimiento de 30 meses, con pulsos distales conservados e injerto permeable, sin recidivas en los TAC y eco-Doppler practicados.

Discusión

La *Salmonella* ocasiona hasta el 5% de bacteriemias en gastroenteritis, presentando una alta afinidad tisular. Puede producir metástasis óseas, cerebrales, etc.,

siendo característica la afectación del sistema cardiovascular [3,4]. Consigue infectar aneurismas preexistentes o placas ateroscleróticas, produciendo necrosis de la pared arterial y formación rápida del aneurisma micótico [4]. La infección endotelial ocurre en el 7-10% de los cuadros de bacteriemia, y se incrementa entre los grupos de más edad, afectando hasta el 35% de los pacientes mayores de 60 años [4-6]. Puede localizarse en cualquier sector del árbol vascular, así como en injertos o válvulas protésicas [7-10]. Las distintas especies de *Salmonella* y el *Staphylococcus* son los microorganismos identificados con mayor frecuencia en todas las series consultadas [3,6,8-13].

Los aneurismas micóticos se localizan casi siempre en el sector aórtico, especialmente en la aorta abdominal infrarrenal. De los de localización periférica, un tercio afecta a la arteria femoral [9,12]. Debido a esta baja incidencia, el número de series publicadas que excluyan los aneurismas micóticos posttraumáticos es escaso. Es frecuente su asociación con enfermedades crónicas que provocan algún grado de inmunosupresión, como diabetes mellitus, enoismo crónico, tumores, etc. [9].

El diagnóstico de los aneurismas micóticos precisa de un alto índice de sospecha, afectan a pacientes de edad avanzada, especialmente a arterioescleróticos, y son sintomáticos con mayor frecuencia que otro tipo de aneurismas [8]. La clínica característica depende de su localización. Muchas veces los pacientes refieren dolor regional (torácico, abdominal, etc.) y asocian síndrome febril. Como hallazgos de laboratorio se puede encontrar leucocitosis, desviación izquierda, elevación de la velocidad de sedimentación y alteraciones relacionadas con la patología predisponente que pudiera existir. En ocasiones, la forma de presentación se deriva de sus posibles complicaciones: fístulas aortoentéricas directas con hemorragia digestiva alta, osteomielitis, etc. [8-13]. Los hemocultivos positivos aumentan la probabilidad del diagnóstico, que será de certeza si se obtie-

nen cultivos positivos de la pared aneurismática y el trombo [12]. La TAC con contraste endovenoso se considera la prueba radiológica diagnóstica de elección [12], y es la más sensible y útil en la detección temprana de signos de infección vascular [11-13]. También es de elección para el seguimiento postoperatorio [11,12]. La arteriografía y la ecografía la complementan. A pesar de que en el Hospital Montecelo no se dispone de arteriografía urgente, no la consideramos indicada, ya que hubiera contribuido a retrasar la intervención, nada aconsejable en el contexto de gravedad e inestabilidad clínica de la enferma. La resonancia magnética puede ser también diagnóstica, aunque en nuestro medio no se dispone de resonancia magnética urgente en todos los hospitales.

El tratamiento quirúrgico es de elección y debe asociarse con antibioterapia prolongada. La cefotaxima y la ceftriaxona, antibióticos bactericidas, constituyen el tratamiento de elección para infecciones endovasculares ocasionadas por *Salmonella*. Las fluorquinolonas, con rápida absorción oral y excelente distribución tisular, constituyen una alternativa en el tratamiento empírico [3]. El objetivo final es instaurar antibioterapia específica para el germen aislado.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de elección existe cierta controversia, según la localización del aneurisma. En un número amplio de series publicadas en sectores como el aortoiliaco [3,8,9,11], la interposición de injertos protésicos en localización *in situ* demuestra buenos resultados, con una tasa de reinfección variable. Así, mientras en la serie de Fernández-Guerrero et al [3] no se producen recurrencias en el seguimiento, en la recogida por Fichelle et al [11] las recurrencias alcanzan el 4%. Estos autores apoyan la tesis de la revascularización *in situ* en los casos de ausencia de pus franco o signos inflamatorios agudos perilesionales, de acuerdo con sus resultados.

Sin embargo, es muy controvertido el uso de material protésico para la revascularización cuando se afectan territorios arteriales periféricos. En nuestro

caso, a causa de la trombosis de safena ipsilateral y del sistema venoso profundo, desestimamos en el momento agudo el empleo de la safena interna como injerto, para evitar así afectar el retorno venoso de la extremidad. La exploración ecográfica de la safena interna contralateral sugería un diámetro insuficiente y pared engrosada, lo que nos animó a tomar esta decisión. Algunos autores, como García de la Torre et al [14], han publicado casos similares tanto en su etiopatogenia como en su localización, en los que realizaron revascularización *in situ* con injerto protésico, sin producirse reinfección del injerto; sin embargo, Calvo et al [15] presentan un caso similar con mala evolución y reinfección en el postoperatorio inmediato, que precisa la sustitución por un injerto venoso en posición extraanatómica. Ambos tratamientos fueron efectivos.

Debido a la menor frecuencia de presentación de los aneurismas micóticos de localización periférica no postraumáticos, la literatura publicada muestra casos aislados con resultados variables. En las series más largas es frecuente la miscelánea en cuanto a la fisiopatología, lo que supone una dificultad añadida a la hora de interpretar los resultados. Sin embargo, en el caso de los aneurismas micóticos femorales no iatrogénicos, un gran número de autores preconizan la utilización de interposición de injertos venosos *in situ* o la realización de injertos protésicos de localización extraanatómica [16], entre los que encontramos el *bypass* extraanatómico a través del agujero obturador. Una vez confirmada la infección del injerto protésico, el tratamiento quirúrgico de elección es la extracción del material protésico y su sustitución por injerto venoso autólogo, con alternativas tales como el empleo de material protésico en posición extraanatómica, arterias criopreservadas, etc. [17]. Como antes comentamos, se recogen casos aislados con interposición protésica *in situ*, con buenos resultados.

En nuestro caso, la gravedad y la urgencia de la intervención, la ausencia de pus o signos inflamatorios perilesionales floridos, la trombosis venosa ip-

silateral y los hallazgos ecográficos, contribuyeron a nuestra decisión de utilizar un injerto protésico de PTFE, que posteriormente evolucionó de forma desfavorable.

En todos los trabajos presentados se asocia la antibioterapia parenteral al tratamiento quirúrgico. Se inicia en el momento del diagnóstico y se mantiene un mínimo de 4-6 semanas [3,9,11], pudiendo prolongarse hasta tres meses [8]. Deben realizarse controles analíticos y radiológicos que confirmen la normalización de parámetros sugestivos de infección durante dicho tratamiento [8]. La sustitución por antibióticos orales permite su mantenimiento a largo plazo (seis meses o más), o incluso de por vida [9-13]. Así pues, podríamos concluir que los aneurismas micóticos son entidades clínicas graves de muy

baja incidencia y de localización múltiple, con mayor frecuencia aórtica. Generalmente asocian sintomatología infecciosa y presentación abrupta. El tratamiento quirúrgico es imprescindible, asociado a antibioterapia prolongada. Ésta debe iniciarse en el momento del diagnóstico y parece recomendable mantenerla un mínimo de seis semanas, comprobando la normalización de parámetros clínicos, radiológicos y de laboratorio. Es preciso realizar resección y desbridamiento local amplio. La reparación anatómica es factible si se emplea material autólogo, si bien se han descrito casos aislados con bajas tasas de reinfección al emplear material protésico. Es de elección la vena safena mayor por su accesibilidad y resultados tanto en la infección arterial como en la del injerto, si se produce.

Bibliografía

1. Osler W. The Gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885; 1: 467-70.
2. Barker WF. Mycotic aneurysm. *Ann Surg* 1954; 139: 84-9.
3. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Arribas A, Lumberras C, De Gárgolas M. The spectrum of cardiovascular infections due to *Salmonella enterica*. A review of clinical features and factors determining outcome. *Medicine* 2004; 83: 123-38.
4. Cohen PS, O'Brien TF, Schoenbaum SC, Medeiros AA. The risk of endothelial infection in adults. *Ann Intern Med* 1978; 89: 931-2.
5. Benenson S, Raveh D, Schlesinger Y, Alberton J, Rudensky B, Hadas-Halpern I, et al. The risk of vascular infection in adult patients with non typhi salmonella bacteremia. *Am J Med* 2001; 110: 60-3.
6. Wang JH, Liu YC, Yen MY, Wang JH, Chen YS, Wann SR, et al. Mycotic aneurysm due to non-typhi salmonella: report of 16 cases. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 743-7.
7. Patel S, Johnston KW. Classification and management of mycotic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 691-4.
8. Müller BT, Wegener OR, Grabitz K, Pillny M, Thomas L, Sandmann W. Mycotic aneurysm of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries: experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. *J Vasc Surg* 2001; 33: 106-13.
9. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Cherry KJ Jr, Owland CM, Noel AA, et al. Infected aortic aneurysm: aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg* 2001; 34: 900-8.
10. Malouf JF, Chandrasekaran K, Orszulak TA. Mycotic aneurysm of the thoracic aorta: a diagnostic challenge. *Am J Med* 2003; 15: 115: 489-96.
11. Fichelle JM, Tabet G, Cormier P, Farkas JC, Laurian C, Gigou F, et al. Infected infrarenal aortic aneurysm: when is in situ reconstruction safe? *J Vasc Surg* 1993; 17: 106-13.
12. Soravia-Dunan VA, Loo VG, Salit IE. Aortitis due to salmonella: report of 10 cases and comprehensive review of the literature. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 822-7.
13. Oz MC, Brener BJ, Buda JA, Todd G, Brenner RW, Goldenkranz RJ, et al. A ten-year experience with bacterial aortitis. *J Vasc Surg* 1989; 10: 439-49.
14. García de la Torre A, Pacho J, Estevan JM, Valle A, Álvarez J, Adebá E, et al. Aneurismas micóticos. A propósito de dos casos de aneurismas femorales. *Angiología* 1984; 36: 55-62.
15. Calvo-Cascallo J, Mundi-Salvadó N, Cardona-Fontanet M. Aneurisma micótico de arteria femoral rupturado por *Salmonella typhimurium*. *Angiología* 1993;45: 210-3.
16. Reddy DJ, Weaver MR. Infected aneurysm. In Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2006. p. 1581-96.
17. Mertens RA, O'Hara PJ, Hertzner NR, Krajewski LP, Beven EG. Surgical management of infrainguinal arterial prosthetic graft infections: review of a thirty-five-year experience. *J Vasc Surg* 1995; 21: 782-90.

RUPTURED FEMORAL MYCOTIC ANEURYSM: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Summary. Introduction. *Mycotic aneurysms are infectious processes that often result in rupture and death if they are not treated properly. We report one clinical case and review different aspects of this pathology.* Case report. *This study involves the case of a 73-year-old female who was attended in the Emergency Department because of a pulsating tumour in the right inguinal region, with fever, signs of local inflammation, palpable distal pulses and a tendency towards hypotension. Lab findings showed leukocytosis with left shift. An emergency computerised axial tomography scan was performed and results showed an aneurysm in the common femoral artery surrounded by a haematoma with uncertain gas production. The patient underwent emergency surgery involving resection and placement of a prosthetic (PTFE) graft. Intraoperative and blood cultures were positive for Salmonella enteritidis. Intravenous treatment with antibiotics was established and maintained until the patient was discharged from hospital. The fever disappeared and blood cultures became negative but a small amount of purulent material continued drain from the inguinal wound, with positive cultures for the same microorganism. A computerised axial tomography scan showed an inguinal periprosthetic collection and the scintigraphy findings revealed local pathological uptake. No other structures were involved and no evidence of endocarditis was observed. The decision was taken to replace the graft by the contralateral greater saphenous vein, after which the drained material disappeared and the wound progressed favourably. After 30 months' follow-up, the patient does not present any complications or signs of recurrence.* Conclusions. *The preferred surgical treatment for mycotic aneurysms is still a controversial issue. Anatomical revascularisation with a venous graft is the preferred treatment when peripheral arteries are involved and, if necessary, a prosthetic graft can be used, preferably situated extra-anatomically. In all cases selective therapy with antibiotics should be associated. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 179-84]*

Key words. *Antibiotic treatment. Bacteriology. Extra-anatomical graft. In situ graft. Mycotic aneurysm. Ruptured aneurysm.*

Pseudoaneurisma de arteria cubitointerósea por arma de fuego. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

P. Linares-Ruiz, F.X. Martí-Mestre, A. Bonell-Pascual,
M. Acosta-Gómez, O. Lapedra-Mur

PSEUDOANEURISMA DE ARTERIA CUBITOINTERÓSEA POR ARMA DE FUEGO.
PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Resumen. Introducción. Traumatismos cerrados y accesos vasculares constituyen la etiología más común de los pseudoaneurismas arteriales periféricos. La transformación de las características socioculturales de la población introduce nuevas consideraciones al respecto. Caso clínico. Varón de 26 años, con cuadro de tres años de evolución caracterizado por tumoración, dolor en fosa cubital de extremidad superior izquierda y parestesias distales; refiere antecedente de herida por arma de fuego. Exploración física: masa pulsátil en la flexura del codo, pulso radial débil y ausencia de pulso cubital, repleción y temperatura distales disminuidas. Pruebas complementarias: radiografía simple sin lesiones óseas, aumento de densidad de partes blandas y proyectil adyacente. No se practica angiorrisonancia magnética por los artefactos de la bala. Eco-Doppler: pseudoaneurisma de arteria humeral distal. Angiografía digital intravenosa de sustracción: correcta permeabilidad de arterias subclavia, humeral y radial; pseudoaneurisma de arteria cubital muy cerca de su origen, con trombosis parcial; la arteria interósea nace de la cubital, distalmente al pseudoaneurisma, y el arco palmar se forma a partir de la radial. Intervención quirúrgica: ligadura proximal y distal del tronco cubitointeróseo y resección del pseudoaneurisma; no se actúa sobre el proyectil. Resultados. Correctos pulso radial y repleción capilar distal sin déficit motor. Control en 15 días, con herida cerrada por primera intención, pulso radial presente y mejoría de la sensación parestésica digital; cultivo preoperatorio negativo. Conclusión. La exclusión o reparación quirúrgica de pseudoaneurismas arteriales en localizaciones accesibles constituye una alternativa factible, independientemente de su etiopatogenia. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 185-9]

Palabras clave. Arteria cubital. Arteriografía. Pseudoaneurisma. Tratamiento endovascular. Tratamiento quirúrgico.

Introducción

Un pseudoaneurisma o falso aneurisma se puede definir como aquella dilatación por disrupción de la pared arterial en la que no se objetivan sus tres capas clásicas; más bien se trata de una estructura rodeada por tejido fibroso en la que falta alguna de éstas.

Los pseudoaneurismas arteriales periféricos son relativamente frecuentes; los traumatismos cerrados y los accesos vasculares (punciones diagnosticoterapéuticas) constituyen su etiología más común. Los pseudoaneurismas producidos por armas de fuego son poco comunes en nuestro entorno, aunque su incidencia parece ir en aumento a medida que se transforman las características socioculturales de la población.

Aceptado tras revisión externa: 06.03.07.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de l'Hospitalet. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Pura Linares Ruiz. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de l'Hospitalet. Josep Molins, 29-41. E-08906 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). E-mail: plinares@mailpersonal.com

© 2007, ANGIOLOGÍA

Caso clínico

Varón de 26 años, sin alergias farmacológicas ni antecedentes patológicos de interés, a excepción de la

amputación de la falange distal del primer dedo de la mano izquierda por accidente laboral, y tabaquismo activo.

Cuadro clínico de tres años de evolución, que se caracteriza por tumoración y dolor en fosa cubital de extremidad superior izquierda y parestesias distales. En la exploración física destaca una masa pulsátil en la flexura del codo, pulso radial débil en relación con el de la extremidad contralateral y ausencia de pulso cubital; se objetiva, asimismo, una repleción y una temperatura distales ligeramente disminuidas respecto a la extremidad superior derecha (Fig. 1). El paciente refiere antecedente de traumatismo por arma de fuego hacía tres años. Pruebas complementarias: en la radiografía simple de codo no se aprecian lesiones óseas; se objetiva un aumento de densidad de partes blandas del pliegue del codo perfilada por un borde hiperintenso, adyacente, y artefacto compatible con proyectil.

Se desestima la práctica de angiorrsonancia magnética a causa de los artefactos que pudiera causar la bala. Se practica exploración con eco-Doppler, que informa de una imagen compatible con pseudoaneurisma de arteria humeral distal. Para confirmar la lesión se solicita arteriografía de la extremidad, que objetiva una correcta permeabilidad de arterias subclavia, humeral y radial, pseudoaneurisma de arteria cubital muy cerca de su origen, con trombosis parcial –la arteria interósea nace de la cubital, distalmente al pseudoaneurisma, y el arco palmar se forma a partir de la radial– (Fig. 2).

Se decide practicar una intervención quirúrgica electiva y se procede a la ligadura proximal y distal del tronco cubitointeróseo, así como la resección del pseudoaneurisma bajo anestesia locorregional y profilaxis antibiótica (Fig. 3). No se actúa sobre el proyectil. Al finalizar la intervención se comprueban correctos pulso radial y repleción capilar distal, sin



Figura 1. Masa pulsátil en la flexura del codo.



Figura 2. Arteriografía: pseudoaneurisma en la arteria cubital.

objetivarse déficit neurológicos. Al tercer día postoperatorio el paciente es dado de alta sin tratamiento médico específico, excepto la analgesia habitual. En el control en consulta externa a los 15 días presenta herida cerrada por primera intención, pulso radial

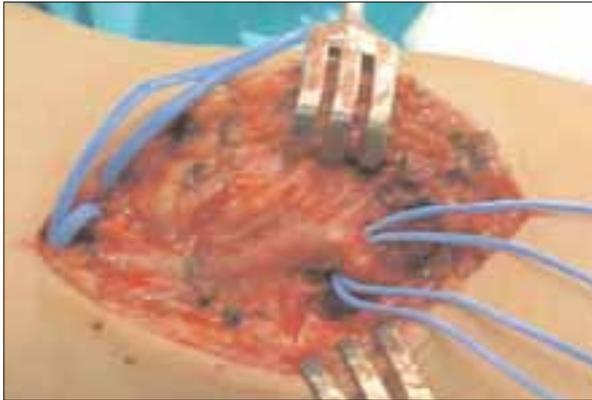


Figura 3. Pseudoaneurisma en la arteria cubital.

presente en la extremidad, sin déficit motor y mejoría de la sensación parestésica digital. El cultivo del frotis perioperatorio resulta negativo. En el control a los dos meses valoramos la arteria radial y cubital mediante ondas de flujo Doppler, confirmando la correcta permeabilidad de la arteria radial (onda trifásica) y de la arteria cubital que se reinyecta a través de la radial (onda monofásica).

Discusión

Los pseudoaneurismas en extremidades superiores son infrecuentes y constituyen menos del 2% de los pseudoaneurismas periféricos. No obstante, estos falsos aneurismas en extremidades superiores presentan potencialmente complicaciones más serias y requieren un diagnóstico y una intervención precoces, para minimizar el elevado porcentaje de complicaciones y secuelas a largo plazo en este tipo de lesiones [1,2].

Clínicamente, los pseudoaneurismas arteriales periféricos se presentan con sintomatología retardada, unas 3-6 semanas después de la lesión inicial y mayoritariamente se manifiestan como trastornos neurológicos por compresión [3-6].

Respecto al diagnóstico de estas lesiones, el eco-Doppler ofrece buen resultado tanto para evaluar la

lesión, como del lecho proximal y distal [7]. Cabe decir que en este caso se produjo un error, al diagnosticarse el pseudoaneurisma como originado en la arteria humeral en lugar del tronco cubitointeróseo y que esto ocurrió a causa de la estrecha proximidad del pseudoaneurisma a su origen.

La revisión de la bibliografía ofrece series cortas y muy heterogéneas a la hora de abordar el tratamiento de este tipo de lesiones. En territorio de troncos supraaórticos y en el caso de lesiones de la arteria subclavia, sangrados activos, requieren a menudo una exposición combinada mediastínica o torácica y cervical, conllevando una alta morbilidad a causa de las lesiones de las partes blandas y del plexo braquial; la reparación quirúrgica parece mandatoria y el uso de injertos autólogos de vena el método de elección [5,6,8]. Actualmente, en el caso de aneurismas arteriales periféricos, pseudoaneurismas y fístulas arteriovenosas, la exclusión endovascular ofrece un elevado porcentaje de éxito, y baja morbilidad y corta estancia hospitalaria. Los resultados a corto plazo en este tipo de técnicas son satisfactorios; no obstante, son necesarios seguimientos a largo plazo que aseguren la durabilidad de estas técnicas y la ausencia de complicaciones [9].

Respecto a este tipo de lesión en la arteria humeral, Yetkin et al recogen una serie de nueve casos de pseudoaneurismas de la arteria braquial postraumáticos [2]. Según estos autores, infección, poliarteritis nodosa, anomalías congénitas arteriales y, especialmente, traumatismos son los principales actores en la patogénesis de pseudoaneurismas de extremidad superior. Los aneurismas arteriosclerosos en arteria braquial se consideran muy raros. En cuanto a diagnóstico, el eco-Doppler color como método no invasivo nos puede proporcionar suficiente información de cara a planear la cirugía, aunque según estos investigadores y aun cuando el eco-Doppler y la angiografía magnética se usan como herramientas diagnósticas, el método de referencia de diagnóstico continúa siendo la arteriografía selectiva de extremidad

superior; el eco-Doppler resultaría suficiente para un seguimiento postoperatorio. Respecto al tratamiento, la compresión manual, la ligadura, la implantación de dispositivos endovasculares [10], la embolización, la inyección de trombina guiada por eco-Doppler [11] y la reconstrucción quirúrgica representan las opciones terapéuticas. Un pseudoaneurisma distal a la bifurcación braquial, como en nuestro caso, podría ser ligado; sin embargo, si se hallara en el tronco de la arteria humeral, la reconstrucción resultaría necesaria para garantizar la viabilidad de la extremidad. La reparación endovascular, mínimamente invasiva, resulta técnicamente factible en aneurismas, pseudoaneurismas y fístulas arteriovenosas del sistema arterial periférico, pero es una reparación más cara y los resultados a largo plazo no se conocen. La embolización y la inyección de trombina guiada por eco-Doppler no son técnicas demasiado extendidas; se debe embolizar sólo el saco, el pedículo del saco debe ser peque-

ño y el aneurisma no debe afectar a la circulación distal. El método de la embolización de los segmentos distal y proximal al pseudoaneurisma puede ser útil si existe suficiente colateralidad. La cirugía tradicional sigue obteniendo los mejores resultados mediante la interposición de injertos venosos.

En definitiva, este grupo concluye que los pseudoaneurismas distales a la arteria axilar son infrecuentes y normalmente traumáticos, causados por lesiones de arma blanca o de fuego; que los pseudoaneurismas axilares y de arterias periféricas distales en extremidad superior conllevan menor riesgo que los de aorta torácica y/o abdominal; que, no obstante, fenómenos de tromboembolismo en la extremidad pueden conducir a gangrena y amputación y que, por consiguiente, su tratamiento quirúrgico es relevante, recomendando no demorar su reparación quirúrgica y/o revascularización cuando sea necesario [2,12-15].

Bibliografía

- Gallen J, Wiss DA, Cantelmo N, Menzoin JO. Traumatic pseudoaneurysm of the axillary artery: report of three cases and literature review. *J Trauma* 1984; 24: 350-4.
- Yildirim S, Nursal TZ, Yildirim T, Tarim A, Caliskan K. Brachial artery pseudoaneurysm: a rare complication after haemodialysis therapy. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 190-3.
- Weinstein RN. False aneurysm presenting as delayed posterior interosseus nerve palsy. *J Orthop Trauma* 1996; 10: 583-5.
- Jackson MR, Brengman ML, Rich NM. Delayed presentation of 50 years after a World War II vascular injury with intraoperative localization by duplex ultrasound of a traumatic false aneurysm. *J Trauma* 1997; 43: 159-61.
- Coulier B, Mairy Y, Etienne PY, Joris JP. Late diagnosis of a traumatic pseudoaneurysm of the subclavian artery. *J Belge Radiol* 1996; 79: 26-8.
- Johnson B, Thursby P. Subclavian artery injury caused by a screw in a clavicular compression plate. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 414-5.
- Yetkin U, Gurbuz A. Post-traumatic pseudoaneurysm of the brachial artery and its surgical treatment. *Tex Heart Inst J* 2003; 30: 293-7.
- McCready RA, Logan NM, Daugherty ME, Mattingly SS, Crocker C, Hyde GL. Long-term results with autogenous tissue repair of traumatic extremity vascular injuries. *Ann Surg* 1987; 206: 804-8.
- Criado E, Marston WA, Ligush J, Mauro MA, Keagy BA. Endovascular repair of peripheral aneurysms, pseudoaneurysms, and arteriovenous fistulas. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 256-63.
- Sullivan TM, Bacharach JM, Perl J, Gray B. Endovascular management of unusual aneurysm of the axillary and subclavian arteries. *J Endovasc Surg* 1996; 3: 389-95.
- Kang SS, Labropoulos N, Mansour MA, Michelini M, Filliung D, Baubly MP, et al. Expanded indications for ultrasound-guided thrombin injection of pseudoaneurysms. *J Vasc Surg* 2000; 31: 289-98.
- Gow KW, Mykytenko J, Patrick EL, Dodson TF. Brachial artery pseudoaneurysm in a 6-week-old infant. *Am Surg* 2004; 70: 518-21.
- Tann JJ, Low CK. Embolisation of a leaking pseudoaneurysm of the main artery supplying a replanted arm: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 600-1.
- Maleux G, Stockx L, Brys P, Lammens J, Lacroix H, Wilms G, et al. Iatrogenic pseudoaneurysm in the upper arm: treatment by transcatheter embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000; 23: 140-2.
- Saito T, Kamisawa O, Kaminishi Y, Misawa Y, Fuse K. Isolated traumatic vertebral pseudoaneurysm: report of case. *Surg Today* 2003; 33: 145-7.

*PSEUDOANEURYSM IN THE ULNAR-INTEROSSEOUS ARTERY AS A RESULT
OF A FIREARM WOUND. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE*

Summary. Introduction. Closed traumatic injuries and vascular accesses are the most common causation of pseudoaneurysms in peripheral arteries. The transformation of the socio-cultural characteristics of the population introduces new perspectives on this issue. Case report. We report the case of a 26-year-old male, who had a three-year history of clinical features characterised by tumour, pain in the cubital fossa of the left upper limb and distal paresthesias; the patient reported having suffered a previous firearm wound. Physical examination: a pulsating mass in the bend of the elbow, weak radial pulse and absence of ulnar pulse, diminished distal filling and temperature. Complementary tests: simple x-ray with no bone injuries, increased density of soft tissues and adjacent projectile. No magnetic resonance angiography was performed because of artefacts caused by the bullet. Doppler ultrasound: pseudoaneurysm of the distal brachial artery. Intravenous digital subtraction angiography: correct patency of the radial, brachial and subclavian arteries; pseudoaneurysm of the ulnar artery very close to its origin, with partial thrombosis; the interosseous artery derives from the ulnar artery, distally to the pseudoaneurysm, and the palmar arch is formed from the radial artery. Surgical intervention: proximal and distal ligation of the ulnar-interosseous trunk and resection of the pseudoaneurysm; the projectile was left untouched. Results. Radial pulse and distal capillary filling were correct with no motor deficit. In the control visit at 15 days, the wound was seen to have closed by first intention, radial pulse was present and digital paresthetic feeling had improved; the preoperative culture was negative. Conclusions. Surgical exclusion or repair of arterial pseudoaneurysms in accessible locations constitutes a feasible alternative, regardless of the aetiopathogenesis. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 185-9]

Key words. Arteriography. Endovascular treatment. Pseudoaneurysm. Surgical treatment. Ulnar artery.

Tratamiento endovascular de aneurismas toracoabdominales con previa revascularización visceral

M. Herrero-Bernabé, J.M. Hípola-Ulecia, Y. Gallardo-Hoyos, J.M. Martín-Pedrosa, I. Agúndez-Gómez, F.J. Mateos-Otero, J.L. Fonseca-Legend

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE ANEURISMAS TORACOABDOMINALES CON PREVIA REVASCULARIZACIÓN VISCERAL

Resumen. Introducción. La terapéutica endovascular ha revolucionado la actuación frente a aneurismas aórticos; sin embargo, su uso en aneurismas de aorta toracoabdominal (AATA) está limitado al englobar las arterias viscerales. Con el fin de solventar esta problemática e intentando mejorar la elevada morbimortalidad de la cirugía abierta convencional, proponemos una técnica híbrida con revascularización multivisceral retrógrada previa a la colocación de endoprótesis toracoabdominal. Casos clínicos. Caso 1: varón de 73 años con AATA tipo II según la clasificación de Crawford; se realizan bypass protésico iliorrenohepático, iliomesentérica superior e iliorrenal izquierdo y posterior colocación de endoprótesis desde la aorta torácica descendente hasta la aorta infrarrenal, sin incidencias posquirúrgicas y con un seguimiento de diez meses mediante angiotomografía. Caso 2: varón de 74 años con AATA tipo II según clasificación de Crawford; se practica bypass aortoaoítico infrarrenal y, desde éste, bypass protésico a mesentérica superior y a hepática común previa a exclusión endovascular de AATA hasta nivel suprarrenal; postoperatorio inmediato sin complicaciones, con buena angiotomografía de control; aparición de absceso peripancreático a los dos meses, que precisó tratamiento quirúrgico, sin nuevas incidencias tras nueve meses de seguimiento. Conclusión. El tratamiento híbrido de los AATA presenta resultados esperanzadores frente a la cirugía abierta; la ausencia de clampaje aórtico y apertura torácica parece reducir las complicaciones cardiopulmonares, renales y neurológicas, y es una opción válida especialmente para aquellos pacientes que por su elevada comorbilidad no son subsidiarios de cirugía convencional. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 191-7]

Palabras clave. Aneurisma. Endovascular. Híbrido. Morbimortalidad. Revascularización. Toracoabdominal. Tratamiento. Visceral.

Introducción

Durante décadas el tratamiento de los aneurismas de aorta toracoabdominales (AATA) ha sido exclusivamente subsidiario de cirugía abierta, con cifras altísi-

mas de morbimortalidad. Si bien es cierto que las innovaciones en la anestesia y las técnicas quirúrgicas han conseguido reducirlas, todavía suponen un gran reto para la cirugía vascular [1].

Con el despegue de las técnicas endovasculares se ha intentado buscar nuevas opciones al tratamiento de los AATA, observándose dificultadas al englobar la salida de los grandes troncos viscerales. Sin embargo, su revascularización previa a la colocación de la endoprótesis supone una alternativa ingeniosa a esta problemática, y augura ventajas en morbimortalidad frente a las técnicas clásicas.

Aceptado tras revisión externa: 06.02.07.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Yagüe. Burgos, España.

Correspondencia: Dra. Mónica Herrero Bernabé. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General Yagüe. Avda. Cid, 96. E-09005 Burgos. Fax: +34 947 281 856. E-mail: monherrerobernabe@yahoo.es

© 2007, ANGIOLOGÍA

Casos clínicos

Caso 1. Varón, de 73 años, con hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dislipemia, tabaquismo, fibrilación auricular y tiroiditis de Hashimoto; asintomático, mediante angiotomografía se diagnosticó un AATA tipo II (62 mm de diámetro máximo), realizándose arteriografía para mejor planeamiento quirúrgico.

Tras laparotomía media, se anastomosa una prótesis bifurcada (Dacron 14 × 7 mm) en la arteria iliaca común derecha, lateroterminal. La rama derecha del injerto se tunelizó laterocava, anastomosando la arteria renal derecha en laterolateral y la arteria hepática en terminolateral. La rama izquierda del injerto se anastomósó en terminoterminal con la arteria renal izquierda y en dicha rama se anastomósó en lateroterminal una prótesis (Dacron 7 mm); se llevó hasta la arteria mesentérica superior, donde se anastomósó en terminolateral (Fig. 1). Las cuatro arterias viscerales se ligaron en su origen. A continuación, se colocaron cuatro endoprótesis Valiant (Medtronic) desde la arteria subclavia izquierda hasta la aorta abdominal infrarrenal. La arteriografía intraoperatoria demostró permeabilidad de injertos y vasos viscerales, y no se observaron fugas.

Postoperatorio sin incidencias, salvo una leve elevación de creatinina, normalizada en el cuarto día postoperatorio, momento en el que abandonó la Unidad de Vigilancia Intensiva. La angiotomografía realizada a la semana demostró revascularización multivisceral permeable y ausencia de fugas, por lo que se le dio el alta (Fig. 2).

Caso 2. Varón de 74 años, con hipertensión arterial, dislipemia, diabetes no insulino dependiente, tabaquismo, accidente cerebrovascular sin secuelas (en 1995), multiinfartos cerebrales e isquemia arterial crónica IIb de miembros inferiores; en la angiotomografía se objetiva un AATA tipo II (82 mm de diámetro máximo) (Fig. 3) y se realiza arte-



Figura 1. Imagen intraoperatoria, *bypass* bifurcado: iliorenhepática común e iliorenal izquierda más iliomesentérica superior.

riografía complementaria para el diseño quirúrgico (Fig. 4).

Tras una laparotomía media, se realiza resección de aneurisma de aorta infrarrenal e interposición de injerto terminoterminal (Dacron 16 mm); se anastomosa a éste, en la cara lateral izquierda, una prótesis bifurcada de Dacron (14 × 7 mm) en terminolateral. Una de las ramas se anastomosa en terminolateral con arteria mesentérica superior, mientras que la otra se anastomosa en terminolateral con arteria hepática común. Se practica ligadura de ambas arterias viscerales en su origen. Se realiza anastomosis de prótesis Dacron (7 mm) sobre prótesis aortoaoártica para uso en ‘trompa de elefante’ como acceso endovascular dada la grave ateromatosis de los ejes iliofemorales.

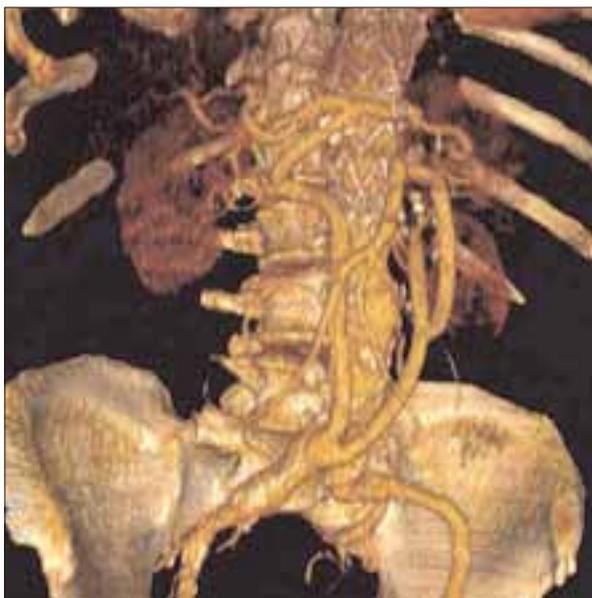


Figura 2. Reconstrucción de angiogramografía de control.

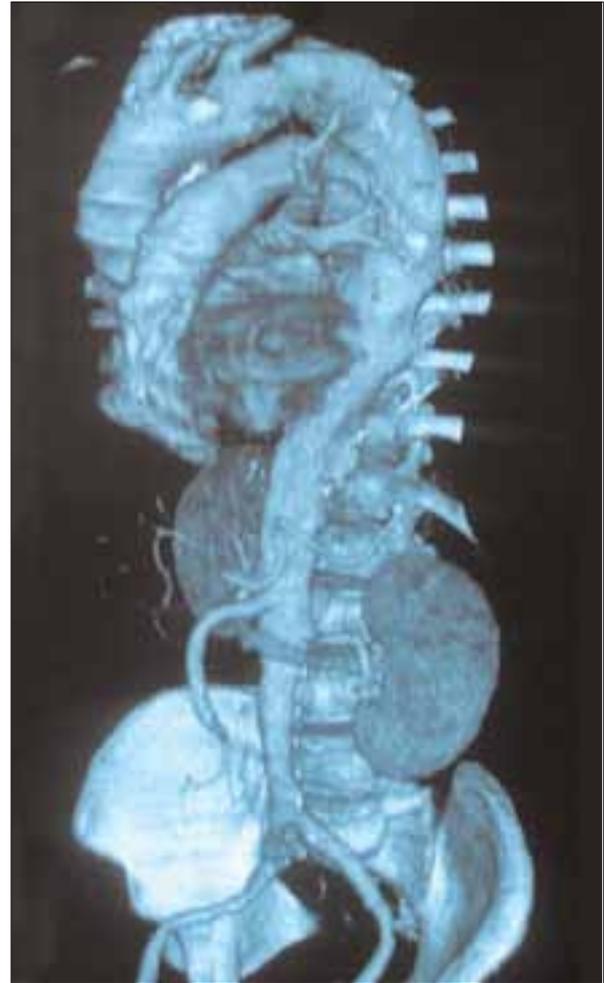


Figura 3. Reconstrucción de angiogramografía diagnóstica.

Seguidamente, se colocan tres endoprótesis Valiant desde distal a la arteria subclavia izquierda hasta la aorta suprarrenal. La arteriografía intraoperatoria demuestra permeabilidad de injertos y vasos, no objetivándose fugas. Postoperatorio sin incidencias, salvo debilidad de miembros inferiores; se descarta mielitis isquémica, resolviéndose al alta. La angiogramografía realizada al décimo día demuestra la permeabilidad multivisceral, la ausencia de fugas y la correcta exclusión del aneurisma. En el postoperatorio tardío (40 días) presenta absceso peripancreático, que tiene que drenarse quirúrgicamente, sin nuevas complicaciones tras nueve meses de seguimiento.

Discusión

Los AATA son entidades poco frecuentes, representan el 0,7% de los aneurismas aórticos operados, y tienen un riesgo potencial de rotura elevadísimo [2-4]. La mayoría de los servicios de Cirugía Vascul ar se enfrentan al tratamiento quirúrgico de esta entidad con resultados que distan mucho de los publicados por las grandes series que se toman como referencia mundialmente [5-7]. Durante años, el único tratamiento disponible ha sido la cirugía abierta convencional [8,9], con elevadas tasas de morbimortalidad, siendo los principales factores de riesgo perioperatorios implicados la función renal y la extensión del AATA [10,11]. La resección aneurismática clásica supone la realización de una toracofrenolaparotomía, colapso pulmonar izquierdo y clampaje (pinzamiento) aórtico, produciendo un gran estrés cardiorespiratorio y una grave hipoperfusión visceral distal, especialmente poco asumible para aquellos pacientes con elevada comorbilidad.

Desde la exclusión endovascular de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) infrarenal por Parodi et al en 1991 [12] y de un aneurisma torácico por Dake et al en 1994 [13], se ha asistido a una búsqueda incesante de técnicas menos agresivas y más factibles. Sin embargo, las endoprótesis siguen teniendo hoy grandes dificultades en su aplicación dados los estrictos requerimientos anatómicos [14-16] y la afectación del *ostium* de los grandes vasos viscerales en el caso particular de los AATA. Con el fin de solventar esta problemática, se ofertan en la actualidad dos nuevos tratamientos endovasculares; por un lado, se han diseñado prótesis fenestradas, con mejores resultados a corto plazo frente a la técnica de cirugía abierta, pero con una gran dificultad técnica en su colocación, dosis elevada de radiación durante el procedimiento y un número no despreciable de endofugas [17,18]; por otro lado, los tratamientos híbridos, consistentes en la revascularización secuencial multivisceral previa a la exclusión del aneurisma endovascularmente [19].

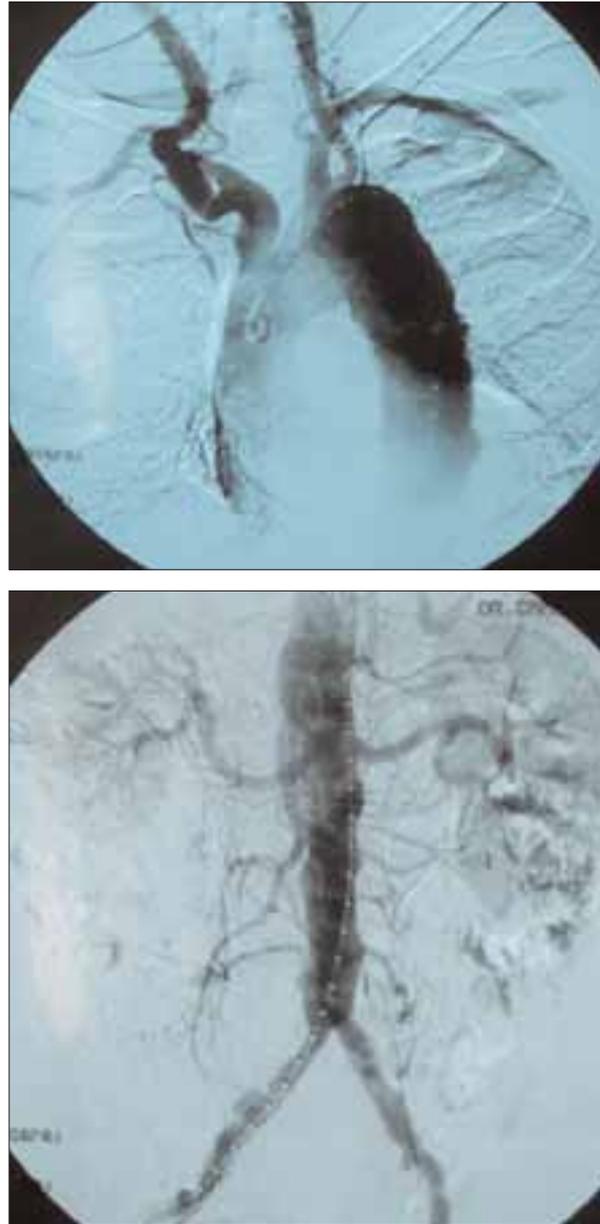


Figura 4. Arteriografías prequirúrgicas.

Desalentados por los malos resultados en cirugía abierta convencional, hemos decidido optar por los tratamientos híbridos, con una alta exigencia técnica y largos tiempos quirúrgicos –10 h de media en nuestros casos–, pero con aparentes ventajas frente a la cirugía abierta convencional, al evitar el pinzamiento aórtico y la toracofrenotomía.

En la cirugía clásica todas las series coinciden en destacar como principales complicaciones: la isquemia medular, con una incidencia de un 4,5-16%, asociada a tiempos de clampaje aórticos superiores a los 60 min [20,21]; la insuficiencia renal, en un 8-18%, relacionada principalmente con tiempos de isquemia superiores a los 100 min y niveles elevados de creatinina perioperatorios [22]; las complicaciones cardíacas, que acontecen en un 7-10%, secundarias al aumento de la poscarga y de la presión telesistólica, con la consiguiente hipoperfusión endocárdica [5,6, 22]; la insuficiencia respiratoria, en un 25-45%, vinculada al colapso pulmonar izquierdo y a la frenotomía [23]; las coagulopatías debidas a la isquemia hepática y pérdidas hemáticas [22]; y la isquemia intestinal, con una incidencia subestimada que puede obligar incluso a realizar resecciones intestinales en el postoperatorio.

Con los tratamientos híbridos, el tiempo de isquemia se reduce a la realización de la anastomosis distal de los *bypasses* viscerales —el tiempo medio de isquemia en nuestros casos es de 20 min—, la neuroprotección se consigue mediante drenaje del líquido cefalorraquídeo y el correcto control hemodinámico, la sobrecarga cardíaca se evita al prescindir de clampaje aórtico, y la prevención de las incidencias pulmonares obviando la apertura de la cavidad torácica.

Las principales complicaciones en los escasos casos publicados han sido: las endofugas (tipo I, II, III) [24-27], que son las más frecuentes, precisaron en varios casos un tratamiento endovascular posterior,

las paresias autolimitadas [29], los accidentes isquémicos transitorios embólicos [26] o secundarios a edema cerebral [24], la isquemia renal aguda tratada ocasionalmente mediante hemodiálisis temporal [24, 27], la insuficiencia respiratoria [27], la neumonía [26], el infarto agudo de miocardio [26], el íleo paralítico [27], el soporte hemodinámico mediante aminas [27]; pero, lo que sin duda es más llamativo es la ausencia de casos de paraplejía isquémica, ni siquiera en aquellos en los que no se realizó drenaje del líquido cefalorraquídeo [25]. Aunque esperanzadores, son datos insuficientes para determinar la verdadera incidencia de isquemia medular en el tratamiento híbrido de los AATA; por otra parte, nos obligan a buscar otros factores fisiopatológicos implicados en la isquemia medular distintos a los ya conocidos, como son la exclusión de las arterias lumbares o las alteraciones hidrostáticas del líquido cefalorraquídeo.

La mortalidad en cirugía híbrida electiva, en la serie más amplia recogida de 29 pacientes [26], es de un 13%, que se aproxima a la conseguida en las mejores series de cirugía abierta [7,8], entre un 5,7-8%, y mejora abrumadoramente a las obtenidas por la mayoría de los servicios de Cirugía Vascular. Pese a que los datos en cirugía abierta electiva son muy dispares y los obtenidos en cirugía híbrida son escasos y con un corto seguimiento, sí parece existir una disminución de la morbimortalidad, con una seductor descenso de la incidencia de paraplejía medular; ello anima cada vez más a optar por estas técnicas en el abordaje de los AATA, especialmente en aquellos pacientes con cirugía previa aórtica o con elevada comorbilidad [24-31].

Bibliografía

1. Cowan JA, Dimick JB, Henke PK, Huber TS, Stanley JC, Upchurch GR. Surgical treatment of intact thoracoabdominal aortic aneurysms in the United States: hospital and surgeon volume-related outcomes. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1169-74.
2. Johansson G, Markstrom U, Swedendorb J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg* 1995; 21: 985-8.
3. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Nguyen KK, et al. Natural history of descending thoracic and thoracoabdominal aneurysm. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1927-30.
4. Crawford ES, De Natale RW. Thoracoabdominal aortic aneurysm: observation regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg* 1986; 3: 578-82.
5. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.

- Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; 17: 357-70.
6. Gilling-Smith GL, Worswick OL, Knight PF, Wolfe JH, Mansfield AO. Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms: 10 years experience. *Br J Surg* 1995; 82: 624-9.
 7. Coselli JS, Conklin LD, LeMaire SA. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: review and update of current strategies. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (Suppl): S1881-98.
 8. Crawford ES, Snyder DM, Cho GC, Roehm JO. Progress in treatment of thoracoabdominal and abdominal aortic aneurysms involving celiac, superior mesenteric, and renal arteries. *Ann Surg* 1974; 179: 763-72.
 9. Coselli JS. Contributions of E. Stanley Crawford in thoracoabdominal aortic aneurysms. In Yao ST, Pearce WH, eds. *Aneurysms: new findings and treatments*. Connecticut: Appleton & Lange; 1994. p. 173-93.
 10. Safi HJ, Harlison SA, Miller CC, Iliopoulos DC, Joshi A, Tabor M, et al. Predictive factors for acute renal failure in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1996; 24: 338-45.
 11. Brooks MJ, Kerle M, Cheshire NJ, Mansfield AO, Stansby GS, Wolfe JHN, et al. Thoracoabdominal aortic aneurysm: evaluation of preoperative assessment in 257 elective repairs. *Br J Surg* 2005; 87 (Suppl 1): 66.
 12. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5: 491-9.
 13. Dake MD, Miller DC, Semba CO, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994; 331: 1729-34.
 14. Chaikof EL, Fillinger MF, Matsumura JS, Rutherford RB, White GH, Blankenstejn JD, et al. Identifying and grading factors that modify the outcome of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 35: 1061-6.
 15. Dillavou ED, Muluk SC, Rhee RY, TZeng E, Woody JD, Gupta N, et al. Does hostile neck anatomy preclude successful endovascular aortic aneurysm repair? *J Vasc Surg* 2003; 38: 657-63.
 16. Sternbergh WC III, Carter G, York JW, Yoselevitz M, Money SR. Aortic neck angulation predicts adverse outcome with endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002; 35: 482-6.
 17. Hosakawa H, Iwase T, Sato M, Yoshida Y, Kueno K, Tamaki S, et al. Successful endovascular repair of juxtarenal and suprarenal aortic aneurysm with a branched stent graft. *J Vasc Surg* 2001; 33: 1087-92.
 18. Anderson JL, Berce M, Hartley DE. Endoluminal aortic grafting with renal and superior mesenteric artery incorporation by graft fenestration. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 3-15.
 19. Quinones-Baldrich WJ, Panetta TF, Vescera CL, Kashyap VS. Repair of type IV thoracoabdominal aneurysm with a combined endovascular and surgical approach. *J Vasc Surg* 1999; 30: 555-60.
 20. Maniar HS, Sundt TM, Prasad SM, Chu CM, Camillo CF, Moon MR, et al. Delayed paraplegia after thoracic and thoracoabdominal repair: a continuing risk. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 113-20.
 21. Kashyap VS, Cambria RP, Davidson JK, Litalien GJ. Renal failure after thoracoabdominal aortic surgery. *J Vasc Surg* 1997; 26: 949-57.
 22. Hollier L, Mena J, Haimovich H. *Vascular surgery: thoracoabdominal aortic aneurysms*. Connecticut: Appleton & Lange; 1996. p. 786-95.
 23. Engle J, Safi HJ, Miller CC, Campbell MP, Harlin SA, Letsou GV, et al. The impact of diaphragm management on prolonged ventilator support after thoracoabdominal repair. *J Vasc Surg* 1999; 29: 150-6.
 24. Ruppert V, Selewski J, Wintersperger B, Sadeghi-Azandaryani M, Allenberg JR, Reiser M, et al. Endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysm with multivisceral revascularization. *J Vasc Surg* 2005; 42: 368.
 25. Flye MW, Choi ET, Sánchez LA, Curci JA, Thompson RW, Rubin BG, et al. Retrograde visceral vessel revascularization followed by endovascular aneurysm exclusion as an alternative to open surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2004; 39: 454-8.
 26. Fulton JJ, Farber MA, Marston WA, Mendes R, Mauro MA, Keagy BA. Endovascular stent-graft repair of pararenal and type IV thoracoabdominal aortic aneurysms with adjunctive visceral reconstruction. *J Vasc Surg* 2005; 41: 906.
 27. Black SA, Wolfe J, Clark M, Hamady M, Cheshire N, Jenkins M. Complex thoracoabdominal aortic aneurysms: endovascular exclusion with visceral revascularization. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1081-9.
 28. Carrel TP, Signer C. Separate revascularization for the visceral arteries in thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 573-5.
 29. Ballard JL, Aou-Zumzam J, Ahmed M, Teruya TH. Type III and IV thoracoabdominal aortic aneurysm repair: results of a trifurcated/two-graft technique. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1-6.
 30. Rimmer J, Wolfe JH. Type III thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a combined surgical and endovascular approach. *Eur J Vasc Endovascular Surg* 2003; 26: 677-9.
 31. Nawa Y, Masuda Y, Imaizumi H, Susa Y, Lurimoto Y, Sawai T, et al. Comparison of surgical versus endovascular stent-graft repair of thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm in terms of postoperative organ failure. *Masui* 2004; 53: 1253-8.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF THORACOABDOMINAL ANEURYSMS WITH PRIOR VISCERAL REVASCULARISATION

Summary. Introduction. *Endovascular therapeutic procedures have revolutionised the treatment of aortic aneurysms; yet, their use in thoracoabdominal aortic aneurysms (TAAA) is limited because the visceral arteries are involved. In an attempt to resolve this issue and to improve the high morbidity and mortality rates of conventional open surgery, we propose a hybrid technique involving retrograde multivisceral revascularisation prior to the placement of the thoracoabdominal stent.* Case reports. *Case 1: a 73-year-old male with type II TAAA according to the Crawford classification; a hepato-iliorenal, superior iliomesenteric and left iliorenal bypass graft was performed and a stent was implanted from the descending thoracic aorta to the infrarenal aorta, with no post-surgical incidences and with a 10-month follow-up by means of tomography angiography. Case 2: a 74-year-old male with type II TAAA according to the Crawford classification; an infrarenal aorto-aortic bypass was carried out and, from this, a bypass graft was created to the superior mesenteric and to the common hepatic arteries prior to endovascular exclusion of the TAAA as far as the suprarenal level; immediate post-operative period was free of complications, good control tomography angiography; appearance of a peripancreatic abscess at two months, which required surgical treatment; no new incidences after nine months' follow-up.* Conclusions. *Hybrid treatment of TAAAs offers promising results with respect to open surgery; the absence of aortic clamping and the need to open the thorax seem to reduce cardiopulmonary, renal and neurological complications and it is an option that is especially valid for patients who are not amenable to conventional surgery due to their high rates of comorbidity.* [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 191-7]

Key words. *Aneurysm. Endovascular. Hybrid. Morbidity and mortality rates. Revascularisation. Thoracoabdominal. Treatment. Visceral.*

Aneurisma micótico por *Salmonella* en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida y riñón en herradura

J. Merino^a, A.Y. Ysa-Figueras^b, M.T. Rodríguez-Bustabad^b, E. Pérez-García^b,
R. Prieta^c, A. del Campo-Garrido^b, J.A. García-Alonso^b

Caso clínico. Varón de 65 años que consulta al Servicio de Urgencias por un deterioro del estado general y síndrome diarreico. En el estudio por cuadro tóxico se le diagnosticó septicemia por *Salmonella* en un contexto de virus de inmunodeficiencia humana positi-

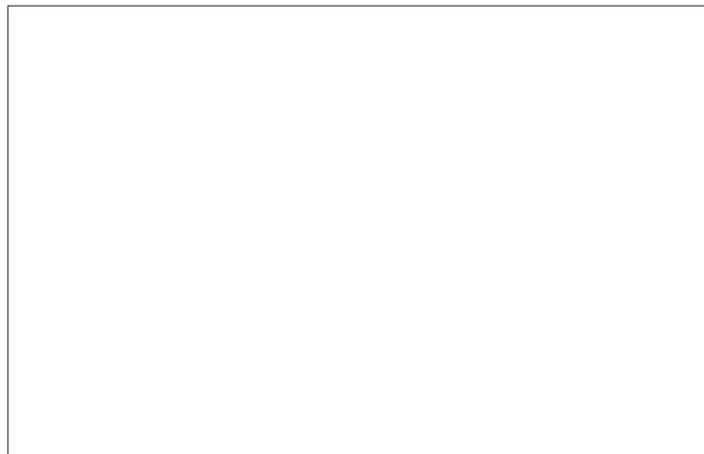


Figura 1. Aneurisma infeccioso de aorta abdominal y riñón en herradura.

vo previamente desconocido. El ecocardiograma no mostraba lesiones verrugosas valvulares. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal por lumbalgia inespecífica y se evidenció un aneurisma infeccioso de la aorta abdominal y riñón en herradura (Fig. 1). Asimismo, se practicó una arteriografía que objetivaba tres arterias renales y tres grupos caliculares (Fig. 2). La exploración quirúrgica mostró una reacción inflamatoria periaórti-

ca importante en el contexto de un aneurisma micótico (Fig. 3). La revascularización de las extremidades se realizó mediante un *bypass* axilobifemoral y posteriormente se excluyeron por vía retroperitoneal la aorta infectada y el tejido adyacente (Fig. 4).

El cultivo de la pared arterial fue positivo para *Salmonella*. Durante el postoperatorio, el paciente presentó una bradipsiquia importante, por lo que se realizó una TAC cerebral que puso de manifiesto una embolización séptica. Finalmente, el paciente fue *exitus* en el contexto del estado séptico mantenido.

Discusión. La singularidad de este caso radica en la presencia de dos patologías concomitantes poco prevalentes en la población general. El riñón en herradura se presenta en el 0,25% de la población y es la más común de las anomalías de fusión renal [1]. La incidencia de aneurismas infecciosos secundarios a una bacteriemia es baja (0,06-0,65%) [2,3] y se asocia comúnmente a la existencia de síndromes de inmunosupresión. Los gérmenes más fre-

Aceptado tras revisión externa: 02.11.06.

^a Servicio de Traumatología. ^b Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular. ^c Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya, España.

Correspondencia: Dr. Augusto Y. Ysa Figueras. Servicio de Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital de Cruces. Plaza de Cruces, s/n. E-48903 Barakaldo (Vizcaya). E-mail: aysa@hcr.u.osakidetza.net

© 2007, ANGIOLOGÍA



Figura 2. Arteriografía que muestra un aneurisma micótico y tres arterias renales.

cuentemente relacionados son *Salmonella*, *Staphylococcus* y *Escherichia coli* [4]. La lesión vascular por *Salmonella* se produce por tres mecanismos: la arteritis difusa, que provoca la ruptura arterial y da lugar a un pseudoaneurisma; el debilitamiento de la pared hasta formar un aneurisma verdadero; y, finalmente, la sobreinfección de un aneurisma arteriosclerótico preexistente [5]. Las especies más comúnmente aisladas son *S. choleraesuis* (32%), *S. typhimurium* (27%) y *S. enteritidis* (9%). La evolución natural de estos aneurismas suele ser agresiva y su tasa de ruptura muy superior a la de los aneurismas convencionales [6,7]. Además, la posibilidad de embolización a otros territorios o el mantenimiento del estado séptico confieren a esta patología un curso habitualmente fulminante [8,9]. El tratamiento definitivo de un aneurisma infeccioso es la combinación de tres parámetros: el tratamiento antimicrobiano adecuado, la resección de segmentos arteriales infectados con el desbridamiento del tejido adyacente y la reconstrucción arterial. Sin embargo, se

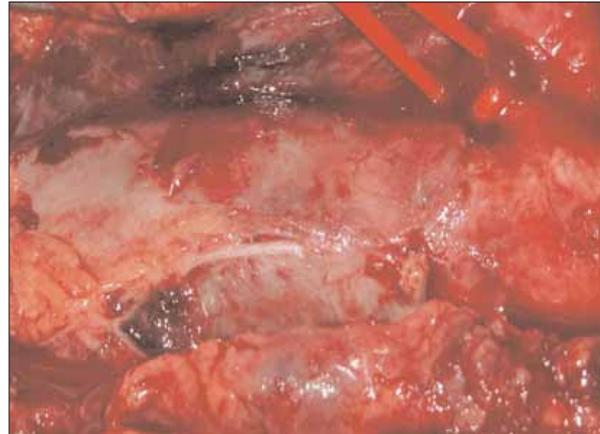


Figura 3. Detalle de la reacción inflamatoria periaórtica importante en un aneurisma micótico.

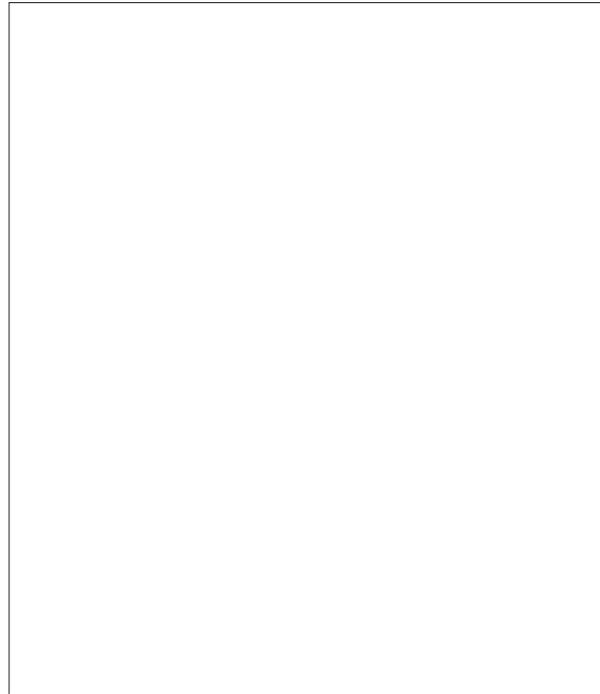


Figura 4. Muñón de aorta y revascularización de los miembros inferiores mediante un *bypass* axilobifemoral.

estima una tasa de mortalidad en aneurismas infecciosos secundarios a una bacteriemia de alrededor del 60-75% [3,4].

Bibliografía

1. Bauer SB, Perlmutter AD, Retik AB. Anomalies of the kidney and ureteropelvic junction. In Walsh PC, ed. Campbell's urology. 7 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998.
2. Bitseff EL, Edwards WA, Mulherin JL, Kaiser AB. Infected abdominal aortic aneurysm. South Med J 1987; 80: 309.
3. Reddy DJ, Shepard AD, Evans JR, Wright DJ, Smith RF, Ernst CB. Management of infected aortoiliac aneurysms. Arch Surg 1991; 126: 873-8.
4. Wilson SE, Van Wagenen P, Passaro E Jr. Arterial infection. Curr Prob Surg 1978; 15: 5.
5. Katz SG, Andros G, Kohl RD. Salmonella infections of the abdominal aorta. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 102-6.
6. Reddy DJ, Lee RE, Oh HK. Suprarrenal mycotic aortic aneurysm: surgical management and follow-up. J Vasc Surg 1986; 3: 917.
7. Scher LA, Brener BJ, Goldenkranz RJ, Alpert J, Brief DK, Parsonnet V, et al. Infected aneurysms of the abdominal aorta. Arch Surg 1980; 115: 975-8.
8. García I, Gutiérrez JM, Ramos MJ, Cambolor L, Fernández JR, Méndez MA, et al. Embolización séptica multiorgánica: aneurismas micóticos de arterias ileocólica y femoral profunda, y absceso esplénico. Angiología 1999; 6: 259-64.
9. Segura RJ, Vidal JJ. Aneurismas micóticos de aorta torácica. Angiología 2006; 58 (Supl): S165-70.

Estudio de calidad de vida en pacientes afectos de isquemia crítica a medio plazo

En este artículo publicado en *Angiología* por González-Cañas et al [1] me llama la atención, al igual que a los autores, que en los resultados no se encuentre diferencia en la calidad de vida entre los pacientes que pudieron revascularizarse y los que no. En el trabajo que publicamos en 1999, también en *Angiología* [2], la diferencia entre los pacientes portadores de cirugía arterial y el resto, aun excluyendo los amputados, fue claramente significativa a favor de los primeros.

Entre las explicaciones posibles a la aparente falta de lógica del nuevo estudio, González-Cañas et al [1] citan el número relativamente bajo de casos (48), el hecho de no poder aplicar el cuestionario a varios de ellos y la comorbilidad de los pacientes de la muestra, lo que impedía una clara mejoría incluso desapareciendo los signos isquémicos.

La causa más importante de unos resultados poco fiables, en mi opinión, es el tipo de cuestionario utilizado. El SF-36 es un cuestionario –aunque aparentemente sencillo– de respuesta múltiple y nuestros pacientes son, en su mayoría, ancianos con arteriosclerosis y un nivel cultural bajo. En el citado trabajo de 1999 [2] intentamos aplicar el SF-36 y, tras 20 pacientes en los que comprobamos la ineficacia de este cuestionario, iniciamos de nuevo el estudio utilizando el *Nottingham Health Profile*, de respuesta

única (sí/no) y más sencillo de contestar. Hay que tener en cuenta que incluso con este cuestionario conviene estar al lado del paciente cuando lo realiza, ya que algunas preguntas pueden necesitar alguna aclaración.

Por otra parte, del estudio de González-Cañas et al [1] se desprende que el cuestionario se realizó una vez que ya se había tratado a los pacientes, sin cuestionario previo. De haber realizado un estudio antes del tratamiento y una posterior valoración de la mejoría, cabe la posibilidad de que los resultados hubieran sido diferentes.

Alberto Martorell Lossius

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona, Barcelona, España.*

Bibliografía

1. González-Cañas E, Giménez-Gaibar A, Bellmunt-Montoya S, Real-Gatius J, Vallespín-Aguado J, Hospedales-Salomó J, et al. Estudio de calidad de vida en pacientes afectados de isquemia crítica a medio plazo. *Angiología* 2007; 59: 19-27.
2. Martorell A, Lacorte TM, Lisbona C, Lerma R, Callejas JM. Calidad de vida en el paciente isquémico crónico. *Angiología* 1999; 5: 203-8.