



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



EDITORIAL

Angiología en nuestras manos

Angiology in our hands

Esta nueva Revista que ahora tienes en tus manos, como un recién nacido más, es una mezcla de indefensión y vitalidad. Su futuro, para que pueda crecer con el vigor que deseamos, dependerá del cariño con que la tratemos los que somos su familia: todos los socios de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare (SEACV).

Se ha puesto en marcha un nuevo proyecto que presentamos con la ilusión de un estreno. Como en cualquier otro tipo de Sociedad, la Junta Directiva ha relevado al cuerpo técnico y renovado la plantilla. Con el trabajo conjunto del nuevo equipo y el apoyo de todos, podemos pensar en lograr la indexación en un futuro, para lo cual la palabra clave es "colaboración".

Nuestra apuesta como equipo editorial es aunar el rigor científico con la revisión amistosa, como creemos que deben ser las relaciones entre compañeros a los que les une el mismo interés desinteresado por la patología vascular; por ello, pedimos que se nos haga llegar la crítica oportuna de manera franca, si desatendemos esta regla.

Somos conscientes de que este proyecto, que quiere ser el de todos, necesita de un plus de generosidad por parte de un núcleo muy importante de compañeros, que desde un tiempo a esta parte vuelcan lo mejor de su producción científica en otras revistas de mayor renombre e impacto que la nuestra. Están completamente en su derecho, pero desde estas líneas apelamos a su solidaridad, para que al menos una parte de su capital nos sea confiado.

Lo ideal sería que juntos empujásemos en la misma dirección, por eso pedimos a los escépticos una tregua y su colaboración aunque sea temporal, para observar entonces sus efectos. Terminamos haciendo una última llamada, va dirigida a las Unidades Docentes en general y a los responsables en particular: necesitamos su compromiso.

Nuestra actitud hacia la nueva Revista decidirá su porvenir, todos somos necesarios, por eso el futuro de *Angiología* está en nuestras manos.

F. Vaquero Morillo
Director de Angiología
fernandovaquero@ono.com



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



EDITORIAL

Nueva etapa, nueva oportunidad

A new era, a new opportunity

La Revista *Angiología* entra en una nueva etapa en este año 2010. En un camino iniciado por la antigua Junta Directiva y el Dr. Acín, se decidió un cambio de editorial que permitiera ponernos en la mejor situación para intentar indexar nuestra revista. La nueva Junta Directiva de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), presidida por el Dr. F. Lozano, asumió este cambio histórico y puso al frente del nuevo proyecto al Dr. F. Vaquero, además de establecer una serie de medidas para estimular el envío de trabajos a la Revista, que ya fueron publicadas recientemente.

Pero no sólo es un cambio de personas, también es un cambio de mentalidad, una nueva forma de trabajar. Se ha escogido un equipo editorial que valorará las publicaciones de forma colegiada y transversal, gracias a las nuevas tecnologías que permiten un trabajo en equipo. Se han puesto en marcha unas nuevas normas de publicación orientadas a la indexación de la revista, a promover la participación de los socios de la SEACV, tanto en forma de editoriales, como originales, revisiones, artículos especiales, cartas científicas, cartas al editor o imágenes clínicas.

Angiología es el órgano oficial de la SEACV, de sus capítulos y secciones, así como de las sociedades autonómicas, y ésta es la voluntad del nuevo Comité Editorial, que va a promover y estimular que todos ellos estén presentes, que sea el órgano de difusión de sus proyectos, premios científicos y guías clínicas, que sirvan para que la revista sea referenciada por otros.

La idea es que *Angiología* sea una Revista activa, dinámica, en la que no exista un equipo cerrado de nombres, sino que invitamos a la participación de todos los socios de la SEACV, pensando en incorporar a nuestro equipo a todos aquellos que estén especialmente activos en la Revista.

En fin, una nueva oportunidad en la que todo el Comité Editorial vamos a aunar esfuerzos para que nuestra Revista tenga la misma dinámica que la *Angiología y Cirugía Vascular* española, una especialidad en constante crecimiento y expansión en profesionales y equipos hospitalarios, con un alto nivel de preparación técnica y científica.

A. Giménez Gaibar
Editor Jefe de *Angiología*
AGimenezG@tauli.cat



ORIGINAL

Factores de riesgo cardiovascular en isquemia crónica de extremidades inferiores: importancia de la intervención del cirujano vascular

E. Bravo Ruiz*, M. Vega de Céniga, M. Izagirre Loroño, C. Casco Aguilar, L. Estallo Laliena y Á. Barba Vélez

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital de Galdakao-Usansolo. Vizcaya. España.

Recibido el 23 de diciembre de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Antiagregantes;
Arteriosclerosis;
Enfermedad arterial
periférica;
Estatinas;
Factores de riesgo
cardiovascular;
Profilaxis secundaria

Resumen

Objetivos. Evaluamos la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores (IC-EEII) a su llegada a una Unidad de Cirugía Vascular. Analizamos su control y tratamiento basal y tras los primeros años de seguimiento.

Material y métodos. Estudio retrospectivo. Incluimos pacientes con diagnóstico inicial de IC-EEII en 2005-2006. Registramos: FRCV y su tratamiento, parámetros analíticos, y eventos cardiovasculares y tratamiento de los FRCV tras 3-4 años de seguimiento. Análisis estadístico: t de Student, Chi cuadrado, prueba de McNemar.

Resultados. La prevalencia de tabaquismo activo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia referida por los pacientes era de 45% (n = 91), 59,4% (n = 120), 35,6% (n = 72) y 35,6% (n = 72), respectivamente. Diagnosticamos tres hipertensiones, una diabetes y 72 hipercolesterolemias adicionales en nuestro estudio basal. Registramos un mal control glucémico (HbA1c \geq 7%) en el 60% de los diabéticos. Inicialmente sólo el 42,6% (n = 86) de los pacientes recibía tratamiento antiagregante o anticoagulante, el 33,7% (n = 68) estatinas, y el 85% (n = 102) de los hipertensos, fármacos hipotensores. Tras $28,6 \pm 11,9$ (1-50,3) meses, se consigue reducir el tabaquismo activo a un 30,8% (n = 62) (p < 0,0001) y aumentar la antiagregación o anticoagulación hasta el 96% (n = 194) (p < 0,0001), las estatinas al 60,9% (n = 123) (p < 0,0001) y los hipotensores al 100% (n = 123) (p < 0,0001). Durante este tiempo, 19 (9,4%) pacientes han sufrido eventos coronarios y 13 (6,4%), cerebrovasculares.

Conclusiones. La prevalencia de FRCV en pacientes con IC-EEII es elevada, frecuentemente infradiagnosticada, y su tratamiento basal es deficiente. Conseguimos un manejo satisfactorio, aunque no óptimo, de los FRCV en los primeros años de seguimiento, resultando fundamental el papel del cirujano vascular en el tratamiento y la profilaxis secundaria de estos pacientes.

© 2010 FSEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ebravo2@telefonica.net (E. Bravo Ruiz).

KEY WORDS

Antiplatelet drugs;
Arteriosclerosis;
Peripheral arterial
disease;
Statins;
Cardiovascular risk
factors;
Secondary prophylaxis

Cardiovascular risk factors in chronic lower limb ischaemia: the importance of the vascular surgeon

Abstract

Objectives. We assess the prevalence of classic cardiovascular risk factors (CVRF) in patients with chronic lower limb ischaemia (CLLI) on their admission to a Vascular Surgery Unit. We analyse their control and treatment at baseline and after the first years of follow up.

Material and methods. A retrospective study, including patients with an initial diagnosis of CLLI in 2005-2006. We recorded: CVRF and their treatment, analytical parameters, and cardiovascular events and treatment after 3-4 years of follow up. Statistical analysis performed were, Student *t*, Chi-squared and McNemar tests.

Results. The prevalence of active smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipaemia referred to by the patients was 45% (n = 91), 59.4% (n = 120), 35.6% (n = 72) and 35.6% (n = 72) respectively. We diagnosed an additional, three hypertension, one diabetes and 72 hypercholesterolaemias in our baseline study. There was poor blood glucose control (HbA1c \geq 7%) in 60% of the diabetics. Initially only 42.6% of patients received antiplatelet or anticoagulant treatment, 33.7% (n = 68) statins, and 85% (n = 102) of hypertensive patients received hypotensive drugs. After 28.6 ± 11.9 (1-50.3) months, there was a reduction in active smoking to 30.8% (n = 62) (p < 0.0001), and an increase in antiplatelet or anticoagulant to 96% (n = 194) (p < 0.0001), statins to 60.9% (n = 123) (p < 0.0001) and hypotensives 100% (n = 123) (p < 0.0001). During this time, 19 (9.4%) had suffered coronary and 13 (6.4%) cerebrovascular events.

Conclusions. The prevalence of CVRF in patients with CLLI is high, often under-diagnosed, and their baseline treatment is deficient. We achieved satisfactory management, although not optimal, of CVRF in the first years of follow up, basically due to role of the vascular surgeon in the treatment and secondary prophylaxis of these patients.

© 2010 FSEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación de la arteriosclerosis sistémica que asocia un riesgo elevado de eventos cardiovasculares (20-25%) y una importante tasa de mortalidad (10-15%) a los 5 años^{1,2}. Numerosos estudios previos concluyen que la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos en los pacientes diagnosticados de EAP es elevada, y que su control y tratamiento es deficiente respecto a los de los pacientes tratados previamente por otros especialistas, como cardiólogos o neurólogos³⁻⁸.

Los objetivos de nuestro estudio consisten en evaluar la prevalencia de los FRCV clásicos en los pacientes diagnosticados de isquemia crónica de extremidades inferiores (IC-EEII) a su llegada a una Unidad de Cirugía Vascular, y en analizar su control y tratamiento basales y tras los primeros años de seguimiento.

Pacientes y métodos

Hemos realizado un estudio retrospectivo que incluye a todos los pacientes con diagnóstico inicial de IC-EEII durante los años 2005 y 2006 en nuestro centro, excluyendo a los pacientes diagnosticados de isquemia aguda embólica o traumática, isquemia crónica no arteriosclerótica e IC-EEII ya controlados previamente en nuestras consultas.

Hemos registrado los datos demográficos, la gravedad de la IC-EEII según la clasificación de Fontaine en dos grupos:

isquemia estable (grado I-II) e isquemia crítica (grado III-IV), comorbilidad habitual y la prevalencia de los FRCV clásicos referida por los pacientes a su llegada a nuestra Unidad. Hemos definido: cardiopatía isquémica como antecedentes de angina, infarto agudo de miocardio (IAM) o revascularización coronaria (percutánea o abierta); y enfermedad cerebrovascular (ECV) como episodios previos de accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus. Hemos considerado la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando el paciente ha sido diagnosticado por un neumólogo y recibe tratamiento específico o continúa controles periódicos en sus consultas; e insuficiencia renal crónica (IRC) cuando se objetiva en la analítica basal una creatinina sérica > 1,3 mg/dl. Hemos establecido la presencia de hipertensión arterial (HTA) si los pacientes presentan tensión arterial (TA) basal > 140/90 mmHg en dos mediciones, o si reciben tratamiento dietético o farmacológico; diabetes mellitus (DM) si los pacientes presentan una glucemia basal \geq 126 mg/dl, o una HbA1c \geq 7%, o si reciben tratamiento (dietético, antidiabéticos orales o insulina); y dislipidemia (DLP) si los pacientes presentan unas cifras de colesterol total \geq 200 mg/dl o colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) \geq 100 mg/dl, o colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) \leq 45 mg/dl o triglicéridos \geq 200 mg/dl, o si reciben tratamiento dietético o farmacológico específico.

En el estudio inicial hemos realizado una analítica basal que incluye, entre otras, concentraciones plasmáticas de glucosa (mg/dl), HbA1c (%), colesterol total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl) y triglicéridos (mg/dl).

Hemos recogido el tratamiento dietético o farmacológico de los FRCV y de la EAP (antiagregante o anticoagulante, estatina, antihipertensivo, antidiabético oral [ADO] o insulina) que recibían los pacientes a su llegada al Servicio, así como su control y tratamiento tras nuestra valoración inicial y seguimiento.

Hemos registrado el desarrollo de eventos coronarios (angor o IAM) objetivados por un cardiólogo, cerebrovasculares (AIT o ictus) confirmados por un neurólogo, y vasculares periféricos en claudicantes: progresión clínica (reducción > 0,1 del índice tobillo-brazo [ITB], o disminución > 15% de la distancia de claudicación en cinta sin fin⁹, o evolución a isquemia crítica), cirugía de revascularización arterial, o amputación menor o mayor, así como la tasa de mortalidad durante los primeros años de seguimiento.

Para llevar a cabo el análisis estadístico hemos utilizado las pruebas de t de Student, Chi cuadrado y McNemar con el programa SPSS 12.0 para Windows, considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Hemos incluido 202 pacientes en el estudio, 173 (85,6%) varones y 29 (14,4%) mujeres, con una edad media de $66 \pm 10,8$ (41-88) años. El 78% (n = 158) presenta en el momento del diagnóstico una IC-EEII grado I-II de Fontaine, y el 22% (n = 44), una isquemia crítica.

El 20,8% (n = 42) asocia cardiopatía isquémica, el 15,8% (n = 32) ha sufrido previamente un AIT o un ictus, el 16,8% (n = 34) cumple criterios de EPOC y el 15,8% (n = 32) está diagnosticado de IRC. Hay que destacar que el 32,2% (n = 65) de los pacientes con IC-EEII ha presentado anteriormente un episodio coronario o cerebrovascular como primera manifestación de arteriosclerosis.

La prevalencia de tabaquismo activo, HTA, DM y DLP referida por los pacientes era de 45% (n = 91), 59,4% (n = 120), 35,6% (n = 72) y 35,6% (n = 72), respectivamente. Tras nuestra valoración y la analítica basal, diagnosticamos tres (2,4%) HTA, una (1,3%) DM, 72 (48%) hipercolesterolemias y 6 (4%) hipertriglicéridemias adicionales. En la tabla 1 se registra la prevalencia de los FRCV referida por los pacientes a su llegada al Servicio, y la prevalencia real de estos factores tras completar nuestro estudio basal.

Tabla 1 Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular referida por los pacientes a su llegada a nuestra Unidad y prevalencia real de estos factores tras completar el estudio basal (n = 202)

FRCV	Prevalencia referida, % (n)	Prevalencia real, % (n)
HTA	59,4% (120)	60,9% (123)
Tabaquismo activo	45% (91)	45% (91)
DM	35,6% (72)	36,1% (73)
DLP	35,6% (72)	75,4% (150)

DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

Solo el 42,6% (n = 86) de los pacientes remitidos por el médico de Atención Primaria (MAP) a nuestra Unidad recibía tratamiento anticoagulante o antiagregante (n = 72). Los tipos de fármacos antiagregantes utilizados eran ácido acetilsalicílico (AAS) (n = 41), clopidogrel (n = 17), el triflusal (n = 13) y ticlopidina (n = 1).

El 33,7% (n = 68) de los pacientes que acudían por primera vez a nuestro Servicio recibía tratamiento con estatinas: atorvastatina (n = 27), simvastatina (n = 21), pravastatina (n = 11), fluvastatina (n = 5) y lovastatina (n = 4). Aunque el 94,4% de los pacientes dislipidémicos remitidos por el MAP recibía tratamiento farmacológico, no hay que olvidar que solo el 48% (n = 72) de las DLP estaba diagnosticada a su llegada a nuestra Unidad.

El 85% (n = 102) de los pacientes hipertensos que acudían por primera vez a nuestro Servicio recibía fármacos hipotensores: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (n = 48), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) (n = 34) y otros (calcioantagonistas, bloqueadores beta y diuréticos) (n = 20).

Aunque el 98,6% (n = 71) de los pacientes diabéticos remitidos por el MAP a nuestra Unidad recibía tratamiento con ADO o insulina, el 60% (n = 42) presenta un mal control glucémico (HbA1c $\geq 7\%$) en la analítica basal que realizamos.

Según lo referido anteriormente, 65 pacientes con EAP han presentado previamente un episodio de cardiopatía isquémica o ECV, y han recibido atención especializada de un cardiólogo o un neurólogo. En la tabla 2 se compara el tra-

Tabla 2 Comparación del tratamiento que reciben los pacientes con enfermedad arterial periférica que han presentado anteriormente un episodio de coronariopatía o enfermedad cardiovascular, y del tratamiento que reciben los pacientes que presentan isquemia crónica de extremidades inferiores como primera manifestación de arteriosclerosis, a su llegada a nuestra Unidad (n = 202)

	Antecedente de coronariopatía o ECV, % (n) (N = 65)	No antecedente de coronariopatía o ECV, % (n) (N = 137)	p
Antiagregante o anticoagulante	81,5% (53)	24,1% (33)	< 0,0001
Estatina	52,3% (34)	24,8% (34)	< 0,0001
Antihipertensivo*	91,7% (44)	80,6% (58)	0,095

*Prevalencia calculada sobre los pacientes hipertensos (n = 120), no el total de la muestra: n = 48/65 pacientes hipertensos con antecedentes de cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular (ECV), n = 72/137 pacientes hipertensos con isquemia crónica de extremidades inferiores (IC-EEII) como primera manifestación de arteriosclerosis.

Tabla 3 Comparación del tratamiento basal de los factores de riesgo cardiovascular y de la enfermedad arterial periférica que reciben los pacientes a su llegada al Servicio, y del tratamiento establecido tras nuestra intervención (n = 202)

	Basal % (n)	Tras seguimiento % (n)	p
Tabaquismo activo	45% (91)	30,8% (62)	< 0,0001
Antiagregante o anticoagulante	42,6% (86)	96% (194)	< 0,0001
Estatina	33,7% (68)	60,9% (123)	< 0,0001
Antihipertensivo*	85% (102)	100% (123)	< 0,0001

*Prevalencia calculada sobre los pacientes hipertensos (n = 120), no el total de la muestra.

Tabla 4 Objetivos a alcanzar en pacientes con isquemia crónica de extremidades inferiores, según la AHA, el ACC y el NCEP

1. Modificar los hábitos de vida
Ingesta de una dieta sana y equilibrada, reduciendo el consumo de grasas saturadas
Alcanzar un índice de masa corporal < 25
Realizar un programa de ejercicio aeróbico supervisado
2. No fumar
3. Pautar un antiagregante en el 100% de los casos*
4. Pautar una estatina en el 100% de los casos*
5. Controlar la HTA en los pacientes hipertensos (HTA < 140/90 mmHg; < 130/80 mmHg en pacientes de riesgo elevado)
6. Controlar la DM en los pacientes diabéticos (HbA1c < 7%)

*Salvo contraindicaciones. ACC: Colegio Americano de Cardiología; AHA: Asociación Americana del Corazón; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; NCEP: Programa Nacional de Educación del Colesterol.

tamiento que recibía este grupo de pacientes con el tratamiento que recibían los que presentan IC-EEII como primera manifestación de arteriosclerosis, a su llegada a nuestro Servicio.

Tras $28,6 \pm 11,9$ (1-50,3) meses de seguimiento medio se consigue reducir el tabaquismo activo a un 30,8% (n = 62) (p < 0,0001), y ampliar el tratamiento antiagregante o anticoagulante hasta el 96% (n = 194) (p < 0,0001), el tratamiento con estatinas al 60,9% (n = 123) (p < 0,0001) y el tratamiento con antihipertensivos al 100% (n = 123) (p < 0,0001) (tabla 3).

Durante el periodo de seguimiento se ha registrado un 9,4% (n = 19) de eventos coronarios, un 6,4% (n = 13) de eventos cerebrovasculares, un 18,4% (n = 29) de eventos vasculares periféricos en claudicantes, y un 11,9% (n = 24) de fallecimientos, fundamentalmente por fracaso multiorgánico y cardiopatía isquémica.

Discusión

Durante los últimos años se han realizado varios estudios que evalúan el control y el tratamiento de los FRCV clásicos

y la calidad de la prevención secundaria en los pacientes diagnosticados de EAP. Dentro de ellos destacamos el PARTNERS, un programa multicéntrico llevado a cabo en EE.UU. para determinar la prevalencia, el control y el tratamiento de la IC-EEII en Atención Primaria. Este estudio concluye que la EAP está infradiagnosticada, que la prevalencia de los FRCV clásicos en pacientes con IC-EEII es elevada, y que su control y tratamiento basal son deficientes respecto a los pacientes con EAP que han presentado anteriormente un episodio de cardiopatía isquémica o de ECV^{3,6-8}.

La causa de que los pacientes con EAP estén infradiagnosticados e infratratados a su llegada a una Unidad de Cirugía Vasculard radica en el desconocimiento existente acerca del riesgo de eventos cardiovasculares mayores (IAM, ictus y mortalidad cardiovascular) asociada a este tipo de pacientes^{3,6}. Según la Asociación Americana del Corazón (AHA), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y el Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), los pacientes con IC-EEII tienen el mismo riesgo de eventos cardiovasculares que los pacientes con coronariopatía, y es necesario plantear la misma estrategia terapéutica en ambos grupos para realizar una profilaxis secundaria óptima^{4,6,10}.

Burns postula que la morbimortalidad cardiovascular asociada a los pacientes con EAP puede reducirse significativamente si se inicia una estrategia terapéutica lo antes posible, de ahí la importancia de concienciar al MAP². Si, al igual que en nuestro estudio, no se consigue un adecuado control y tratamiento de los FRCV y de la IC-EEII en Atención Primaria, la obligación del cirujano vascular consiste en iniciar esta estrategia terapéutica en la primera visita, y reforzarla en cada revisión, haciendo partícipe al MAP de este proyecto, que debe continuar durante toda la vida del paciente con EAP^{3,8,10}.

En la tabla 4 se detallan los objetivos a alcanzar en pacientes diagnosticados de IC-EEII, según la AHA, ACC y NCEP^{2-5,7,8,10,11}. Realizar un programa de ejercicio aeróbico supervisado tiene especial relevancia en los pacientes claudicantes, puesto que aumenta el tiempo/distancia de deambulación sin dolor (PFWT) y el tiempo/distancia máximo de deambulación (MWT)^{2,5,11}.

Según Rehring, más del 80% de los pacientes con EAP han fumado o son fumadores activos¹⁰. El tabaquismo es uno de los FRCV más potentes para el desarrollo y la progresión de la EAP, así como para el aumento de la mortalidad y la disminución de la permeabilidad de los injertos o de los procedimientos endovasculares realizados en pacientes con IC-EEII^{3,11}. No fumar mejora la distancia de claudicación, retrasa la progresión de la EAP y reduce en un 20-50% el riesgo de eventos cardiovasculares mayores^{1-3,5,8,11}. Requiere moti-

vacación del paciente, control por un especialista, y frecuentemente tratamiento farmacológico sustitutivo con nicotina, bupropión o vareniclina^{2,10,11}. En nuestro centro existe una Unidad del Tabaco, compuesta por profesionales sanitarios especializados, que se encarga de llevar a cabo este tratamiento integral. Tanto el programa PARTNERS como Khan concluyen que sólo el 50% de los pacientes fumadores con IC-EEII remitidos por el MAP a una Unidad de Cirugía Vascular ha recibido información referente a las alternativas terapéuticas existentes para el abandono del hábito tabáquico^{3,8}. Tras los primeros años de seguimiento, la prevalencia de tabaquismo activo referida por los pacientes se ha reducido en casi el 15%, aunque somos conscientes de que no hemos cuantificado la cotinina en orina para confirmar su abandono.

Los fármacos antiagregantes participan en la disminución de determinados fenómenos implicados en la etiopatogenia de la arteriosclerosis sistémica, como la activación plaquetaria y la trombosis. Este mecanismo de acción retrasa la progresión de la EAP y la necesidad de realizar una técnica de revascularización, disminuye el porcentaje de fracaso hemodinámico u oclusión de los injertos o de los procedimientos endovasculares realizados en pacientes con IC-EEII, y reduce en un 22-25% a los dos años el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAP^{2,3,5,8,10,11}. Numerosos estudios, como el CAPRIE y el CHARISMA entre otros, justifican la administración de al menos un fármaco antiagregante en todo paciente diagnosticado de IC-EEII para llevar a cabo una adecuada prevención secundaria^{3,5,10}. A pesar de estas evidencias, únicamente el 35,6% de los pacientes con EAP recibe tratamiento antiagregante a su llegada al Servicio. Tras nuestra intervención conseguimos un cumplimiento universal, salvo contraindicaciones.

La AHA y el ACC recomiendan para pacientes con IC-EEII: colesterol total < 200 mg/dl, c-LDL < 100 mg/dl, < 70 mg/dl en aquellos con "riesgo elevado" (diabéticos, pacientes con síndrome metabólico y pacientes con FRCV mal controlados), c-HDL > 45 mg/dl y triglicéridos < 200 mg/dl^{5,8,10}. Las estatinas estabilizan la placa de ateroma y amortiguan determinados procesos implicados en la etiopatogenia de la aterosclerosis sistémica como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la inflamación¹⁰. Su indicación en pacientes con EAP tiene varios objetivos: aproximar los valores de los parámetros lipídicos a las cifras recomendadas (potencia del 20-55% tras 4-6 semanas de tratamiento), retrasar la progresión de la IC-EEII, mejorar los síntomas en pacientes claudicantes, aumentando el PFWT, y reducir en un 25% a los 5 años el riesgo de eventos cardiovasculares mayores^{2-5,7,10,11}. A pesar de estas evidencias, únicamente el 33,7% de los pacientes con EAP remitidos por el MAP a nuestra Unidad recibe tratamiento con estatinas. En la serie de Khan este porcentaje alcanza el 50%³. Un problema añadido es que, según nuestros resultados, sólo el 48% de las dislipidemias está diagnosticada a su llegada al Servicio. Existen diferentes tipos de estatinas, y su elección depende del coste, de la disponibilidad y de la necesidad de modificar la hipertrigliceridemia y las cifras reducidas de c-HDL, si coexistieran en este tipo de pacientes. Generalmente presentan buena tolerancia, con escasos efectos secundarios y buen cumplimiento terapéutico¹⁰.

La AHA y el ACC recomiendan para pacientes con EAP: TA < 140/90 mmHg, y < 130/80 mmHg en aquellos pacien-

tes con IRC, DM o insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) concomitante^{2,4,10}. Los fármacos antihipertensivos más indicados en pacientes hipertensos con IC-EEII son, por orden de prioridad: los IECA, los ARA-II, los calcioantagonistas, los diuréticos y los bloqueadores beta¹⁰. Numerosos autores, así como los estudios HOPE y ASCOT, concluyen que los IECA mejoran los síntomas en claudicantes y reducen en un 22% a los 5 años el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con EAP^{2-5,11}. Estas evidencias se han difundido ampliamente en Atención Primaria, y el 90,2% de los pacientes hipertensos con IC-EEII que acude por primera vez a nuestra Unidad recibe hipotensores, en su mayoría IECA y ARA-II. Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que no hemos realizado mediciones regladas de TA para confirmar el adecuado control de la misma durante el seguimiento.

Los pacientes diabéticos presentan mayor riesgo de desarrollar EAP y mortalidad cardiovascular que los no diabéticos^{4,5}. Varios autores recomiendan alcanzar un valor de HbA1c < 7%^{4,5,10}. La elevación de un 1% en la cifra de HbA1c aumenta en un 28% la incidencia de IC-EEII y en un 28% el riesgo de muerte, independientemente de la coexistencia de otros FRCV^{10,11}. A pesar de esto, el 60% de los pacientes diabéticos con EAP presenta un mal control glucémico (HbA1c ≥ 7%) en la analítica basal que realizamos. Para solventar este problema es necesario conseguir una mayor interacción entre las Unidades de Cirugía Vascular, Endocrinología y Atención Primaria.

Tras nuestra valoración inicial y los primeros meses de seguimiento, conseguimos un manejo satisfactorio, aunque aún no óptimo, de los FRCV, resultando fundamental el papel del cirujano vascular en el tratamiento y la profilaxis secundaria de los pacientes con EAP.

Conclusión

Según nuestros resultados concluimos que:

- La prevalencia de los FRCV clásicos en pacientes con IC-EEII es elevada, y está frecuentemente infradiagnosticada e infratratada, sobre todo si se compara con la de pacientes que previamente han recibido atención especializada de un cardiólogo o un neurólogo.
- Los pacientes con EAP precisan un manejo integral dirigido y fomentado por el cirujano vascular, siendo necesaria la participación del MAP, y en numerosas ocasiones del endocrino, el cardiólogo y el neurólogo.
- El control y el tratamiento médicos de este grupo de pacientes debe continuar durante toda la vida del enfermo, dado su riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores.
- Es fundamental iniciar cuanto antes una prevención secundaria óptima en los pacientes diagnosticados de IC-EEII. Por esto es necesario difundir las evidencias científicas y las guías clínicas sobre la EAP en Atención Primaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hackam DG, Sultan NM, Criqui MH. Vascular protection in peripheral artery disease: systematic review and modelling study. *Heart*. 2009;95:1098-102.
2. Burns P, Gough S, Bradbury AW. Management of peripheral arterial disease in primary care. *BMJ*. 2003;326:584-8.
3. Khan S, Flather M, Mister R, Delahunty N, Fowkes G, Bradbury A, et al. Characteristics and treatments of patients with peripheral arterial disease referred to UK vascular clinics: results of a prospective registry. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:442-50.
4. Rehring TF, Sandhoff BG, Stolcpart RS, Merenich JA, Hollis HW. Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005;41:816-22.
5. Regensteiner JG, William RH. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med*. 2002;112:49-57.
6. McDermott MM, Hahn EA, Greenland P, Cella D, Ockene JK, Brogan D, et al. Atherosclerotic risk factor reduction in peripheral arterial disease: results of a national physician survey. *J Gen Intern Med*. 2002;17:895-904.
7. Criqui MH. Systemic atherosclerosis risk and the mandate for intervention in atherosclerotic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:43-7.
8. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286:1317-24.
9. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
10. Rehring TF, Stolcpart RS, Hollis HW Jr; Society for Vascular Surgery. Pharmacologic risk factor management in peripheral arterial disease: a *vade mecum* for vascular surgeons. *J Vasc Surg*. 2008;47:1108-15.
11. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2006;295:547-53.



ORIGINAL

Tratamiento endovascular del síndrome de vena cava superior: nuestra experiencia clínica en la última década☆

B. Merino Díaz*, J.A. Brizuela Sanz, L. Mengíbar Fuentes, R. Salvador Calvo, J.A. González Fajardo y C. Vaquero Puerta

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

Recibido el 14 de enero de 2010; aceptado el 15 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Cáncer broncogénico;
Cuidados paliativos;
Endoprótesis;
Síndrome de vena cava superior;
Stent;
Tratamiento endovascular

Resumen

Introducción. El síndrome de vena cava superior (SVCS) está causado por una dificultad del retorno venoso debido fundamentalmente a patología tumoral maligna, siendo menos frecuente la etiología benigna (marcapasos, catéteres permanentes, etc.).

Objetivo. Revisamos nuestra experiencia en el tratamiento endovascular de este síndrome y su manejo terapéutico.

Pacientes y métodos. Entre 1998 y 2008 se realizaron un total de 13 procedimientos endovasculares (angioplastia transluminal percutánea y *stent* autoexpandible) en pacientes con SVCS, 10 (77%) de los cuales eran hombres y tres (23%) mujeres, con una edad media de $63,5 \pm 13$ años (42-80). La etiología fue en 6 casos de carcinoma de pulmón (46,2%), en un caso de carcinoma de esófago (7,6%), en tres, de metástasis en mediastino (23,1%) y otros tres con presencia de vía central para tratamiento con quimioterapia (23,1%).

Resultados. El procedimiento endovascular fue óptimo en 12 casos y se produjo migración del *stent* en un caso. El abordaje fue femoral en 10 casos (77%) y braquial en 3 (23%). Once pacientes (84,6%) fueron intervenidos con anestesia local y dos (15,4%) con general por sus problemas sistémicos. Ningún paciente murió en relación con la intervención. La mejoría clínica fue inmediata. Durante el seguimiento a 10 años, 7 pacientes fallecieron como consecuencia de la progresión de su enfermedad y se observaron dos recurrencias (15,4%), que se trataron con angioplastia. La tasa de supervivencia de la serie fue del 46,2%.

Conclusiones. El tratamiento endovascular del SVCS es un procedimiento eficaz y seguro, que proporciona una rápida mejoría en la calidad de vida del paciente y en los síntomas compresivos. El régimen de anticoagulación óptimo debe ser definido.

© 2010 FSEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borjamerino77@hotmail.com (B. Merino Díaz).

☆Trabajo aceptado y presentado como póster en el V Congreso Nacional del Capítulo de Cirugía Endovascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul. (junio 2009).

KEY WORDS

Bronchogenic carcinoma;
Palliative care;
Endoprosthesis;
Superior Vena Cava Syndrome;
Stent;
Endovascular Therapy

Endovascular treatment of superior vena cava syndrome: 10 years of clinical experience

Abstract

Introduction. The superior vena cava syndrome (SVCS) is caused by the difficulty of venous return mainly due to malignant tumour pathology, and less commonly due to benign aetiology (pacemakers, indwelling catheters, etc.).

Objective. We reviewed our experience in the endovascular treatment of this syndrome and its therapeutic management.

Patients and methods. Between 1998 and 2008 a total of 13 endovascular procedures (percutaneous transluminal angioplasty and self-expandable stent) were performed on patients with SVCS, 10 (77%) of whom were male and three (23%) females, mean age 63.5 ± 13 years (42-80). The cause was lung cancer in 6 cases of (46.2%), one case of oesophageal carcinoma (7.6%), three mediastinal metastases (23.1%) and three due to a central line for chemotherapy (23.1%).

Results. The endovascular procedure was optimal in 12 cases, resulting in migration of the stent in one case. The approach was femoral in 10 cases (77%) and brachial in three (23%). Local anaesthesia was used in 11 patients (84.6%), two (15.4%) with general anaesthetic due to systemic problems. No patients died in relation to the intervention. Clinical improvement was immediate. During the 10 years follow up, 7 patients died from progression of their disease and two recurrences (15.4%) were observed and treated with angioplasty. The survival rate of the series was 46.2%.

Conclusions. Endovascular treatment of SVCS is a safe and effective procedure that provides rapid improvement in quality of life of patients and the compressive symptoms. The optimal anticoagulation regimen must be defined.

© 2010 FSEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

El síndrome de vena cava superior (SVCS) está producido por la dificultad del retorno venoso a través de dicho vaso,



Figura 1 Edema y congestión facial en paciente con síndrome de vena cava superior.

lo que produce clínica general de edema y congestión del hemicuerpo superior del organismo. Este síndrome abarca una amplia y variada sintomatología; síntomas que van desde la cianosis y edema de cara y cuello, hasta manifestaciones neurológicas tales como cefalea e incluso coma (fig. 1). Todo ello conlleva una disminución en la calidad de vida del paciente, así como una invalidez en el mismo que requiere de un tratamiento combinado que solvante esta situación.

La etiología del SVCS es en un 74-95% de los casos debida a un proceso tumoral maligno en el mediastino (cáncer broncogénico en un 80%, linfoma en un 15% y metástasis por neoplasias extrapulmonares en un 5%)¹. En un porcentaje minoritario de casos es debido a otros procesos benignos, como la colocación de marcapasos, catéteres-reservorio para tratamiento con quimioterapia, así como catéteres temporales y permanentes de diálisis en pacientes nefrópatas².

Clásicamente, el tratamiento del SVCS de etiología tumoral ha sido la quimioterapia, la radioterapia o la cirugía³. Con el empleo cada vez más extendido y generalizado del tratamiento endovascular, la realización de este procedimiento constituye una alternativa segura y mínimamente invasiva para el paciente. Asimismo proporciona poca comorbilidad y un eficaz resultado en la paliación de los síntomas por compresión tumoral⁴⁻⁶.

El objetivo de este estudio es mostrar nuestra experiencia en el tratamiento endovascular del SVCS durante la última década, así como sus complicaciones, tasa de éxitos y eficacia en la resolución de la sintomatología clínica de los pacientes tratados.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo valorando los pacientes con SVCS a los que se les realizó algún procedimiento endovascular entre enero de 1998 y diciembre de 2008. Los pacientes incluidos fueron todos oncológicos, y en ellos las medidas paliativas de tratamiento médico conservador o la radioterapia no fueron efectivas en la resolución del SVCS.

Se realizó en todos los casos angioplastia y colocación de *stent* autoexpandible de nitinol no recubierto Symphony® (Boston Scientific, Natick, USA), empleándose para ello un angiógrafo con sustracción digital (fig. 2). Los *stents* variaron en longitud (6-8 cm) y en diámetro (10-16 mm), siendo el más empleado el que mide 8 cm × 14 mm.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, etiología, vía de abordaje (femoral o braquial), tipo de procedimiento anestésico, éxito técnico, existencia o no de complicación intraoperatoria (migración del *stent*, fallecimiento del paciente durante la intervención), complicaciones postoperatorias, paliación de la sintomatología, existencia o no de recurrencias, así como la mortalidad a los 10 años.

Se consideró éxito técnico la posibilidad de cruzar la lesión y dilatar la luz del vaso al menos 10 mm. Durante el seguimiento, la permeabilidad del *stent* se valoró mediante radiografía simple de tórax y exploración clínica. Se consideró reestenosis la aparición de síntomas congestivos venosos y la deformación oclusiva del *stent*.

Resultados

Se realizaron un total de 13 procedimientos endovasculares en pacientes con SVCS, de los cuales 10 eran hombres (77%) y tres mujeres (23%), con una edad media de $63,5 \pm 13$ años (42-80 años). El seguimiento medio fue de $4,4 \pm 2,9$ años (un mes-10 años). Los datos principales registrados sobre cada paciente se hallan recogidos en la tabla 1.

La etiología del SVCS fue la siguiente: carcinoma de pulmón en 6 de los casos (46,2%), carcinoma esofágico en un caso (7,6%), metástasis en mediastino en tres de los pacientes (23,1%) y presencia de vía central para tratamiento con quimioterapia en otros tres casos (23,1%).

El procedimiento endovascular fue técnicamente satisfactorio en 12 pacientes (92,3%), con paso de la guía a través de la lesión y dilatación posterior de la vena cava superior. Habitualmente se colocó un *stent* por paciente, pero hubo tres casos en los que fueron necesarios dos *stents* para recanalizar de manera satisfactoria el drenaje venoso de los troncos innominados.

Solo en un caso (7,7%) se produjo migración del *stent* hacia la aurícula derecha como complicación intraoperatoria, lo que obligó a la colocación de otro *stent* proximal para recanalizar la lesión. No se registró mortalidad en relación con el procedimiento ni otra complicación sistémica.

La vía de abordaje fue femoral en 10 pacientes (77%) y braquial en tres procedimientos (23%). En los casos en los que el abordaje fue femoral se debió a la gravedad del cuadro de edema motivado por el SVCS que dificultó el abordaje por vía humeral, siendo necesario el abordaje femoral.

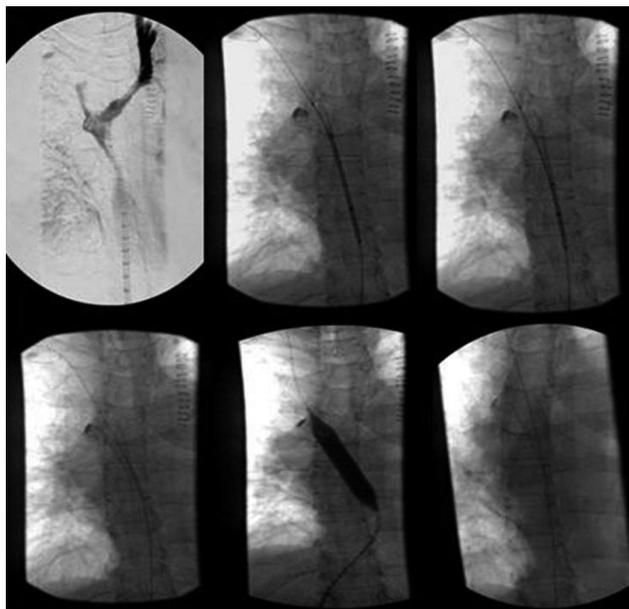


Figura 2 Imágenes angiográficas del procedimiento endovascular, así como del resultado final.

En cuanto al procedimiento anestésico, 11 (84,6%) fueron realizados con anestesia local y los dos restantes (15,4%) con anestesia general debido a la patología sistémica y la comorbilidad asociada de los pacientes.

En los primeros días tras la cirugía se registró en la totalidad de los casos mejoría clínica, con la resolución prácticamente completa de los signos o síntomas congestivos venosos que conllevaron la intervención. Solo en dos de los 13 casos (15,4%) se observó recurrencia clínica del SVCS a los 6 y 12 meses de seguimiento, que se confirmó en la radiografía simple de tórax con la reestenosis del *stent*. Ambos casos se resolvieron satisfactoriamente mediante angioplastia posterior. Ello se traduce en un fallo inicial por migración del *stent* (éxito técnico del 92,3%) y dos reestenosis posteriores por progresión de la enfermedad tumoral (permeabilidad a los 12 meses del 84,6%).

Durante el seguimiento, 7 pacientes fallecieron como consecuencia de la progresión de su tumor maligno, pero sin relación con el cuadro obstructivo de la vena cava superior. Los pacientes restantes se hallan asintomáticos en el momento actual y con una buena calidad de vida.

Discusión

El SVCS es un cuadro altamente incapacitante y potencialmente letal para el paciente, y su etiología es en un 80% de los casos debida a una neoplasia maligna pulmonar o mediastínica, mientras que en un porcentaje menor corresponde a accesos venosos centrales.

La realización de procedimientos endovasculares en esta patología se ha instaurado como método de elección. Así, recomendaciones de la *French Society of Cardiovascular Imaging*⁷ basadas en publicaciones recientes establecen que el tratamiento endovascular del SVCS debe ser considerado como primera opción terapéutica en pacientes con cuadro

Tabla 1 Principales variables recogidas sobre cada uno de los pacientes

Paciente	Edad	Sexo	Proceso desencadenante	Éxito técnico	Complicación intraoperatoria	Vía de abordaje	Procedimiento anestésico	Supervivencia tras <i>stent</i>
1	69	M	Vía central tratamiento QT	Sí	No	Femoral	Local	Asintomática a los 10 años
2	49	H	Metástasis mediastino	Sí	No	Braquial	Local	Fallecido a los 18 meses
3	75	H	Carcinoma epidermoide de pulmón	Sí	No	Femoral	General	Asintomático a los 8 años
4	65	H	Carcinoma epidermoide de pulmón	Sí	No	Femoral	Local	Fallecido a los 6 meses
5	61	H	Carcinoma epidermoide de pulmón	Sí	No	Femoral	Local	Fallecido a los 12 meses
6	42	M	Cáncer microcítico de pulmón	Sí	No	Femoral	Local	Asintomática a los 6 años
7	80	H	Metástasis mediastino	Sí	No	Braquial	Local	Fallecido a los 5 años
8	79	H	Carcinoma epidermoide de pulmón	Sí	No	Braquial	Local	Asintomático a los 24 meses
9	49	H	Vía central tratamiento QT	Sí	No	Femoral	Local	Fallecido a los 36 meses
10	73	H	Vía central tratamiento QT	Sí	No	Femoral	General	Asintomático a los 7 años
11	57	H	Metástasis mediastino	Sí	No	Femoral	Local	Asintomático a los 48 meses
12	62	H	Carcinoma de esófago	No	Migración <i>stent</i>	Femoral	Local	Fallecido al mes
13	64	M	Cáncer microcítico de pulmón	Sí	No	Femoral	Local	Fallecida a los 6 meses

H: hombre; M: mujer; QT: quimioterapia.

grave y mala tolerancia clínica, como segunda opción tras el fallo de otras alternativas terapéuticas (radioterapia, quimioterapia, esteroides), e incluso de reserva para un tratamiento complementario posterior.

El procedimiento endovascular para este tipo de pacientes es mínimamente invasivo y suele realizarse mediante anestesia local con pocos riesgos para los pacientes. Así, la morbilidad y la mortalidad descritas para este procedimiento varían entre el 0-23% y 0-6,7%, respectivamente, según publicaciones previas^{4,8}.

Las complicaciones más comunes que pueden derivarse del procedimiento endovascular son variadas y pueden ser: migración del *stent*, embolia pulmonar, trombosis aguda del *stent*, hemorragia, edema pulmonar por aumento del retorno venoso, etc.^{9,10}. Para evitar la migración, como ocurrió en uno de nuestros casos, recomendamos un despliegue lento que facilite la expansión progresiva del *stent* autoexpandible de nitinol por acción del calor corporal, así como su anclaje en uno de los troncos venosos innominados, dada la tendencia al desplazamiento anterior de este tipo de *stent* y a su movilización por el efecto del flujo venoso.

En casuísticas previas publicadas^{4,11}, el éxito técnico fluctúa entre el 95-100%, el éxito clínico entre el 90-100%, la permeabilidad inmediata (tras control intraoperatorio satisfactorio) entre el 77-92% y la permeabilidad secundaria entre el 85-100%, con un seguimiento que varía entre 2,9 y

17 meses. Todos estos resultados son coincidentes y concordantes con los obtenidos en nuestra serie.

El tratamiento endovascular del SVCS proporciona, por otra parte, una rápida mejoría en la calidad de vida del paciente y la inmediata desaparición de la clínica congestiva del hemicuerpo superior en menos de 24 horas¹², tal y como hemos podido observar en nuestros pacientes.

En cuanto al régimen antitrombótico que deberá precisar el paciente tras la intervención quirúrgica, podemos decir que éste se deberá definir individualmente para cada caso. En algunas series el régimen antitrombótico consiste en una dosis diaria de clopidogrel 75 mg⁹, mientras que en otras se opta por el tratamiento con acenocumarol durante tres meses¹¹. Dado que el problema es la oclusión del *stent*, nosotros recomendamos la anticoagulación oral en la fase inicial (tres meses) y la posterior antiagregación plaquetaria indefinida.

Así, deberemos optar entre la antiagregación plaquetaria o la anticoagulación (preferentemente heparinas de bajo peso molecular) en función de la patología asociada y las condiciones específicas de cada paciente. No hemos de olvidar que se trata mayoritariamente de pacientes oncológicos con importantes comorbilidades, en los que deberemos valorar el riesgo-beneficio del tratamiento. Hacen falta estudios que definan la mejor actitud terapéutica.

Conclusión

Podemos decir que el tratamiento endovascular del SVCS es un procedimiento eficaz y seguro, mínimamente invasivo¹² y con poca morbilidad y mortalidad asociadas, que proporciona una rápida mejoría en la calidad de vida del paciente y en los síntomas compresivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Parish JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1985;56:407-13.
2. Sharafuddin M, Sun S, Hoballah J. Endovascular management of venous thrombotic diseases of the upper torso and extremities. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:975-90.
3. Pérez CA, Presant CA, Van Amburg AL. Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol.* 1978;5:123-35.
4. Kim YI, Kim KS, Ko YC, Park CM, Lim SC, Kim YC. Endovascular stenting as a first choice for the palliation of superior vena cava syndrome. *J Korean Med Sci.* 2004;19:519-22.
5. Bergoing RM, Mertens MR, Valdés EF, Krämer SchA, Álvarez ZM, Bertin CP. [Endovascular treatment of superior vena cava syndrome]. *Rev Med Chil.* 2006;134:827-32.
6. Kishi K, Sonomura T, Mitsuzane K, Nishida N. Self expandable metallic stent therapy for superior vena cava syndrome: clinical observations. *Radiology.* 1993;189:531-5.
7. Chabert V, De Baere T. Recommandations concernant l'angioplastie des veines centrales thoraciques et de la veine cave supérieure. *Société Française d'Imagerie Cardio Vasculaire;* 2007.
8. Leggio L, Abenavoli L, Vonghia L, Perrone L, Niccoli L, Fusco B, et al. Superior vena cava thrombosis treated by angioplasty and stenting in a cirrhotic patient with peritoneovenous shunt. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14:60-2.
9. Kee S, Kinoshita L, Razavi M, Nyman U, Semba C, Dake M. Superior vena cava syndrome: treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology.* 1998;206:187-93.
10. Bagul NB, Moth P, Menon NJ, Myint F, Hamilton G. Migration of superior vena cava stent. *J Cardiothorac Surg.* 2008;3:12.
11. Bierdrager E, Lampmann L, Lohle P, Schoemaker C, Schijen J, Palmen F, et al. Endovascular stenting in neoplastic superior vena cava syndrome prior to chemotherapy or radiotherapy. *Neth J Med.* 2005;63:20-3.
12. Da Ines D, Chabrot P, Cassagnes L, Merle P, Filaire M, Ravel A, et al. Traitement endovasculaire du syndrome cave supérieur d'origine néoplasique: à propos de 34 patients. *J Radiol.* 2008;89:881-9.



ORIGINAL

¿Qué factores influyen en la predisposición terapéutica ante tratamientos de eficacia demostrada pero discreta? El caso de la revascularización en la estenosis carotídea grave asintomática

L. Calsina Juscafresa^a, A. Clará Velasco^a, C. Llord Pont^a, Á. Ois Santiago^b y F. Vidal-Barraquer Mayol^a

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascular. IMAS-Hospital del Mar. Barcelona. España.

^bServicio de Neurología. IMAS-Hospital del Mar. Barcelona. España.

Recibido el 30 de diciembre de 2009; aceptado el 16 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Endarterectomía carotídea;
Estenosis carotídea;
Indicación terapéutica

Resumen

Objetivo. Considerar como “clínicamente relevante” una terapéutica de eficacia demostrada pero –cuantitativamente– discreta puede depender, en la práctica, de factores raramente analizados. Se evaluó la predisposición a tratar (PT) ante un escenario teórico y “ciego” basado en los riesgos/beneficios de la endarterectomía en estenosis carotídeas graves asintomáticas.

Sujetos y métodos. Sujetos: 100 médicos escogidos aleatoriamente de un hospital universitario (edad media: 34,6 años, 48% varones, 54% *staff*, 63% especialidades médicas). Mediciones: cuestionario multidisciplinar estructurado, evaluando (escala visual analógica [EVA]) la influencia de características propias del paciente, del tratamiento o del profesional sobre la PT.

Resultados. Se observó una relación lineal entre PT y menor edad del paciente ($p < 0,001$), menor agresividad del tratamiento ($p < 0,001$) y mayor soporte empírico ($p < 0,001$), sin apreciarse diferencias significativas entre especialistas médicos y quirúrgicos. El estatus de *staff* y el sexo masculino se correlacionaron con los niveles más altos de PT a cualquier edad del paciente (*staff* + varones, $p = 0,05$) o agresividad terapéutica (*staff*, $p = 0,01$; varones, $p = 0,025$). Asimismo, influyeron significativamente sobre la PT: a) terapéuticas con interés docente en residentes ($p = 0,04$); b) experiencia previa del equipo en *staff* ($p = 0,018$); c) interés científico-técnico del tratamiento en especialistas médicos ($p = 0,041$); y, marginalmente, el grado de comprensión del paciente ($p = 0,061$) y su catalogación como VIP ($p = 0,065$).

Conclusiones. La discreta rentabilidad de determinados tratamientos, como la revascularización carotídea en estenosis asintomáticas, tiende a favorecer que emerjan factores contingentes en la decisión que, probablemente, serían poco relevantes en terapéuticas con un beneficio más marcado. La identificación de subgrupos de pacientes con mayor beneficio terapéutico limitada, con toda seguridad, la influencia de estos imponderables.

© 2010 FSEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia

Correo electrónico: aclara@imas.imim.es (A. Clará Velasco).

KEY WORDS

Carotid
endarterectomy;
Carotid stenosis;
Therapeutic indication

Factors influencing the physician disposition to treat with a therapy with proven but low efficacy: The case of endarterectomy for severe asymptomatic carotid stenosis

Abstract

Objective. Considering as “clinically relevant” a therapy with proven albeit low –quantitatively– efficacy may depend, in practice, on atypical factors. This study evaluated the predisposition to treat (PT) in a theoretical and “blind” scenario based on the benefits and risks associated with endarterectomy in severe asymptomatic carotid stenosis.

Participants and measurements. Participants: 100 physicians randomly selected from a teaching hospital (mean age: 34.6 years, 48% male, 54% staff, 63% non-surgical speciality). Measurements: structured multidisciplinary survey, based on the aforementioned scenario, evaluating (Visual Analogic Scale) the influence of patient, treatment or professional characteristics on PT.

Results. Linear relationships between PT and younger age of patient ($p < 0.001$), lower treatment invasiveness ($p < 0.001$) and higher empirical support ($p < 0.001$) were observed. No statistically significant differences were observed between non-surgical and surgical specialists. Staff and male physicians showed higher PT levels at any patient age (staff + male, $p < 0.05$) and treatment invasiveness (staff, $p < 0.01$; male, $p < 0.025$). PT levels were also influenced by: a) residents favouring treatments with higher teaching interest ($p < 0.04$); b) staff promoting treatments according to their personal experience ($p < 0.018$); c) non-surgical specialists favouring treatments with scientific-technical interest ($p < 0.041$). The level of patient comprehension ($p < 0.061$) and VIPs ($p < 0.065$) marginally influenced PT.

Conclusions. The proven but low efficacy of some treatments, such as carotid endarterectomy for severe asymptomatic stenosis, seems to be due to contingent factors influencing the final decision to treat. The identification of subgroups of patients with higher therapeutic benefit would probably decrease the importance of those factors in clinical decision-making.

© 2010 FSEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivo

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad cerebrovascular es una de las que provoca una mayor mortalidad. El 15% de los pacientes que sufren un ictus muere antes de los 30 días del evento agudo y sólo un 50-60% de los que sobreviven presenta una supervivencia mayor de 5 años. Se trata de la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones, y es una patología con un importante impacto social en forma de incapacidad física o como causa de demencia (solo por detrás del Alzheimer).

En un 64% de los pacientes que sufren un ictus, éste constituye la primera manifestación de enfermedad vascular cerebral. Este hecho, sumado a la vinculación fisiopatológica de la estenosis carotídea con el ictus (considerando que un 80% de los accidentes cerebrovasculares es de tipo isquémico y que de éstos se atribuye un 20% a la estenosis carotídea), fundamentaron hace tres décadas un interés creciente en la endarterectomía carotídea como medida de prevención primaria del ictus isquémico.

La prodigalidad que alcanzó pronto esta intervención en pacientes asintomáticos no estuvo exenta de controversia, y no fue hasta la consecución de los estudios ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*) y ACST (*Asymptomatic Carotid Surgery Trial*) que el beneficio de la endarterectomía carotídea en estos pacientes quedó demostrada. Sin embargo, la reducción de riesgo relativo de ictus a 5 años en los pacientes intervenidos respecto a aquellos sometidos exclusivamente a tratamiento médico fue de tan solo un 5,1%, por lo que la significación estadística de este hallazgo no men-

guó la controversia existente sobre la relevancia clínica de esta medida preventiva^{1,2}.

A falta, todavía hoy, de estudios que permitan dilucidar qué pacientes con estenosis carotídeas pueden beneficiarse más de una endarterectomía profiláctica, la indicación de esta técnica en pacientes asintomáticos sigue sin constituir una práctica unánime en los hospitales que atienden esta patología. De hecho, dado el carácter marginal del beneficio terapéutico asociado a esta técnica, es probable que existan algunos factores, probablemente apenas analizados, que incidan en la predisposición terapéutica de los profesionales hacia estos pacientes.

Partiendo de este presupuesto y del conocimiento existente sobre la historia natural de estos pacientes, decidimos investigar el grado de predisposición a tratar de distintos profesionales médicos ante un escenario teórico y ciego basado en los riesgos y beneficios asociados a la endarterectomía carotídea en lesiones graves asintomáticas, sin mencionar, en ningún caso, ni la patología ni el tipo de tratamiento aplicado.

Material y métodos

Participantes

Se invitó a participar en el estudio a 250 facultativos seleccionados al azar de un total de 500 del Hospital Universitario del Mar de Barcelona, estimándose una participación del 50%. La selección aleatoria se realizó sobre el listado de

todos los profesionales médicos en activo de nuestro centro, ordenados alfabéticamente. La participación fue voluntaria y confidencial. Al tratarse de un estudio exploratorio, se utilizó una muestra de conveniencia. Se recogieron de cada profesional las variables demográficas (edad y sexo), la especialidad médica y su estatus profesional (residente o *staff*).

Cuestionario

Un equipo multidisciplinar formado por dos cirujanos vasculares, un neurólogo y un técnico estadístico elaboró un cuestionario estructurado (apéndice 1) sobre la base de un caso clínico teórico basado en los riesgos y beneficios asociados a una endarterectomía carotídea en una estenosis carotídea grave asintomática, sin mención expresa de esta patología ni su tratamiento.

Los cuestionarios fueron entregados en mano a cada uno de los profesionales seleccionados. De esta manera se les explicaba cómo cumplimentar la encuesta y se resolvían sus posibles dudas. Los recordatorios se hicieron por vía telefónica.

El caso clínico se circunscribía a un paciente con calidad de vida razonable/buena y sin antecedentes que comportaran una supervivencia menor de 5 años, que padecía una enfermedad con una historia natural caracterizada por seguir asintomática en el tiempo o por desarrollar de forma imprevisible, en el 11-12% de los casos a los 5 años, un evento agudo potencialmente irreversible e incapacitante y, ocasionalmente, letal. El caso clínico mencionaba la posibilidad de ofrecer un tratamiento que redujera el riesgo del evento a un 6% a los 5 años, asumiendo un riesgo al inicio del mismo e incluido en el anterior de hasta un 3%.

En ningún momento de la descripción del caso teórico se hacía mención alguna al tipo de trastorno o a la modalidad terapéutica a aplicar para evitar sesgos potenciales hacia la estenosis carotídea o la endarterectomía en pacientes asintomáticos, así como para que cada profesional intentara adaptar a su propio ámbito de *expertise* el escenario presentado.

Tras la presentación del caso clínico, el cuestionario interrogó sobre aquellas variables que podían modificar el grado de predisposición a tratar de los facultativos entrevistados:

1. Características propias del paciente: a) edad (< 60 años, 61-70 años, 71-80 años, > 80 años); b) grado de comprensión del paciente del riesgo-beneficio asociado al tratamiento; c) grado de conflictividad del paciente o de su familia; d) grado de cumplimentación terapéutica habitual del paciente; o e) carácter VIP del paciente.

2. Características asociadas al tratamiento: a) invasividad (oral, endovenoso, mínimamente invasivo, quirúrgico poco invasivo [ingreso hospitalario inferior a 3-4 días y recuperación funcional precoz inferior a 14 días] o procedimiento quirúrgico convencional [ingreso hospitalario de 6-8 días y recuperación funcional no inferior a 2 semanas]); b) respaldo empírico (de una Sociedad Científica, experiencia previa del equipo, voto mayoritario de una sesión clínica o posición personal del Jefe de Servicio); c) atractivo por motivos científico-técnicos, docentes, económicos o moda.
3. Características propias del profesional encuestado: a) edad; b) sexo; c) especialidad médica o quirúrgica; d) estatus de residente o *staff*.

El grado de acuerdo en la predisposición terapéutica para cada una de las situaciones propuestas fue registrado mediante escalas visuales analógicas (EVA) continuas de 50 milímetros situadas entre dos opciones extremas: nunca/mínimamente y siempre/absolutamente.

Análisis estadístico

Los resultados, en milímetros, obtenidos a partir de la escala de Lickert (para cada uno de los ítems propuestos), fueron introducidos en una base de datos SPSS para Windows. La predisposición a tratar (tendencia del profesional a indicar el tratamiento preventivo basado en los riesgos y beneficios asociados a la revascularización carotídea en pacientes asintomáticos con una estenosis carotídea grave) se estimó mediante pruebas estadísticas no paramétricas (U de Mann-Whitney) y prueba de regresión lineal. Se consideró como estadísticamente significativa cualquier asociación con una $p < 0,05$.

Resultados

De los 250 facultativos invitados, participaron 100 (40%), caracterizándose por una edad media de 34,6 años, el 48% eran varones, un 63% pertenecían a especialidades médicas y un 54% eran miembros de *staff* (tabla 1). Declinaron participar en el estudio todos los facultativos de especialidades no clínicas. Las características de las puntuaciones asignadas a cada variable se describen en la tabla 2.

Se objetivó una relación lineal y cuadrática entre la predisposición terapéutica y la edad del paciente ($p < 0,001$), observándose una mayor tendencia a indicar el tratamiento preventivo a menor edad del mismo (fig. 1). Los facultativos varones mostraron una predisposición terapéutica mayor ($p = 0,043$), independientemente de la edad del paciente. El hecho de ser médico de *staff* y hombre implicó una mayor agresividad en la indicación del tratamiento preventivo en comparación con los residentes de sexo masculino ($p = 0,05$, correlación cuadrática).

La predisposición terapéutica y la invasividad del tratamiento mostraron una clara relación lineal ($p < 0,001$), siendo mayor la indicación de la terapéutica preventiva a menor agresividad del tratamiento propuesto, a pesar de ser igual el riesgo terapéutico en todos ellos (fig. 2). Los facultativos varones mostraron una predisposición terapéutica mayor con independencia de la invasividad del tratamiento ($p < 0,001$).

Tabla 1 Descripción de los participantes en el estudio según la distribución por edad y sexo

		Sexo (% varones)	Edad media, en años
Especialidad	Médica	36,51%	34,43
	Quirúrgica	67,57%	34,89
Categoría profesional	<i>Staff</i>	51,85%	40,61
	Residentes	41,30%	27,54

Tabla 2 Puntuación media sobre la predisposición a tratar de los profesionales encuestados ante el escenario clínico teórico planteado*

	Puntuación media	Desviación estándar
Edad del paciente		
< 60 años	3,61	1,54
61-70 años	3,13	1,47
71-80 años	2,18	1,48
> 80 años	1,08	1,44
Modalidad de tratamiento		
Médico vía oral	3,86	1,33
Médico endovenoso	2,84	1,60
Mínimamente invasivo	2,75	1,60
Quirúrgico poco invasivo	2,09	1,57
Cirugía mayor	1,48	1,55
Posicionamiento		
Sociedad científica	3,64	1,22
Experiencia previa	3,38	1,22
Sesión clínica	2,5	1,47
Jefe de Servicio	1,37	1,22
Tratamiento atractivo		
Científico/técnico	2,33	1,45
Docente	1,77	1,25
Económico	1,19	1,24
Moda	0,54	0,77
Características del paciente		
Escasa comprensión	3,53	1,32
Conflictividad	2,83	1,47
Poco cumplimiento	3,68	1,36
VIP	1,15	1,37

*0 = mínimamente; 5 = absolutamente.

Se observó una relación lineal ($p < 0,001$) entre la predisposición terapéutica y la experiencia previa del grupo en el uso del tratamiento, apreciándose una mayor predisposición en la indicación terapéutica a mayor experiencia del equipo.

Influyeron también de forma estadísticamente significativa las terapéuticas con interés docente en la predisposición terapéutica de los médicos residentes ($p = 0,040$), la experiencia previa del grupo en el *staff* ($p = 0,018$) y el interés científico-técnico del tratamiento en especialidades médicas ($p = 0,041$), siendo ésta la única diferencia observada entre especialidades médicas y quirúrgicas.

Finalmente, influyeron de forma marginalmente significativa en la predisposición terapéutica el grado de comprensión del paciente ($p = 0,061$) y el hecho de tratarse de un paciente VIP ($p = 0,065$).

Discusión

El presente estudio muestra cómo ante la posibilidad de indicar un tratamiento con eficacia demostrada pero discreta, facultativos hospitalarios de muy diverso estatus y condi-

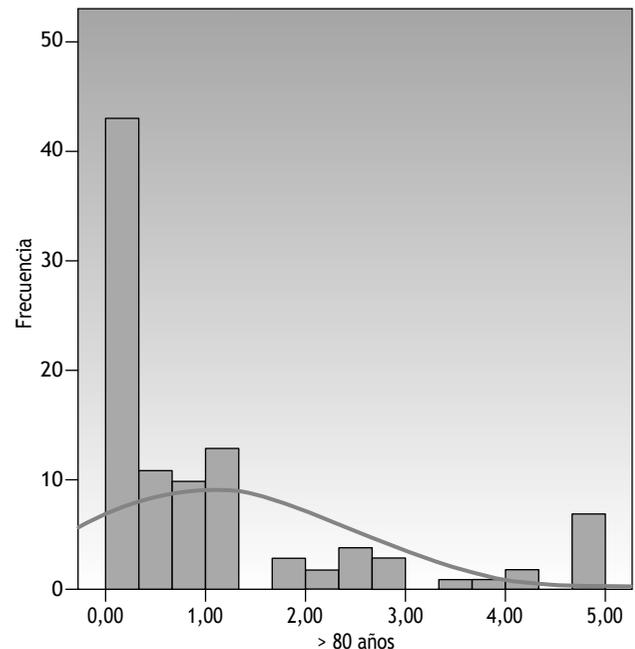
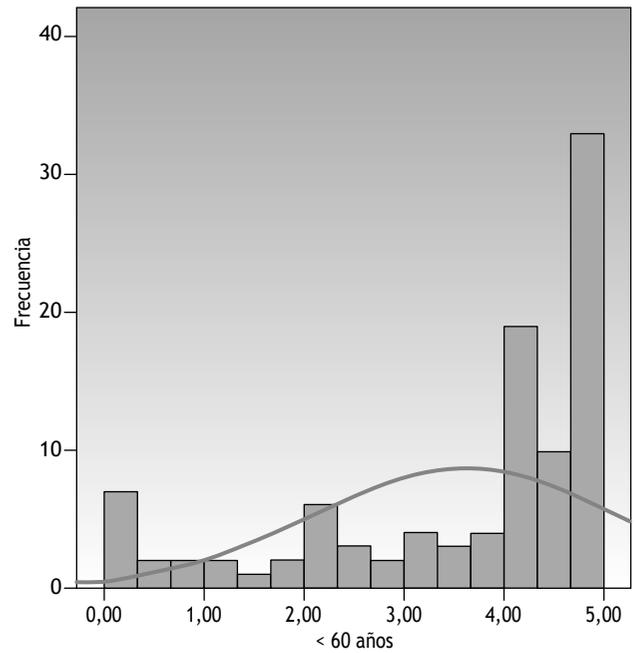


Figura 1 Predisposición a tratar (0 = mínimamente; 5 = absolutamente) de los profesionales encuestados en pacientes menores de 60 y mayores de 80 años, asumiendo un mismo balance de riesgo/beneficio terapéutico.

ción revelan una predisposición terapéutica condicionada por factores difícilmente sostenibles en el seno de una guía clínica. Resulta, por ejemplo, sorprendente que ante un paciente con razonable o buena calidad de vida y sin comorbilidad conocida que le limite su supervivencia a 5 años, los facultativos entrevistados, con independencia de su filiación a especialidades médicas o quirúrgicas, mostraran una predisposición terapéutica estadísticamente condicionada por el sexo del facultativo o la invasividad del tratamiento a un mismo cociente de riesgo/beneficio.

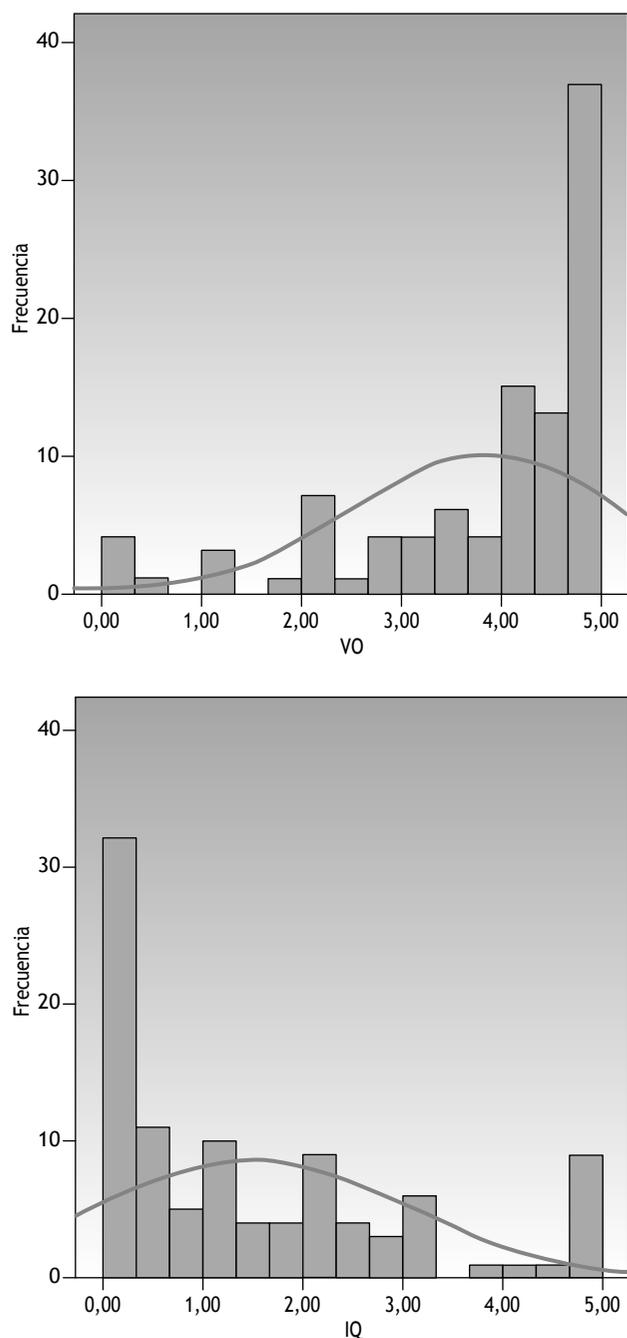


Figura 2 Predisposición a tratar (0 = mínimamente; 5 = absolutamente) de los profesionales encuestados ante un tratamiento administrado por vía oral (VO) o una intervención quirúrgica mayor (IQ), asumiendo en ambos un mismo balance de riesgo/beneficio.

El análisis de determinantes no convencionales en la indicación terapéutica ha sido reportado raramente en la literatura médica. Eisemann³ describe la existencia de distintos valores personales entre profesionales en referencia a pacientes ancianos dependientes, así como la necesidad de formación de los profesionales médicos en dilemas éticos de la práctica clínica diaria para la toma de decisiones; otro ejemplo es Myllykangas et al⁴, que concluyen que en líneas generales las actitudes son similares entre médicos, enfer-

meras, políticos y público general, pero que, en algunas circunstancias referentes a las características personales de los pacientes, las prioridades de los médicos difieren de las de los demás grupos. Finalmente, Kostopoulou et al⁵ ponen en evidencia la existencia de diferencias en la valoración de los riesgos asociados a enfermedades asintomáticas entre los distintos especialistas (cirujanos maxilofaciales frente a dentistas). De esta pequeña muestra de artículos puede extraerse, en la misma línea que en nuestro estudio, que la presencia de múltiples características que en condiciones normales serían infravaloradas, puede ser determinante en la elección de una terapéutica.

El presente estudio se halla limitado por el número de facultativos participantes —algo inferior al esperado— y su vinculación a una misma institución sanitaria, lo que merma la extrapolación de los resultados, y por el carácter teórico y ciego del escenario clínico presentado.

Conclusiones

Aun con las limitaciones citadas, el presente estudio pone claramente de manifiesto que la predisposición a tratar de especialistas hospitalarios en el escenario planteado puede depender en mayor o menor medida de factores que raramente aparecen en los algoritmos de indicación de las guías clínicas. Este hecho probablemente está vinculado al escaso margen de beneficio del tratamiento planteado en el caso. Probablemente, la identificación de subgrupos de pacientes con mayor beneficio terapéutico para la endarterectomía carotídea en estenosis graves asintomáticas limitaría la importancia de los factores contingentes analizados, con probabilidad, entre otros, en la toma de decisiones terapéuticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al; American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Circulation*. 2006;113:e873-923.
2. Chambers BR, Donnan G. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;(4):CD001923.
3. Eisemann M. Factors influencing Swedish doctors' decision-making in the care of incompetent elderly patients. *Cancer Treat Rev*. 1996;22 Suppl A:141-4.
4. Myllykangas M, Rynnänen OP, Kinnunen J, Takala J. Comparison of doctors', nurses', politicians' and public attitudes to health care priorities. *J Health Serv Res Policy*. 1996;1:212-6.
5. Kostopoulou O, Brickley MR, Shepherd JP, Newcombe RG. Perceived risk of future pathology associated with pathology-free third molars: a comparison of oral and maxillofacial surgeons and family dentists. *Br Dent J*. 2000;188:28-31.



REVISIÓN

La miopatía isquémica en la enfermedad arterial periférica

F. Vaquero Morillo*, M. Ballesteros Pomar y M.C. Fernández Morán

Servicio de Vascular. Complejo Asistencial de León. León. España.

Recibido el 17 de marzo de 2010; aceptado el 20 de marzo de 2010

PALABRAS CLAVE

Daño oxidativo;
Enfermedad arterial
periférica;
Miopatías
mitocondriales

KEY WORDS

Oxidative stress;
Peripheral arterial
disease;
Mitochondrial myopathy

Resumen

Introducción. La mitocondria afectada por la isquemia provoca una miopatía y un aumento de radicales libres de oxígeno (RLO), que conduce a daño oxidativo y activación del proceso inflamatorio, ambos asociados al fenómeno isquemia-reperusión.

Objetivo. Estudiar la alteración mitocondrial del músculo estriado, provocada por la isquemia, y sus repercusiones en la enfermedad arterial periférica (EAP).

Métodos. Estrategia de búsqueda avanzada en Pub-Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pub-Med>) y búsqueda manual de bibliografía.

Desarrollo. Los principales trabajos consultados indican la existencia de una disfunción mitocondrial característica con alteración de los complejos de la cadena respiratoria. Esto conduce a un incremento de RLO que dañan el ADN mitocondrial, perpetuándose el círculo vicioso de empeoramiento de cadena respiratoria-daño oxidativo-alteración del ADN mitocondrial, al estar los complejos CI, CIII y CIV codificados por el ADN mitocondrial lesionado.

Conclusión. Se necesitan más trabajos para comprender la miopatía isquémica provocada por la disminución del flujo en la EAP.

© 2010 FSEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Ischaemic myopathy of peripheral arterial occlusive disease

Abstract

Introduction. Ischemic injury involves a mitochondrial dysfunction causing a typical myopathy and an increase of free radicals. It may lead to oxidative tissue injury and activation of inflammatory response, both of them in relation to reperfusion ischemia injury.

Aim. To study mitochondrial impairment in skeletal muscle as a consequence of ischemia and effects of mitochondrial dysfunction in peripheral arterial disease (PAD).

Methods. Advanced search strategy: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) and manual literature search.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fernandovaquero@ono.com (F. Vaquero Morillo).

Results. The main studies reviewed indicate that there is a mitochondrial dysfunction having special characteristics. Dysfunctions in the electron transport chain lead to increased production of reactive oxygen species which cause damage to mitochondrial DNA, launching a vicious cycle of worsening electron transport chain disruption-oxidant production-further mitochondrial deterioration since impaired complex are encoded by damaged mitochondrial DNA.

Conclusion. Further work is required to understand ischemic miopathy as a consequence of a decreased blood flow in PAD.

© 2010 FSEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

Enfermedad arterial periférica (EAP) es la traducción literal del término anglosajón empleado para describir la afectación oclusiva producida por la aterosclerosis sobre las arterias de las extremidades; podemos considerarla equivalente a la isquemia crónica aterosclerótica de los miembros inferiores. La prevalencia total de la enfermedad basada en pruebas objetivas se ha informado en algunos estudios epidemiológicos que oscila entre el 3-10%, con un incremento hasta del 15-20% en los individuos de más de 70 años¹⁻³.

Parte de la aparente falta de concordancia de los datos sobre la prevalencia de la EAP sintomática se debe a la metodología con que se estudia la muestra analizada; pero, en resumen, cabe concluir que por cada paciente con EAP sintomática, hay otros 3 o 4 individuos con enfermedad que no cumplen los criterios clínicos de claudicación intermitente⁴.

Los signos y síntomas clásicos de la EAP incluyen claudicación, dolor en reposo y lesiones tróficas en los grados más avanzados. Son la consecuencia de los déficits bioenergéticos y del daño oxidativo tisular de la enfermedad, cuando afecta a los miembros inferiores.

La mitocondria es la organela celular que se encarga de la producción de energía, por lo que parece lógico estudiar su funcionamiento y posibles alteraciones, como el menor rendimiento energético y sus consecuencias, cuando resulta afectada por la enfermedad isquémica. El daño oxidativo tisular también se relaciona con disfunción mitocondrial; parece ser secundario al incremento en la producción de los radicales libres de oxígeno (RLO), así como por activación del proceso inflamatorio; ambos procesos están asociados al fenómeno isquemia-reperusión.

En los últimos años la mitocondria, por su papel clave en el metabolismo celular, ha sido el centro de atención de distintos equipos de investigación, lo que ha permitido la producción de un importante cuerpo de material científico, hasta el punto que se ha acuñado un nuevo término, como es la miopatía isquémica (miopatía mitocondrial) de la EAP^{5,6}.

Con la revisión en profundidad de esta posible patología queremos contribuir a su conocimiento y discusión debido a las importantes repercusiones que puede tener en el contexto de la EAP.

Métodos

Hemos realizado una búsqueda avanzada en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>) introduciendo los

términos “peripheral arterial disease”, “myopathy”, “mitochondria”, según la estrategia de búsqueda siguiente:

((“peripheral vascular diseases”[MeSH Terms] OR (“peripheral”[All Fields] AND “vascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “peripheral vascular diseases”[All Fields] OR (“peripheral”[All Fields] AND “arterial”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “peripheral arterial disease”[All Fields]) AND (“peripheral vascular diseases”[MeSH Terms] OR (“peripheral”[All Fields] AND “vascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “peripheral vascular diseases”[All Fields] OR (“peripheral”[All Fields] AND “arterial”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “peripheral arterial disease”[All Fields])) AND (“mitochondria”[MeSH Terms] OR “mitochondria”[All Fields]). Con esto se han obtenido 64 publicaciones.

Se acotó la búsqueda a la combinación de los términos “peripheral arterial disease”, “myopathy”, “mitochondria”, según la siguiente estrategia:

((“peripheral vascular diseases”[MeSH Terms] OR (“peripheral”[All Fields] AND “vascular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “peripheral vascular diseases”[All Fields] OR (“peripheral”[All Fields] AND “arterial”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “peripheral arterial disease”[All Fields]) AND (“muscular diseases”[MeSH Terms] OR (“muscular”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “muscular diseases”[All Fields] OR “myopathy”[All Fields])) AND (“mitochondria”[MeSH Terms] OR “mitochondria”[All Fields]). De esta forma se han recuperado 15 publicaciones.

Asimismo se han incorporado artículos encontrados mediante una revisión no sistemática de la literatura. De esta manera queremos contribuir al conocimiento y discusión de esta posible nueva patología que puede tener importantes repercusiones en el contexto de la EAP.

Desarrollo

Mitocondria: recuerdo fisiológico

Las mitocondrias son las encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular, son las verdaderas minicentrales energéticas de la célula y sintetizan el adenosín trifosfato (ATP) por medio de la fosfori-

lación oxidativa. Su número o condrioma celular depende de las necesidades energéticas de la célula.

Todos los nutrientes se escinden en el citoplasma celular para transformarse en último término en ácido pirúvico, que penetra en la mitocondria a través del ciclo de Krebs; el ácido pirúvico reacciona con el agua para producir CO_2 y 10 átomos de hidrógeno; estos átomos se transportan a través de las crestas de la membrana interna, por un sistema de coenzimas. Una vez allí, las coenzimas donan los hidrógenos a una serie de proteínas enlazadas en la membrana que forman la cadena de transporte de electrones (CTE).

Esta cadena está compuesta por 4 complejos enzimáticos fijos y dos transportadores de electrones móviles, además del llamado complejo V (canal de $\text{H} + \text{ATP}$ sintasa). Permite el paso de los protones de hidrógeno otra vez a la matriz mitocondrial, añadiendo un grupo fosfato al compuesto de difosfato de adenosina (ADP), para formar ATP en el proceso llamado fosforilación.

Según la teoría quimiosmótica de Mitchell, la energía liberada por el transporte de electrones se utiliza para bombear protones desde la matriz al espacio intermembrana, a través de los transportadores localizados en los complejos enzimáticos de los sistemas I, II, III. De esta forma se genera un gradiente electroquímico de protones que ejerce lo que se conoce como fuerza protonmotriz, ya que cuando los protones atraviesan la membrana interna a favor de gradiente a través de la ATP sintetasa, la energía protonmotriz se transformará en energía de enlace de tres moléculas de ATP.

El ATP se libera en el citoplasma de la célula, que la utiliza en todas las reacciones que precisan energía; se convierte en ADP que la célula devuelve a la mitocondria para volver a fosforilarla.

Mitocondria: cambios histológicos

Cuando se observa al microscopio óptico el músculo esquelético de los claudicantes, se encuentran cambios importantes, incluyendo necrosis, inflamación y fagocitosis, alteraciones nucleares y fibrosis del endomisio. Además de estos cambios propios de miopatía, se acompañan concomitantemente cambios neuropáticos con evidencia de que las miofibrillas están inmersas en un proceso de atrofia y denervación⁷.

Cuando este mismo músculo es analizado en alta resolución, a través del microscopio electrónico, se reconoce de forma temprana que la organela predominantemente afectada es la mitocondria. Específicamente muestra una constelación de cambios cualitativos: aumento de tamaño, reorientación transversa, hipertrofia de las crestas, inclusiones paracristalinas y vacuolización lipídica. Los cuantitativos consisten en: hiperplasia, grandes agrupaciones en el subsarcolemma y pequeñas electrodensidades⁸.

El enigma de la claudicación intermitente

Cuando a las pocas semanas interrogamos a los pacientes revascularizados que han recuperado completamente los índices tobillo/brazo sobre la evolución de su claudicación anterior, la respuesta habitual es que no tienen que pararse.

No obstante, algunos autores se permiten discrepar de esta visión puramente hemodinámica. En un pequeño trabajo Gardner y Killewich⁹ sostienen que a pesar de la normalización de los parámetros hemodinámicos después de una revascularización exitosa, en ocasiones no se llega a recuperar la marcha como antes, ni tampoco los parámetros de fuerza y potencia muscular, observándose solo un modesto incremento en la capacidad funcional referida a la distancia de claudicación y al consumo pico de oxígeno a los 6 y 20 minutos de la prueba de marcha. Pero estos pacientes no eran claudicantes puros, padecían isquemia crítica avanzada en el sector femoropoplíteo.

De manera similar otros estudios también han demostrado que el éxito de la revascularización sólo produce una mínima o ninguna mejoría en la función de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, y que igualmente el músculo esquelético de estos pacientes, evaluado con pruebas isométricas diseñadas especialmente, no demuestra los cambios que deberían esperarse tras la recuperación del flujo sanguíneo¹⁰.

McDermott et al¹¹ miden la fuerza muscular en estos pacientes usando una prueba que durante 5 segundos mide la máxima tensión isométrica. Esta prueba muestra que la fuerza muscular es claramente independiente del flujo muscular. La fuerza muscular está significativamente disminuida, lo que puede indicar que la claudicación muscular en la EAP es el resultado de una combinación de factores, porque 5 segundos de ejercicio empleando la máxima fuerza de contracción no justifican una restricción aguda del flujo.

Por otra parte, si el flujo sanguíneo fuese el único responsable de la capacidad funcional muscular, su incremento o normalización debería restablecer la función.

El ejercicio entrenado reduce la respuesta inflamatoria aguda asociada a la claudicación, aumentando la distancia de marcha libre de dolor¹², pero es posible que no esté únicamente relacionada con la hemodinámica arterial. La percepción por parte del paciente de su claudicación no es la misma cada día, ni tampoco al comenzar la marcha, o a diferentes horas del día. La distancia es variable dentro de unos márgenes interiorizados.

Cuando se valoran los índices tobillo-brazo (ITB) durante el reposo y después del ejercicio, anotando cuidadosamente la distancia inicial libre de dolor y la distancia de claudicación hasta que el mismo obliga a detenerse, observan que los datos no siempre se correlacionan con los ITB, por lo que describen un modelo de regresión que incluye otros parámetros¹³.

En otro estudio aleatorizado¹⁴ se constató que a pesar de mejorar el triple la distancia de claudicación en el grupo de entrenamiento sobre el grupo control, el flujo muscular medido por Xenon 133 en ambos grupos no mostró ninguna mejoría, lo que demuestra que el flujo no es el único determinante de la función muscular en este tipo de pacientes.

Todos estos estudios demuestran que el flujo sanguíneo y la liberación de oxígeno no son los únicos factores limitantes de la función muscular en los pacientes con EAP. La isquemia mantenida puede poner en marcha una serie de procesos a nivel de la célula muscular, específicamente a nivel mitocondrial, que podemos englobar dentro del concepto de miopatía isquémica o miopatía mitocondrial^{5,6,10}, hecho que puede ayudar a explicar las limitaciones funcionales de los pacientes claudicantes.

Alteraciones en los intercambios gaseosos y miopatía

Cuando se mide el volumen de oxígeno corporal consumido durante el ejercicio en pacientes sanos y con claudicación intermitente, se puede observar que la disminución expresada en volumen de oxígeno consumido por kg/min es un 40-60% menor en estos últimos¹⁵. En ausencia de enfermedad pulmonar que presente un obstáculo a los intercambios, se acepta que la mayoría del oxígeno consumido es por la demanda del tejido muscular.

Bauer¹⁶, por medio de la espectroscopia infrarroja, estudia 6 pacientes sanos y 6 con EAP, en prueba de cinta rodante de máximo esfuerzo, colocando la sonda sobre el músculo gemelo. Este método refleja la oxigenación local del tejido. Las principales diferencias entre los sanos y los claudicantes es que la desaturación es más rápida en los sanos y se recupera mucho antes, mientras en los claudicantes es algo más lenta, pero sobre todo la recuperación se prolonga de forma significativa (tiempos de desaturación de $21,9 \pm 9,4$ seg y $4,9 \pm 2,2$ seg; $p < 0,01$). Estos cambios metabólicos pueden explicarse porque en los pacientes isquémicos la función mitocondrial estaría disminuida, produciéndose una forma de miopatía que alteraría la respuesta al ejercicio.

Estos datos abundarían en el concepto de que nos encontramos ante una miopatía isquémica que contribuiría a explicar, al menos en parte, las limitaciones al ejercicio en los pacientes con EAP.

Cambios bioquímicos sugestivos de disfunción mitocondrial

Podemos evaluar en vivo de manera no invasiva los cambios bioenergéticos mitocondriales usando resonancia magnética nuclear espectroscópica (RMNS) por medio del fósforo (P31). Este método nos permite valorar en tiempo real los valores en la concentración de ATP, ADP, fosfocreatina (Pcr) y el pH intracelular, antes, durante y después del ejercicio¹⁰.

Es sabido que durante el ejercicio el ATP se descompone en ADP y fosfato, obteniendo la energía necesaria para la contracción muscular. Al final del mismo los niveles de ADP son altos y de Pcr bajos. La fosforilación oxidativa ocurre exclusivamente en la mitocondria y allí, durante el reposo, se deben restablecer los niveles de ATP, siendo estos niveles de recuperación los mejores indicadores para medir la función mitocondrial. Numerosas investigaciones llevadas a cabo por este método han demostrado, de forma significativa, prolongados retrasos en la recuperación de los niveles normales de ADP y Pcr^{17,18}, lo que significa que existe una función mitocondrial disminuida.

Se ha apuntado alguna crítica⁵ a estos trabajos porque el ejercicio isotónico prolongado vaciaría las reservas energéticas, lo que induciría cierta confusión, pero también se ha observado que incluso con un perfil bajo de ejercicio, la disfunción mitocondrial aparece en forma de retraso en la fosforilación oxidativa.

De manera similar, en dos estudios que comparan el metabolismo muscular antes y después de la revascularización exitosa del miembro se aprecia que la bioenergética muscular muestra poca mejoría¹⁹, o regular²⁰, persistiendo en la mitocondria el déficit bioenergético, a pesar de la normalización de los parámetros hemodinámicos y del flujo muscular.

La reducción en la fosforilación oxidativa que se ve en las mitocondrias del músculo de los pacientes con EAP es similar a la que se observa en otras miopatías¹⁷. También se ha encontrado que cuanto más grave es el grado de afectación isquémica del miembro, mayor es el grado de disfunción mitocondrial^{10,19}.

Evidencias *in vitro* sugestivas de disfunción mitocondrial

Cuando se mide la respiración mitocondrial de manera basal y tras la estimulación del ciclo de Krebs con sustratos y ADP, podemos observar en los pacientes con EAP, en comparación con los sanos, el decrecimiento del consumo de oxígeno en las miofibrillas del músculo esquelético, apuntando a que un defecto en la cadena respiratoria sea el origen de la disfunción mitocondrial²¹.

Durante el proceso de combustión energética, se calcula que produce el 90% de los RLO, que directa o indirectamente pueden acabar afectando a su función energética. Los dos lugares donde mayor cantidad de RLO se generan es en los complejos I y III (CI y CIII) de la CTE, y el daño mitocondrial, especialmente en esos complejos, aumenta exponencialmente la producción de RLO^{5,6}.

Se pueden analizar separadamente los complejos de la CTE para estudiar sus posibles defectos. Es posible analizar la función de cada complejo a través de respirometría *in vitro*. Adicionalmente, cada complejo también se evalúa a través de su actividad enzimática por técnicas de espectrofotometría.

Se han encontrado defectos en los complejos CI, CIII y CIV en pacientes con EAP, con una reducción significativa de la respiración mitocondrial, valorada en el 17, 30 y 17% de disminución, así como de la menor actividad enzimática del 22, 15 y 32%, respectivamente²².

Estos hallazgos son particularmente importantes porque muestran una clara disminución funcional de la mitocondria y confirman la realidad de la disfunción mitocondrial.

La combinación de estudios de respirometría y espectrofotometría *in vitro*, con los hallazgos en vivo por RMNE y las pruebas de ejercicio realizadas directamente a los pacientes, muestran la conexión lógica entre los defectos de los complejos de la CTE, el compromiso de la respiración mitocondrial, la disminución de la producción de energía oxidativa en el músculo esquelético y el bajo rendimiento para el ejercicio en los pacientes con EAP²³.

Daño oxidativo mitocondrial

Existe controversia sobre el papel que desempeñan las defensas antioxidantes celulares, especialmente en los pacientes con EAP. Las principales son: la superóxido dismutasa (SO4D), la glutatión peroxidasa (GPO) y la catalasa (CAT); cada una independientemente es capaz de neutralizar RLO y transformarlos en especies menos reactivas. El papel de la vitamina C como antioxidante, y el de los metales Fe y Cu como catalizadores de formas altamente reactivas, está en discusión²³.

Aunque por una parte se ha demostrado un incremento importante de la oxidación de proteínas y peroxidación lipídica de las membranas de las células musculares en los pacientes con EAP, consecuencia de los productos del cata-

bolismo que contiene sustancias oxidativas dañinas, por otra parte, la superóxido manganeso dismutasa (SODMn), que es la primera línea defensiva antioxidante de la célula, también se ha encontrado disminuida²⁴. Esto significa que los sistemas antioxidantes no son capaces de responder adecuadamente a la anormalmente elevada producción de RLO, lo que conduce, al no contrarrestarlos, al daño oxidativo de carácter significativo de las proteínas y membranas lipídicas del músculo.

Sin embargo, en otro trabajo podemos encontrar que la concentración en suero de SO4D, GPO y CAT, y su actividad, no es diferente en los pacientes isquémicos de la de los controles²⁵, por lo que parece ineludible profundizar en las investigaciones que confirmen el papel de las defensas antioxidantes.

Clásicamente se admite que para que se produzca una enfermedad degenerativa muscular mediada por daño mitocondrial se deben dar tres condiciones⁵:

1. Incremento en la producción de RLO.
2. Daño en el ADN mitocondrial (ADNmt).
3. Progresiva disfunción de la CTE.

Específicamente los complejos CI, CIII y CIV de la CTE están comprometidos de manera significativa en los pacientes con EAP^{22,23}. Sin embargo, el CII no resulta afectado en estos casos. Curiosamente debemos señalar que el CII es el único complejo que se codifica íntegramente a través de ADN nuclear, mientras que el ADNmt controla parcialmente al resto, a través de la codificación de 13 proteínas de los complejos CI, CIII y CIV^{26,27}.

Por tanto, es lógico asumir que el daño al ADNmt puede ser el mecanismo responsable de los defectos específicos que se han encontrado en los complejos CI, CIII y CIV. El ADNmt es particularmente vulnerable al daño oxidativo, con un promedio de mutación 10 veces mayor que el producido en el genoma muscular²⁸.

También debemos tener en cuenta que es lógico que se dañen primero los complejos de transporte referidos, por ser el foco productor de RLO con altísima capacidad oxidante capaz de provocar daño oxidativo inmediato, así como por la falta de histonas protectoras y la limitada capacidad de reparación genética^{26,27}.

Esta hipótesis ha cobrado gran fuerza desde los trabajos de Bhat et al²⁹, quienes han demostrado una cantidad importante de daño del ADNmt, mediado por el sustrato específico de la delección 4977-bp del ADNmt, 17 veces mayor respecto al grupo control. Estos hallazgos sugieren que las especies oxidantes (RLO) producen dentro de la mitocondria daño (estrés) oxidativo al ADNmt de los pacientes con EAP, así como a los componentes proteicos y lipídicos de la célula y sus membranas, al no ser neutralizados por la SODMn.

Este daño oxidativo al ADNmt completaría el círculo vicioso al codificarse de forma defectuosa los complejos CI, CIII y CIV, lo que llevaría a su disfunción y al incremento sostenido en la producción de RLO, que al no poder ser neutralizados adecuadamente cerrarían el círculo del aumento de la disfunción mitocondrial a través de un estrés oxidativo permanente, que se pone en marcha cada vez que se activa la necesidad de producción de energía para la actividad muscular, como es el caso de los pacientes con EAP, dando paso al

fenómeno de la claudicación intermitente y a su interrelación con el fenómeno de isquemia-reperfusión^{30,31}.

Conclusiones

Las manifestaciones clínicas de la EAP parecen ser consecuencia, por una parte, del déficit de aporte sanguíneo a la extremidad isquémica por la enfermedad esteno-obstructiva arterial, y por otra, debido al resultado de la mitocondriopatía isquémica que se manifiesta en forma de disfunción mitocondrial en los músculos isquémicos afectados.

La mitocondriopatía podemos caracterizarla siguiendo la secuencia de acontecimientos en su seno: defecto de la CTE por afectación primaria de los complejos CI, CIII y CIV. Estos defectos dan como resultado una disminución del rendimiento bioenergético caracterizado por la inadecuada fosforilación oxidativa y el decrecimiento de la producción energética de ATP, lo que sumado al escaso flujo sanguíneo que llega al músculo isquémico, induce claudicación, menor rendimiento de la fuerza muscular y, en los casos más avanzados, isquemia crítica del miembro.

Con las cauciones necesarias al no estar todavía suficientemente aclarado el papel de las defensas antioxidantes, la mitocondriopatía sería perpetuada entonces por un círculo vicioso compuesto por los "insultos" cotidianos cada vez que el paciente camina por el fenómeno isquemia-reperfusión y la continua disfunción mitocondrial. El daño en la CTE aumentaría de forma exagerada la producción de RLO, que no podrían ser neutralizados, produciéndose daño oxidativo en el ADNmt, lo que perpetúa el círculo al codificarse posteriormente las nuevas mitocondrias, siempre de forma errónea.

Se precisa una evaluación más profunda de los fallos mitocondriales que causan disfunción y su relación con el rendimiento energético y con el fenómeno isquemia-reperfusión. Las posibles futuras líneas de investigación deberán aclararnos la relación de la intensidad de producción de RLO, el papel de los antioxidantes y su relación con el estrés oxidativo, además de conocer mucho más sobre la replicación mitocondrial errónea por posible daño en su genoma, pues es clave saber con certeza si el posible daño mitocondrial producido por la isquemia es transitorio o parcialmente permanente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71:510-51.
2. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*. 1995;91:1472-9.
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health Nutrition Examination Survey. 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.

4. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Section A: Epidemiology (S6-S14). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
5. Makris KI, Nella AA, Zhu Z, Swanson SA, Casale GP, Gutti TL, et al. Mitochondriopathy of peripheral arterial disease. *Vascular.* 2007;15:336-43.
6. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part 2. Oxidative stress, neuropathy, and shift in muscle fiber type. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42:101-12.
7. Hedberg B, Angquist KA, Sjöström M. Peripheral arterial insufficiency and the fine structure of the gastrocnemius muscle. *Int Angiol.* 1988;7:50-9.
8. Marbini A, Gemignani F, Scoditti U, Rusticheli P, Braglia MM, Govoni E. Abnormal muscle mitochondria in ischemic claudication. *Acta Neurol Belg.* 1986;86:304-10.
9. Gardner AW, Killewich LA. Lack of functional benefits following infrainguinal bypass in peripheral arterial occlusive disease patients. *Vasc Med.* 2001;6:9-14.
10. Pipinos II, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Boska MD. Phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy suggests a mitochondrial defect in claudicating skeletal muscle. *J Vasc Surg.* 2000;31:944-52.
11. McDermott MM, Guralnik JM, Albay M, Bandinelli S, Miniati B, Ferruci L. Impairments of muscles and nerves associated with peripheral arterial disease and their relationship with lower extremity functioning: the InCHIANTI Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:405-10.
12. Turton EP, Coughlin PA, Kester RC, Scott DJ. Exercise training reduces the acute response associated with claudication. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23:309-16.
13. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Prediction of claudication pain from clinical measurements obtained at rest. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;4:163-70.
14. Larsen OA, Lassen NA. Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet.* 1966;2:1093-6.
15. Hiatt WR, Nawaz D, Regensteiner JG, Hossack KF. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 1988;12:525-32.
16. Bauer TA, Brass EP, Hiatt WR. Impaired muscle oxygen use at onset of exercise in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2004;40:488-93.
17. Argov Z, Bank WJ. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31 P MRS) in neuromuscular disorders. *Ann Neurol.* 1991; 30:90-7.
18. Kemp GJ, Thompson CH, Taylor DJ, Hands LJ, Rajagopalan B, Radda GK. Quantitative analysis of defects of mitochondrial oxidation during recovery from exercise. *Biochem Soc Trans.* 1993;21:176S.
19. Zatina MA, Berkowitz HD, Gross JM, Maris JM. Chance B 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy noninvasive biochemical analysis of the ischemic extremity. *J Vasc Surg.* 1986; 3:411-20.
20. Schunk K, Romanneehsen B, Rieker O, Düber C, Kersjes W, Schadmand-Fischer S, et al. Dynamic phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in arterial occlusive disease effects of vascular therapy on spectroscopic results. *Invest Radiol.* 1988; 33:329-35.
21. Pipinos II, Sharov VG, Shepard AD, Anagnostopoulos PV, Katsamouris A, Todor A, et al. Abnormal mitochondrial respiration in skeletal muscle in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2003;38:827-32.
22. Pipinos II, Judge AR, Zhu Z, Selsby JT, Swanson SA, Johanning JM, et al. Mitochondrial defects and oxidative damage in patients with peripheral arterial disease. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:262-9.
23. Pipinos II, Judge AR, Selsby JT, Zhu Z, Swanson SA, Nella AA, et al. The myopathy of peripheral arterial occlusive disease: Part 1. Functional and histomorphological changes and evidence for mitochondrial dysfunction. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;41: 481-9.
24. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell.* 2005;120:483-95.
25. Jandric-Balen M, Bozikov V, Bistrovic D, Jandric I, Bozikov J, Romic Z, et al. Antioxidant enzymes activity in patients with peripheral vascular disease, with and without presence of diabetes mellitus. *Coll Antropol.* 2003;27:735-43.
26. Tzagoloff A, Myers AM. Genetics of mitochondrial biogenesis. *Annu Rev Biochem.* 1986;55:249-85.
27. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem.* 1992;61:1175-212.
28. Miquel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial-DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geriatr.* 1991;12:99-107.
29. Bhat HK, Hiatt WR, Hoppel CL, Brass EP. Skeletal muscle mitochondrial DNA injury in patients with unilateral peripheral arterial disease. *Circulation.* 1999;99:807-12.
30. Vaquero-Morillo F, Fernández-Morán MC, González-Fueyo MJ. El daño isquemia-reperfusión y el síndrome de revascularización. En: SEACV. Vol 1. Tratado de las Enfermedades Vasculares. Barcelona: Viguera Ed; 2006. p. 493-508.
31. Condorelli M, Brevetti G. Intermittent claudication: an historical perspective. *Eur Heart J Suppl.* 2002;4 Suppl B:B2-7.



REVISIÓN

Nuevos anticoagulantes orales

F.S. Lozano*, J.I. Arcelus y M. Monreal

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Recibido el 14 de enero de 2010; aceptado el 18 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Anticoagulantes;
Anticoagulantes orales;
Dabigatran etexilato;
Rivaroxaban;
Apixaban

KEY WORDS

Anticoagulants;
Oral anticoagulants;
Dabigatran etexilate;
Rivaroxaban;
Apixaban

Resumen

Después de realizar una perspectiva histórica de los anticoagulantes, se relatan los problemas y las limitaciones de los actuales, para posteriormente hacer una clasificación de los nuevos.

El presente artículo de revisión focaliza su atención en los nuevos anticoagulantes orales. Se trata de una apuesta importante de la industria farmacéutica por unos anticoagulantes de administración oral, inicio de actividad precoz y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa. Los productos que poseen el desarrollo clínico más avanzado son dabigatran etexilato y rivaroxaban.

Se concluye que aunque los nuevos anticoagulantes orales son muy atractivos por diversas razones, todavía no sabemos cuándo reemplazarán a los anticoagulantes convencionales. Cada potencial indicación específica requerirá de nuevas y numerosas investigaciones.

© 2010 FSEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

New oral anticoagulants

Abstract

After carrying out a historical review of anticoagulants, the problems and limitations of current anticoagulants are discussed, and the new anticoagulants are subsequently classify.

This review article focuses on new oral anticoagulants. This represents a major commitment by the pharmaceutical industry with some oral, fast-acting, specific target and direct anti-Xa or anti-IIa anticoagulants. Products such as dabigatran etexilate and rivaroxaban are in more clinically advanced stages of development.

It concludes that, although the new oral anticoagulants are more attractive for various reasons, we still do not know when they will replace conventional anticoagulants. Each specific potential indication will need to be defined along with many studies.

© 2010 FSEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lozano@usal.es (F.S. Lozano).

Introducción

Las denominadas vías de la coagulación forman uno de los ejes centrales en la formación de trombos tanto arteriales como venosos. Por ello, en los últimos 50 años los anticoagulantes han salvado tantas vidas y extremidades. En la actualidad, millones de pacientes en todo el mundo utilizan anticoagulantes para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares.

El progreso de la medicina en general y de la farmacología en particular permite la aparición en la escena científica de nuevos anticoagulantes. Por ello, recientemente numerosas revistas médicas de impacto se hacen eco a través de editoriales o revisiones¹⁻¹² de los nuevos anticoagulantes orales. Este hecho, ser activos por vía oral, los hace enormemente atractivos tanto en determinados procesos agudos como crónicos.

Perspectiva histórica de los anticoagulantes

En la práctica clínica actual, por orden de su descubrimiento, empleamos los siguientes anticoagulantes: a) la heparina convencional o no fraccionada (HNF); b) los anticoagulantes orales o antagonistas de la vitamina K (AVK), y c) las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), incluida su mínima expresión o pentasacárido (fig. 1)¹³.

La historia de la heparina está llena de anécdotas. En el año 1918, Jay Mclean, por entonces estudiante de medicina en la Universidad Johns Hopkins (Baltimore), descubre la heparina. Su maestro, el profesor de Farmacología William Henry Howell (1918), fue quien la estudió y describió. Se denominó heparina por su abundancia en el hígado.

Charles Best (Toronto 1929), Schmitz y Fischer (Copenhague 1933) y Jorpes (Estocolmo 1935) fueron los responsables de su purificación y caracterización. Gordon Murray (1937), que trabajaba en el hospital de Best, fue el primero en realizar estudios experimentales al respecto. Por su parte Jorpes animó al cirujano Crafoord (1939) para emplear heparina en humanos. Por otro lado, en 1939, Brinkhous et al evidenciaron que la actividad anticoagulante de la heparina precisaba para su actuación de un cofactor plasmático. Ese cofactor era la antitrombina III (Abildgaard, 1968).

En 1959, Sevitt y Gallager usaron heparina profiláctica en pacientes con fractura de cadera, y en 1960 Sharnoff inicia la pauta de inyectar heparina subcutánea dos horas antes de la operación. Años más tarde Kakkar (1975) demuestra la efectividad profiláctica de la HNF a baja dosis.

El descubrimiento de los dicumarínicos o AVK se remonta a una historia acaecida en ciertas regiones del medioeste norteamericano y de Alberta, en Canadá, cuando los ganaderos de estas zonas observan cómo sus vacas fallecen a causa de una enfermedad hemorrágica (1920). Posteriormente se descubre que parte de la alimentación de este ganado consistía en un trébol "dulce" que contenía dicumarol. El descubrimiento de esta sustancia se debe a Karl Paul Link y Wilhelm Schoeffel (Universidad de Wisconsin). Dicho producto se comercializó en 1941. Posteriormente, la búsqueda de un raticida permitió la síntesis de la warfarina, que fue aprobada para uso médico en 1954.

La aparición de las HBPM en la década de 1980 revolucionó tanto la profilaxis como el tratamiento de numerosas en-

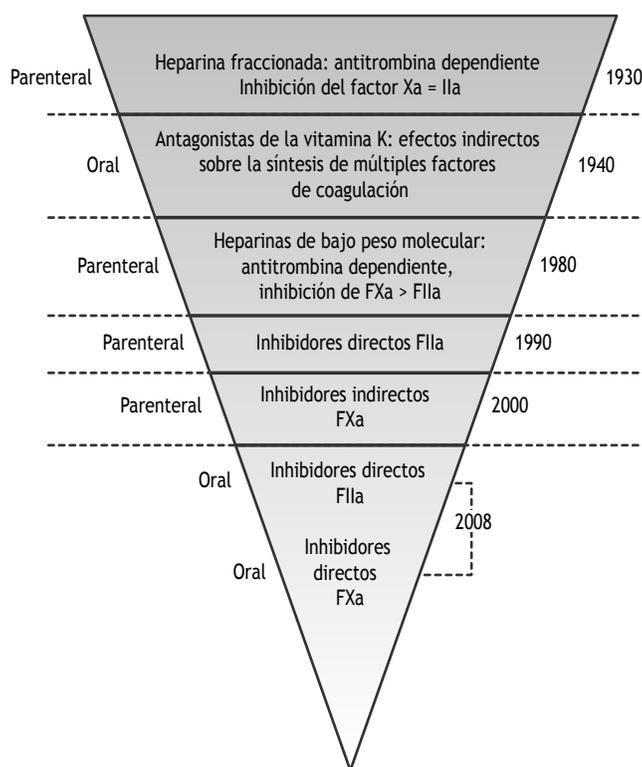


Figura 1 Historia de los anticoagulantes. Modificada de Alban¹³.

tidades clínicas. En 1978, un equipo del Instituto Choay fue el primero que concibió un nuevo medicamento constituido por fragmentos de HBPM con el objetivo de mantener las propiedades antitrombóticas de la heparina y desarrollar una actividad anticoagulante reducida, y así se emprendió el aislamiento de una fracción que poseía las propiedades buscadas.

En 1985 se realizó el lanzamiento de la primera HBPM (nadroparina). En 1987 se comercializó la enoxaparina, cuya numerosa investigación clínica hace de esta HBPM el estándar del grupo. Posteriormente han aparecido nuevas HBPM (bemiparina, dalteparina, tinzaparina, etc.). Las HBPM se empleaban de forma rutinaria en Europa y EE.UU. desde 1990 y 1995, respectivamente.

En 1981 surge el pentasacárido (Jean Choay), que representa la más pequeña porción de la heparina con actividad anti-Xa. Posteriormente colaboradores de Choay (Maurice Petitou y Jean Claude Lormeau, entre los más significativos) desarrollarán numerosas investigaciones sobre el pentasacárido (producción sintética del mismo, 1983—fondaparinux—; caracterización y búsqueda de análogos, 1995; etc.).

La búsqueda del anticoagulante ideal (tabla 1) continúa. La presente revisión aporta una aproximación a dicho objetivo.

Problemas y limitaciones de los actuales anticoagulantes

La HNF es un fármaco de administración parenteral, con un inicio de efecto rápido, como también lo es la supresión del mismo tras la interrupción ($T_{1/2}$ aproximadamente 2 h). Posee un antídoto rápido y eficaz (sulfato de protamina).

Tabla 1 Características del anticoagulante ideal

Administración oral, una vez al día
Efectividad y eficacia en reducir los eventos tromboembólicos
Farmacocinética y farmacodinamia predecibles
Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos y otras complicaciones
No necesidad de monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas)
Amplia ventana terapéutica
Dosis fija. No necesidad de ajustar la dosis
Escasa interacción con la comida u otros fármacos
Efecto rápido
Efecto reversible rápidamente. Antídoto
Bajo coste. Eficiencia

Modificada de Bounameaux¹⁰.

Por su parte, las AVK son de administración oral y de inicio y parada lentos (varios días). Ambas familias de fármacos poseen un elevado grado de variabilidad intra e interindividual. Ello, asociado al hecho de poseer una ventana terapéutica estrecha, evidenció la necesidad de monitorización analítica. Otros inconvenientes de las AVK se aprecian en la tabla 2; ello es importante dado que el arsenal terapéutico actual para tratamientos prolongados sigue limitado prácticamente a las AVK, como ha sido durante más de medio siglo.

La aparición de las HBPM cambió la estrategia terapéutica de muchos pacientes. Una biodisponibilidad estable y cercana al 100% tras la administración subcutánea y una farmacocinética altamente predecible permitieron el ajuste de dosis según el peso sin necesidad de monitorización. Ello, unido a una vida media (3-5 h) algo mayor a la de la HNF, permitió la administración domiciliaria por vía subcutánea cada 12/24 h. Pero la HBPM presenta tres problemas importantes, como son el efecto acumulativo en la insuficiencia renal, la no disponibilidad de un antídoto plenamente eficaz y, aunque con menor frecuencia que la HNF, su implicación en la trombocitopenia inmune inducida por heparina.

Finalmente, la irrupción de fármacos de administración parenteral de diana específica (anti-Xa o antitrombina) como el pentasacárido, los derivados de la hirudina o el ar-

gatroban no han supuesto una modificación radical en la terapia anticoagulante por diversos motivos, entre otros por la sospecha de un perfil de seguridad inferior a las HBPM.

Nuevos anticoagulantes

Seguindo a Weitz et al^{9,14} se clasifican en (fig. 2):

1. Inhibidores del inicio de la coagulación: actúan sobre el complejo factor VIIa/factor tisular. En condiciones fisiológicas este complejo es un activador del factor X y, en menor medida, de la vía intrínseca mediante su unión al factor IX. Están constituidos por fármacos de acción inhibidora directa que se administran por vía parenteral. Dos fármacos representan a este grupo: el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) o tificogin, y el NAPC₂ (*nematode anticoagulant peptide 2*).
2. Inhibidores del factor Va: son productos en diferentes fases de estudio, tales como el drotrecogin alfa (IV) y el ART 123 (subcutáneo).
3. Inhibidores de la propagación de la coagulación. Dos grupos:
 - 3.1. Inhibidores del factor IXa: RB006 (IV) y TTP889 (oral; fase II suspendida).
 - 3.2. Inhibidores del factor Xa: el factor X en la encrucijada de las dos vías de la coagulación, siendo un punto clave en la regulación del sistema hemostático. Se subdividen en:
 - 3.2.1. Inhibidores directos: a este grupo pertenecen, entre los más desarrollados, rivaroxaban y apixaban. La mayoría de ellos se administra por vía oral.
 - 3.2.2. Inhibidores indirectos: ejercen su función inhibitoria sobre el factor Xa mediante su unión a la antitrombina. Se trata del pentasacárido sintético (fondaparinux), su análogo molecular idraparinux y un derivado de este último, el idrabiotaparinux (que posee un antídoto). Todos son de administración subcutánea.
4. Inhibidores de la trombina: este factor de la coagulación está situado en la vía común de la cascada de la coagulación y es el responsable de la activación del fibrinógeno para convertirlo en fibrina. Se dividen en:

Tabla 2 Limitaciones de los antagonistas de la vitamina K

Limitación	Consecuencia
Lento efecto de acción	Necesidad de solapamiento con heparina
Cinética/dinámica no predecibles	Dosis variables
Variaciones genéticas	Frecuentes controles (INR)
Interacciones (fármacos y dieta)	Frecuentes controles (INR)
Estrecho rango terapéutico	Frecuentes controles (INR)
Múltiples controles (INR)	Costes
Teratogenicidad	No en embarazo

INR: razón internacional normalizada.

Modificada de Bauer¹.

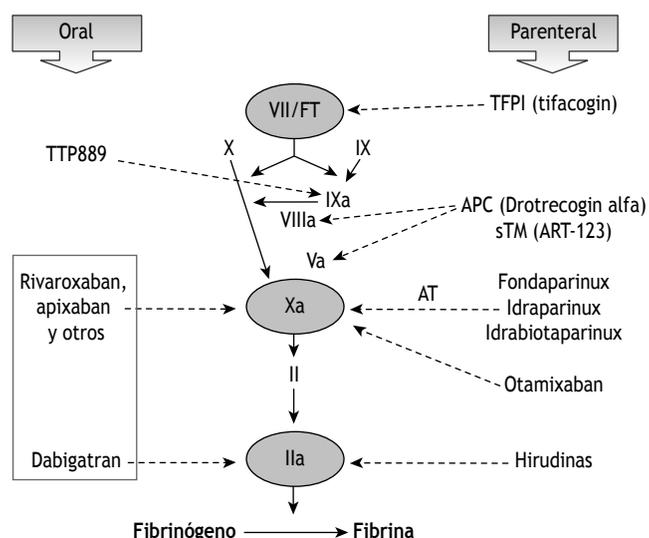


Figura 2 Mecanismo de acción (diana) de los nuevos fármacos anticoagulantes orales y parenterales. Adaptada de Weitz y Bates¹⁴.

- 4.1. Inhibidores directos: se unen de modo directo a la trombina, bloqueando su acción en la formación del coágulo y en la regulación de la activación de la vía intrínseca y de los anticoagulantes naturales (anti-trombina, proteínas C y S). Sus principales exponentes son las hirudinas (desirudina, lepirudina) y el dabigatran etexilate (de administración oral). También pertenecen a este subgrupo el megalatran y ximegalatran, que fueron retirados por problemas de seguridad (toxicidad hepática). Un nuevo derivado del ximelagatran de bajo riesgo hepatotóxico, el AZD0837, se encuentra en fase II.
- 4.2. Inhibidores indirectos: inhiben la trombina mediante la potenciación del efecto inhibitor sobre la anti-trombina y no mediante la unión directa a la misma. Estarían constituidos por las heparinas (que también inhiben el factor Xa) y, por tanto, fuera del contexto de este apartado sobre nuevos agentes antitrombóticos.

Nuevos anticoagulantes orales

Una apuesta importante de la industria farmacéutica son los anticoagulantes de administración oral, inicio de actividad precoz y una diana específica y directa anti-Xa o anti-IIa (tabla 3).

Los productos que poseen el desarrollo clínico más avanzado son dabigatran etexilato y rivaroxaban. Apixaban es el tercero, pero con ensayos más retrasados respecto de los anteriores.

Poseen una biodisponibilidad estable al ser administrados por vía oral, una farmacocinética altamente predecible y no precisan de monitorización habitual. Ello los hace candidatos claros a sustituir a las AVK en las indicaciones duraderas, sin necesidad de combinarlos en la fase inicial con HBPM dado su inicio rápido de actividad (T_{\max} 2-4 h). Son también candidatos a sustituir a las HBPM en los tratamientos domi-

Tabla 3 Nuevos anticoagulantes orales

Inhibidores orales directos de la trombina
Dabigatran etexilate (Pradaxa®). Boehringer Ingelheim
AZD 0837. AstraZeneca

Inhibidores orales directos del factor X activado
Rivaroxaban (Xarelto®). Bayer HealthCare AG y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development
Apixaban (BMS 562247). Bristol-Myers Squibb y Pfizer
DU 176b. Daiichi Sankyo
LY 517717 difumarato. Eli Lilly
YM 150. Astellas (Yamanouchi)
Betrixaban (PRT 054021). Portola Pharmaceutical
Eribaxaban (PD 0348292). Pfizer
TAK 442. Takeda

La presentación de los datos consta del nombre del fármaco y el nombre del laboratorio que lo ha desarrollado. Fuente: Eriksson et al¹¹.

Tabla 4 Comparación entre rivaroxaban, apixaban y dabigatran

Propiedad	Rivaroxaban	Apixaban	Dabigatran
Diana	Factor Xa	Factor Xa	Factor IIa
Pro-fármaco	No	No	Sí
Administración	Oral	Oral	Oral
Dosis profiláctica	Fija, 1/día	Fija, 2/día	Fija, 1/día
Biodisponibilidad	80%	50%	6%
Control analítico	No	No	No
Pico	3 h	3 h	2 h
Vida media	7-11 h	9-14 h	12-17 h
Eliminación			
Renal	66%	25%	80%
Biliar	33%	75%	20%
Interacciones	(1)	(1)	(2)
Seguridad en el embarazo	No	No	No
Antídoto	No	No	No

(1) Potente CYP3A4 e inhibidores de las P-glicoproteínas.
(2) Inhibidores de la bomba de protones.
Modificada de Francis⁴, Gross y Weitz⁵, Bounameaux¹⁰ y Eikelboom y Weitz¹⁵.

ciliarios. Poseen una vida media superior a la de las HBPM (8-17 h) y una fracción de los mismos se elimina por vía renal (25-80%). No disponen de antídoto por el momento.

En las tablas 4 y 5 se aprecian las características comparativas entre estos nuevos anticoagulantes orales.

Los estudios publicados hasta el momento generan buenas expectativas en indicaciones tales como el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, la profilaxis cardioembólica en la fibrilación auricular o el trata-

Tabla 5 Comparación entre heparinas de bajo peso molecular y nuevos anticoagulantes orales

Propiedad	HBPM	Anti-IIa	Anti-X
Inhibición trombina	+	+++	+/-
Inhibición Xa	++	+/-	+++
Inhibición generación trombina	+++	+	+++
Libera TFPI	++	-	-
Activación fibrinólisis	+	+/-	-
Efectos endoteliales	++	-	-
Modulación de la función plaquetaria	+	+	+
Modulación de factores de crecimiento	++	-	-

HBPM: heparina de bajo peso molecular; TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.
Tomada de Fareed et al³.

miento del síndrome coronario agudo. Está por ver si su perfil de eficacia/seguridad abrirá nuevas expectativas terapéuticas, como la profilaxis tromboembólica venosa permanente en pacientes de alto riesgo. Evidencias sobre la eficacia en algunas indicaciones como las prótesis valvulares mecánicas tardarán más en aparecer. Más difícil todavía será disponer de información de eficacia y seguridad en pacientes habitualmente excluidos de los estudios, como son los afectos de insuficiencia renal, de insuficiencia hepática o las embarazadas. Probablemente serán opciones terapéuticas muy interesantes en pacientes afectos de trombocitopenia inducida por heparina, como ya demostró la lepirudina. Su actividad directa sobre el factor Xa o IIa, tanto en su forma libre como la localizada en el interior del trombo, los hace interesantes en pacientes en los que se ha evidenciado fracaso a las actuales estrategias antitrombóticas.

Un aspecto fundamental será cómo abordar el seguimiento de los pacientes tratados para evitar problemas de adhesión o errores en la toma de estos fármacos, puesto que la no necesidad de monitorización deja obsoleta la actual estructura de control del tratamiento anticoagulante. También será importante establecer, en caso de necesidad, cuál

es el mejor método analítico de control y cuáles son los niveles óptimos de tratamiento. Un aspecto controvertido de los nuevos anticoagulantes es la inexistencia de antídoto, aspecto complicado en aquellos de vida media larga. Por último, decir que será importante confirmar para cada una de estas moléculas la inexistencia de efectos secundarios graves inesperados. El coste del fármaco será un aspecto que seguramente tendrán muy en cuenta los gestores de salud.

En resumen, estos nuevos productos aportan la posibilidad de administrarlos por vía oral, una vez al día, sin monitorización ni ajustes de dosis, lo que mejorará la aceptación por parte de los pacientes, sobre todo cuando se requiera un tratamiento prolongado. De hecho, estos fármacos podrían sustituir en el futuro a los clásicos anticoagulantes orales en numerosas indicaciones.

Dabigatran etexilate

Se trata de un fármaco que ejerce una inhibición selectiva de la trombina (FII), siendo conocidos como inhibidores directos de la trombina. Ha sido evaluado en tres ensayos en fase III, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de la rodilla y cadera (RE-MODEL, RE-NOVATE y RE-MOBILIZE). Los resultados, ya publicados, muestran no inferioridad con respecto a enoxaparina, con las ventajas de inicio postoperatorio y la administración oral del fármaco. Se encuentra comercializado en España con el nombre de Pradaxa®, precisamente con la indicación de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en la cirugía ortopédica mayor referida.

Existen estudios en curso sobre otras indicaciones, cuyos resultados iniciales se esperan para finales de este año (tabla 6)^{15,16}.

Rivaroxaban y otros inhibidores directos del factor Xa

Existen numerosos fármacos inhibidores selectivos directos del factor Xa: otamixaban, razaxaban, apixaban, rivaroxaban, etc., cuyas características se pueden ver en revisiones específicas al respecto¹¹. Otamixaban es el único que se ad-

Tabla 6 Desarrollo clínico de dabigatran etexilate (ensayos fase III)*

Ensayo	Indicación	Finalización
RE-MODEL	Profilaxis ETV en artroplastia de rodilla	Publicado en 2007
RE-NOVATE	Profilaxis ETV en artroplastia de cadera	Publicado en 2007
RE-MOBILIZE	Profilaxis ETV en artroplastia de rodilla	Publicado en 2008
RE-LY	Prevención ictus y embolismo en FA	Publicado en 2009
RE-COVER	Tratamiento en ETV	2009
RE-MEDY	Prevención secundaria en ETV	2009
RE-SONATE	Prevención secundaria en ETV	?
RE-DEEM	Prevención secundaria en SCA	?

*Programa REVOLUTION (más de 38.000 pacientes incluidos).

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; SCA: síndrome coronario agudo.

Tomada de Spyropoulos⁸ y Eikelboom y Weitz¹⁵.

Tabla 7 Desarrollo clínico de rivaroxaban (ensayos fase III)*

Ensayo	Indicación	Finalización
RECORD 1	Profilaxis de la ETV en artroplastia cadera	Publicado, 2008
RECORD 2	Profilaxis de la ETV en artroplastia cadera	Publicado, 2008
RECORD 3	Profilaxis de la ETV en artroplastia rodilla	Publicado, 2008
RECORD 4	Profilaxis de la ETV en artroplastia rodilla	Publicado, 2008
MAGELLAN	Profilaxis de la ETV en pacientes médicos	2010
ROCKET AF	Prevención del ictus en FA	2010
EINSTEIN-DVT	Tratamiento en ETV	2010
EINSTEIN-PE	Tratamiento en ETV	2011
EINSTEIN-EXT	Profilaxis secundaria en ETV	2009
ATLAS 2	Prevención secundaria en SCA	2011

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; SCA: síndrome coronario agudo.

*Más de 41.000 pacientes incluidos.

Tomada de Spyropoulos⁸ y Connolly et al¹⁶.

ministra por vía intravenosa (no oral, como el resto de los fármacos del grupo) y sus investigaciones están poco avanzadas. Razoxaban fue evaluado en fase II (tromboprofilaxis en la artroplastia de rodilla) pero el estudio fue detenido por los elevados porcentajes de hemorragia. Apixaban es una variante de razoxaban pero con mejores propiedades farmacológicas. Existen en curso dos ensayos (rodilla) y otro (cadera) en fase III, que lo compara con enoxaparina.

Rivaroxaban es un derivado oxazolidónico, potente y selectivo inhibidor del factor Xa, activo por vía oral. Es el fármaco del grupo con un desarrollo clínico más avanzado. Posee investigaciones publicadas en el mismo escenario que dabigatran y se comercializa en España (junio 2009) con el nombre de Xarelto[®]. Recientemente se han publicado 4 ensayos fase III (RECORD 1-4), realizados en cirugía ortopédica (cadera y rodilla), que han demostrando la superioridad del nuevo fármaco frente a enoxaparina, con igual seguridad (hemorragias) que el control.

Adicionalmente existen más indicaciones clínicas en fase de ensayo III, cuyos resultados estarán disponibles a partir de los próximos dos años (tabla 7)¹⁷.

Conclusiones

Los nuevos anticoagulantes orales presentan un enorme potencial de mercado, al pretender cubrir numerosas indicaciones clínicas. Por otro lado, parece claro que simplifican el tratamiento: dosis única, fija, oral y sin controles. No presentan las limitaciones de las AVK, lo que puede optimizar el tratamiento si se cuida el cumplimiento (adherencia al tratamiento), y finalmente presentan ventajas para pacientes y facultativos.

Los estudios iniciales con estos nuevos anticoagulantes orales se han centrado excesivamente en la profilaxis en cirugía ortopédica de alto riesgo, posiblemente porque en ella pueden encontrar las mayores diferencias con los fármacos de referencia (HBPM). Las expectativas potenciales y las nuevas oportunidades tienen que justificar 5 principios: efectivo, sencillo, económico, sin riesgos considerables y aplicable a muchos pacientes. De momento el coste de la mayoría de estos productos es superior al de las HBPM, pero

ello puede cambiar a lo largo de los años, cuando se amortice la inversión en investigación.

En resumen, aunque los nuevos anticoagulantes orales son muy atractivos por diversas razones, todavía no sabemos cuándo reemplazarán a los anticoagulantes convencionales. Cada potencial indicación específica requerirá de nuevas y numerosas investigaciones.

Agradecimientos

A los doctores Pere Doménech y Jordi Fontcuberta, por sus enseñanzas especializadas a través de informes personales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bauer KA. New anticoagulants. *Curr Opin Hematol.* 2008;15: 509-15.
2. Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34:58-73.
3. Fareed J, Iqbal O, Cunanan J, Demir M, Wahi R, Clarke M, et al. Chaining trends in anti-coagulant therapies. Are heparins and oral anti-coagulants challenged? *Int Angiol.* 2008;27:176-92.
4. Francis CW. New issues in oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;259-65.
5. Gross PL, Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28: 380-6.
6. Hoppensteadt DA, Jeske W, Walenga J, Fareed J. The future of anticoagulation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008;29:90-9.
7. Lohrmann J, Becker RC. New anticoagulants—the path from discovery to clinical practice. *N Engl J Med.* 2008;358:2827-9.
8. Spyropoulos AC. Brave new world: the current and future use of novel anticoagulants. *Thromb Res.* 2008;123 Suppl 1:S29-35.
9. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM; American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: American College of Chest

- Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133 6 Suppl:234S-56S.
10. Bounameaux H. The novel anticoagulants: entering a new era. *Swiss Med Wkly*. 2009;139:60-4.
 11. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
 12. Haas S. New anticoagulants - towards the development of an "ideal" anticoagulant. *Vasa*. 2009;38:13-29.
 13. Alban S. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 1:12-20.
 14. Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2005;3:1843-53.
 15. Eikelboom JE, Weitz JI. Dabigatran etexilate for prevention of venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;101:2-4.
 16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
 17. Haas S. Rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol*. 2009;82:339-49.



CARTAS CIENTÍFICAS

Prostaglandinas en el tratamiento de la isquemia aguda secundaria a contusión arterial infrapoplítea

Prostaglandins in the treatment of acute ischaemia secondary to an infrapopliteal artery contusion

M. González Gay*, A. Zanabali Al-Sibbai, M. Rivas, A.I. Menéndez Pérez y J.M. Gutiérrez Julián

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

Recibido el 21 de diciembre de 2009; aceptado el 18 de febrero de 2010

La incidencia de los traumatismos vasculares ha aumentado de forma importante debido al incremento de los accidentes, y especialmente al creciente número de complicaciones vasculares iatrogénicas, principal causa de traumatismo vascular en nuestro medio¹. En concreto, los traumatismos contusos de la extremidad inferior con lesión vascular y ósea concomitante están asociados con un alto riesgo de amputación². Son también factores de mal pronóstico las lesiones de los troncos distales y el número de arterias lesionadas.

Presentamos un caso de traumatismo secundario a aplastamiento del tercio distal de la pierna, con obstrucción completa de los tres troncos distales. Ante las escasas posibilidades de revascularización quirúrgica se decidió en un primer momento tratamiento conservador con prostaglandina E1 y heparinas de bajo peso molecular (HBPM), evolucionando de manera favorable.

El paciente es un varón de 45 años, fumador, ganadero de profesión, que sufrió un aplastamiento-cizallamiento del tercio inferior de la pierna izquierda mientras trabajaba con maquinaria agrícola. A la exploración presentaba importante dolor, con hematoma en el tercio inferior de la extremidad y heridas a ambos lados del tobillo. En las radiografías simples se observó fractura del tercio distal de la tibia y el peroné;

ingresó en el Servicio de Traumatología con diagnóstico de fractura abierta grado I e inmovilización con férula de yeso.

A las 3 horas del ingreso se solicita consulta urgente por dolor intenso, palidez y frialdad en el pie izquierdo. La exploración reveló hipoestesia digital y movilidad conservada. Los pulsos distales en la extremidad afectada se encontraban abolidos; el resto de pulsos en ambas extremidades inferiores se mantenía. El índice tobillo-brazo (ITB) fue 0 en el lado izquierdo y 1,2 en el lado derecho. Se realizó arteriografía urgente del miembro afecto, en la que se observó obstrucción de todos los troncos distales en el tercio inferior de la extremidad con recanalización en la arteria plantar del pie (fig. 1).

Ante las escasas expectativas de éxito con la revascularización abierta, se decidió en un primer tiempo tratamiento conservador con prostaglandina E1 endovenosa, anticoagulación a dosis terapéuticas con HBPM y vigilancia clínica exhaustiva. La extremidad evolucionó de manera favorable, con disminución del dolor y aumento de la temperatura, por lo que transcurridos 15 días del tratamiento fue dado de alta con férula de yeso y 100 mg/día de ácido acetil salicílico, exclusivamente. El paciente permaneció con férula durante tres meses, con buena consolidación de la fractura ósea.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariogg75@hotmail.com (M. González Gay).

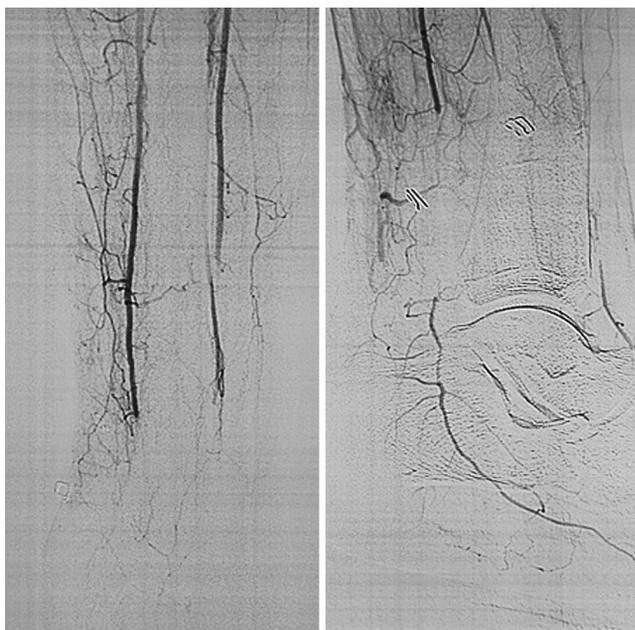


Figura 1 Arteriografía de miembro inferior izquierdo: obstrucción de los tres troncos a nivel supramaleolar con recanalización en la arteria plantar.



Figura 2 Angiotomografía computarizada a los tres meses del traumatismo: obstrucción corta con recanalización posterior de las arterias tibial anterior y posterior.

En la revisión posterior, el paciente refería únicamente anestesia de los dos primeros dedos, probablemente debida a neuroapraxia secundaria a contusión del nervio tibial anterior, y no presentaba problemas en la deambulación.

A la exploración, el pie se encontraba caliente, con las lesiones cicatrizadas, presentaba pulso tibial posterior alto y un ITB de 1 en el lado izquierdo. Se realizó una angiotomografía computarizada de control (fig. 2), en la que se observó permeabilidad de los tres troncos distales, con pequeña obstrucción en el tercio distal de las arterias tibial anterior y posterior.

El mecanismo del traumatismo arterial puede ser penetrante o contuso, desempeñando un papel determinante en la gravedad de las lesiones y en el pronóstico vital y funcional del miembro. Estos dos mecanismos explican que tanto la presentación clínica como la actitud terapéutica y los resultados sean diferentes. Los traumatismos vasculares penetrantes están sujetos a tasas de amputación de entre el 3 y el 15,8%^{3,4}, mientras que las contusiones son por lo general más devastadoras, relacionándose con tasas de amputación que van del 18 al 53,8%³⁻⁶.

La contusión arterial normalmente se trata mediante cirugía abierta, siendo la resección y la interposición del injerto el procedimiento más empleado en traumatismos proximales, y la ligadura en las lesiones distales². Además, la reconstrucción arterial en el lugar de un traumatismo reciente o tras la reconstrucción ortopédica está plagada de dificultades como consecuencia del edema postraumático, el vasoespasmo arterial y la presencia de material de osteosíntesis en el campo quirúrgico, resultando tanto más compleja cuanto más distal es el traumatismo.

La localización de la lesión en nuestro caso, afectando a los tres troncos distales cerca del tobillo, en una fractura ósea con poco desplazamiento y no subsidiaria de tratamiento quirúrgico, condujo a plantear en un primer momento la opción conservadora, evitando, además, la posible contaminación de los focos de fractura. A favor juega la circulación colateral observada en la arteriografía, en paralelo con una clínica de isquemia sin afectación de la movilidad.

En la literatura revisada hemos encontrado un único caso⁷ en el cual se optó por la reparación endovascular, con la colocación de *stent* en un paciente intervenido previamente de fractura abierta de tibia y peroné con traumatismo contuso de los troncos distales.

Varios estudios han demostrado los beneficios de la prostaglandina E1 en pacientes con isquemia crítica^{8,9}, gracias a su potente efecto vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, incrementando el flujo sanguíneo y aumentando la densidad capilar⁸. La experiencia de nuestro servicio en el uso de prostaglandinas para el tratamiento de isquemias críticas sin posibilidades de revascularización —con resultados aceptables— nos hizo plantear esta medicación como alternativa de tratamiento, al menos inicialmente, en los casos de isquemia aguda secundaria a contusión arterial en los que las posibilidades de éxito de la revascularización fuesen escasas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vaquero F. Isquemias agudas. En: Gutiérrez JM, Menéndez MA, Rodríguez JJ, Álvarez LJ, editores. *Isquemia aguda por traumatismos vasculares*. Barcelona: J. Uriach & Cía., S.A.; 1994. p. 371-9.
2. Rozycki GS, Tremblay LN, Feliciano D, McClelland WB. Blunt vascular trauma in the extremity: diagnosis, management, and outcome. *J Trauma*. 2003;55:814-24.
3. Russel WL, Sailors DM, Whittle TB, Fisher DF Jr, Burns RP. Limb salvage versus traumatic amputation: a decision based on sever-part predictive index. *Ann Surg*. 1991;213:473-81.
4. Hafez HM, Woolgar J, Robbs JV. Lower extremity arterial injury: Results of 550 cases and review of risk factors associated with limb loss. *J Vasc Surg*. 2001;33:1212-9.
5. Colmenares P, Lira N, González J, Gozaine J, Duno C. Trauma vascular periférico mayor. Experiencia en el Hospital Central Universitario Dr. Antonio María Pineda. Abril 1996-Abril 1998. UCLA. Decanato de Medicina (Barquisimeto-Venezuela). *Boletín Médico de Postgrado*. Vol. XVIII. N.º 1. Enero-Marzo 2002.
6. Moniz MP, Ombrellaro MP, Stevens SL, Freeman MB, Diamond DL, Goldman MH. Concomitant orthopedic and vascular injuries as predictors for limb loss in blunt lower extremity trauma. *Am Surg*. 1997;63:24-8.
7. Álvarez-Tostado J, Tulsyan N, Butler B, Rizzo A. Endovascular management of acute critical ischemia secondary to blunt tibial artery injury. *J Vasc Surg*. 2006;44:1101-3.
8. Makita S, Nakamura M, Ohhira A, Itoh S, Hiramori K. Effects of Prostaglandin E₁ infusion on limb hemodynamics and vasodilatory response in patients with arteriosclerosis obliterans. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997;11:441-8.
9. Schuler JJ, Flanigan DP, Holcrott JW, Urspring JJ, Mohrhand JS, Pyke J. Efficacy of prostaglandin E₁ in the treatment of lower extremity ischemic ulcers secondary to peripheral vascular occlusive disease. Results of a prospective randomized, double-blind, multicenter clinical trial. *J Vasc Surg*. 1984;1:160-70.



Angiología

www.elsevier.es/angiologia

CARTAS CIENTÍFICAS

Corrección quirúrgica de una coartación aórtica abdominal suprarrenal en una mujer de 56 años

Surgical correction of a suprarenal abdominal aortic coarctation in a 56 year-old woman

M.Á. Gutiérrez-Martín*, O.A. Araji, N. Miranda y J.M. Barquero

Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

Recibido el 4 de enero de 2010; aceptado el 4 de marzo de 2010

La coartación de aorta comprende generalmente el estrechamiento congénito del istmo aórtico adyacente al ligamento arterioso, pero en una minoría de los casos (0,5 a 2%)¹ se localiza en aorta torácica distal o abdominal, y presenta una etiología más variada².

Presentamos el caso de una paciente de 56 años, con hipertensión desde los 26 años de edad, y mal control de la misma en los últimos años. Desde 1982 estaba en seguimiento por Nefrología y ante la presencia de un soplo epigástrico persistente se le realizó una aortografía en 1985, confirmándose la existencia de una coartación aórtica abdominal suprarrenal.

La paciente es remitida a nuestro servicio en 2008, con una última angiorresonancia de 2007 en la que se identificaba un segmento estenótico de alrededor de 65 mm en aorta abdominal, que se extendía desde la transición toracoabdominal, unos 40 mm por encima del tronco celiaco, hasta justo por encima de las arterias renales, sin presentar anomalías en dichas arterias en cuanto a número o lesiones de las mismas. El tronco celiaco presentaba estenosis ostial grave y la arteria mesentérica superior mostraba estenosis moderada con un segmento proximal discretamente aumentado de calibre (fig. 1).

Se indicó cirugía debido al mal control de su hipertensión, ya que pese a estar en tratamiento intensivo con atenolol 10 mg, nifedipino 60 mg, doxazosina 8 mg, seguril 40 mg y

parche de nitroglicerina de 10 mg, diarios, presentaba tensiones arteriales superiores a la normalidad. Planteamos el acceso mediante incisión toracoabdominal izquierda que permitía acceder a la aorta torácica distal, y la disección retroperitoneal con la rotación del bazo y la cola del páncreas para el control del tronco celiaco y la aorta infrarrenal sin la realización de frenotomía. Practicamos *bypass* desde la aorta torácica, a través del hiato aórtico diafragmático, a aorta abdominal infrarrenal, con prótesis recta de dacron de 14 mm de diámetro, seguido de un *bypass* con sutura latero-lateral desde esta prótesis a tronco celiaco con una prótesis de dacron de 7 mm de diámetro. Pensamos que la realización de *bypass* latero-lateral al tronco celiaco puede permitir un mejor acceso en un futuro a tratamiento endovascular si presenta complicaciones a largo plazo, ya que de esta manera persiste el flujo a través de la aorta nativa y sus ramas. Para el cierre se colocó una malla en diafragma y pared abdominal, dejando un drenaje aspirativo.

La evolución postoperatoria fue muy favorable, con una estancia de 4 días en la unidad de cuidados intensivos. Durante el postoperatorio inmediato cursó con una tendencia a la hipotensión que requirió la reducción del tratamiento antihipertensivo. Fue dada de alta tras realizar una angiorresonancia magnética de control en la que se observó la permeabilidad de las prótesis insertadas, como podemos ver

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ma.gutierrez.martin@gmail.com (M.Á. Gutiérrez Martín).



Figura 1 Angiorresonancia magnética previa a la cirugía. Se observa un segmento estenótico de 65 mm en la aorta abdominal, desde el hiato aórtico diafragmático hasta justo por encima de la salida de las arterias renales.



Figura 2 Angiorresonancia magnética en el postoperatorio inmediato de la corrección quirúrgica de la coartación. Se observa que ambas prótesis están permeables (la flecha muestra la prótesis de 7 mm que conecta con el tronco celíaco).

en la figura 2. En relación con su hipertensión arterial, presenta actualmente un mejor control de la misma con menor medicación, de modo que mantiene tensiones arteriales normales con doxazosina 4 mg, seguril 40 mg, metoprolol 50 mg y parche de nitroglicerina de 5 mg, diarios.

La coartación de aorta a nivel abdominal es una patología muy poco frecuente, con una gran variedad de presentaciones anatómicas y fisiopatológicas, que hacen de esta entidad un atractivo reto para el cirujano vascular. Etiológicamente puede deberse a una arteriosclerosis, a una vasculitis como la enfermedad de Takayasu, a otras enfermedades genéticas como la neurofibromatosis, mucopolisacaridosis o el síndrome de Marfan; no obstante, lo más frecuente es que no se asocie a ninguna patología preexistente, considerándose de origen congénito, con la existencia de múltiples arterias renales e iniciándose con cuadro de hipertensión arterial a la edad media de 11,9 años³. Apoya esta teoría la existencia de casos con aortas de doble luz⁴, o el diagnóstico de coartaciones de este tipo en pacientes muy jóvenes⁵. Típicamente los pacientes con coartación de aorta abdominal cursan, en la segunda o tercera décadas de vida, con hipertensión renovascular (en los casos de coartación suprarrenal o transrenal) y, con menor frecuencia, con otros síntomas como angor intestinal o claudicación intermitente. Es rara la existencia de coartaciones de aorta abdominal asintomáticas, aunque se ha publicado un caso de una paciente de 44 años de edad en la que se observa, como hallazgo casual durante la realización de un cateterismo, una coartación completa de aorta infrarenal⁶.

Debido a la baja incidencia de esta patología, se desconoce en gran medida la evolución natural de esta enfermedad,

aunque parece presentar tasas de supervivencia similares a las de la coartación aórtica torácica típica⁷. Por ello suele requerir su corrección en algún momento de su evolución, generalmente cuando la hipertensión se hace de difícil control o se asocia a otro tipo de sintomatología, como claudicación.

El abordaje terapéutico de esta patología es actualmente muy controvertido. Existen referencias que apoyan el tratamiento endovascular de las coartaciones abdominales⁸, pero aunque existan resultados satisfactorios que lo apoyen, lo cierto es que la complicada anatomía que a veces presenta esta enfermedad, así como las limitaciones descritas en la literatura con relación al fracaso terapéutico por esta vía⁹, el riesgo de restenosis, rotura o disecciones aórticas iatrogénicas⁸⁻¹⁰, hacen de esta patología una entidad con un abordaje terapéutico quirúrgico evidente.

Las opciones quirúrgicas para la corrección de una coartación aórtica abdominal incluyen la realización de aortoplastias con parche, derivaciones, o la interposición de injertos. En líneas generales la elección de la técnica quirúrgica más apropiada está en función de la edad del paciente, el tipo de lesión y la existencia o no de afectación de ramas esplélicas o renales, sin que existan en la literatura datos que demuestren mejores resultados de alguno de estos tres abordajes en la coartación de aorta abdominal. En un estudio reciente³ que evalúa los resultados de la corrección quirúrgica en 53 pacientes mediante estas tres opciones terapéuticas, se observó la ausencia de mortalidad precoz o complicaciones perioperatorias, con una baja tasa de reintervención temprana, así como unos excelentes resultados a largo plazo, con ausencia de obstrucciones de los injertos o

restenosis y con un alto porcentaje de mejoría o remisión de la sintomatología. Además, la corrección se puede realizar en uno o varios actos quirúrgicos, sin que esto influya en el resultado a corto o largo plazo.

Por último, debido a que a menudo la coartación aórtica abdominal es una manifestación de una enfermedad sistémica, que puede cursar con nuevas afectaciones de otros segmentos arteriales, y a la posibilidad de restenosis o complicaciones de su tratamiento; se recomienda un seguimiento de por vida, con controles sucesivos por técnicas de imagen.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Connolly JE, Wilson SE, Lawrence PL, Fujitani RM. Middle aortic syndrome: distal thoracic and abdominal coarctation, a disorder with multiple etiologies. *J Am Coll Surg.* 2002;194(6):774-81.
2. Bergamini TM, Bernard JD, Mayroudis C, Backer CL, Muster AJ, Richardson JD. Coarctation of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg.* 1995;9:352-6.
3. Stanley JC, Criado E, Eliason JL, Upchurch GR, Berguer R, Rec-tenwald JE. Abdominal aortic coarctation: surgical treatment of 53 patients with a thoracoabdominal bypass, patch aortoplasty, or interposition aorto-aortic graft. *J Vasc Surg.* 2008;48:1073-82.
4. Calhoun TR, Thumwood RG, Tennyson KB, Wright RM, Kitten CM, Windham PA. Coarctation of the abdominal aorta. *Texas Heart Inst J.* 1983;10:269-73.
5. Panayiotopoulos YP, Tyrrell MR, Koffman G, Reidy JF, Haycock JB, Taylor PR. Mid-aortic syndrome presenting in childhood. *Br J Surg.* 1996;83:235-40.
6. Yuksel S, Elmali M, Durna K, Nurol SM. An interesting case of infrarenal aortic coarctation without any complication. *Int J Cardiol.* 2008;128:e3-e5.
7. Mickley V, Fleiter T. Coarctations of descending and abdominal aorta: long-term results of surgical therapy. *J Vasc Surg.* 1998; 28:206-14.
8. Sharma S, Bahl VK, Saxena A, Kothari SS, Talwar KK, Rajani M. Stenosis in the aorta caused by nonspecific aortitis: results of treatment by percutaneous stent placement. *Clin Radiol.* 1999; 54:46-50.
9. Trimarchi S, Tolva VS, Grassi V, Frigiola A, Carminati M, Rampol-di V. Descending thoracic and abdominal aortic coarctation in the young: surgical treatment after percutaneous approaches failure. *J Vasc Surg.* 2008;47:865-7.
10. Fava MP, Foradori GB, García CB, Cruz FO, Aguilar JG, Kramer AS, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with Takayasu's arteritis: five-years experience. *J Vasc Inter Radiol.* 1993;4:649-52.



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS

Embolización cerebral durante *stenting* carotídeo transcervical con inversión de flujo: estudio con resonancia magnética de difusión

Faraglia V, Palombo G, Stella N, Rizzo L, Taurino M, Bozzao A. Cerebral embolization during transcervical carotid stenting with flow reversal: a diffusion-weighted magnetic resonance study. *Ann Vasc Surg.* 2009;23:429-35.

El *stent* de arteria carótida (SAC) protegida con filtro y abordaje transfemoral ha irrumpido como alternativa válida de la cirugía convencional carotídea. Para resolver los inconvenientes del abordaje femoral de la SAC y reducir la carga embólica, algunos investigadores han propuesto un abordaje cervical con inversión del flujo de la arteria carótida interna (ACI).

Describimos el resultado clínico y las tasas de embolización intraoperatoria, evaluadas mediante resonancia magnética ponderada en difusión (RMPD), en una serie de pacientes de alto riesgo para abordaje femoral que se sometieron a SAC transcervical con flujo inverso en la ACI. Desde septiembre de 2004 a julio de 2007 se seleccionó una serie de 48 pacientes para SAC transcervical con inversión de flujo. Las indicaciones utilizadas para esta técnica fueron edad ≥ 80 años, tortuosidad acusada o calcificación extensa del arco aórtico o vasos supraaórticos, arteriopatía oclusiva aortoiliaca grave, gran aneurisma aórtico abdominal y prótesis aortobifemorales. Durante el procedimiento no se usaron maniobras adyuvantes, como oclusión con balón de la arteria carótida externa. De los 48 pacientes, 43 se sometieron a RMPD cerebral preoperatoria y postoperatoria. La tasa de mortalidad/ictus de la serie fue del 2,1% (un episodio isquémico transitorio, un ictus menor y ninguna muerte). Ninguno de los procedimientos dio lugar a disecciones carotídeas o complicaciones en el lugar de abordaje. Entre los 43 pacientes sometidos a RMPD, se identificaron 16 nuevas lesiones isquémicas en 6 (13,9%), 4 (9,3%) de las cuales permanecieron asintomáticas. Todas las lesiones isquémicas eran homolaterales a la arteria carótida tratada. En pacientes en riesgo alto para abordaje transfemoral, la implantación transcervical de un *stent* en la carótida con inversión de flujo consigue buenos resultados técnicos y clí-

nicos y parece capaz de reducir la incidencia de lesiones isquémicas en la RMPD postoperatoria, descritas previamente para la SAC transfemoral protegida con filtro.

Comentario

El tratamiento endovascular de la arteria carótida (SAC) está emergiendo como una alternativa terapéutica de la tromboendarterectomía carotídea (TEA), aunque actualmente sólo se aplica a pacientes de alto riesgo para la misma.

La embolización es inherente al procedimiento del SAC, como así lo indica la información proporcionada por diferentes exploraciones complementarias neurológicas, como el doppler transcraneal y la resonancia magnética cerebral, siendo ésta su principal limitación. Así, estudios recientes demuestran una tasa del 22,7% de defectos de perfusión cerebral después del SAC estudiado mediante resonancia magnética con difusión ponderada (RMDP). Esta técnica, aplicada en este estudio, es capaz de captar áreas isquémicas tan pequeñas como 0,01 ml, y así definir nuevas lesiones isquémicas entre el 20-40% de los pacientes y, aunque la mayoría de estas lesiones son silentes, se desconoce su relación con una posible disfunción cognitiva. La RMDP es la técnica con mayor sensibilidad y exactitud en el diagnóstico de la isquemia cerebral.

Aunque varios estudios han demostrado que el SAC transcervical con inversión de flujo es una técnica de revascularización factible y segura en pacientes de riesgo, se necesita más información objetiva para demostrar que la inversión de flujo carotídeo proporciona una efectiva protección cerebral. En este sentido, este trabajo evalúa los resultados clínicos y la tasa de embolización en pacientes de alto riesgo para acceso femoral que son sometidos a revascularización carotídea utilizando SAC transcervical con inversión de flujo. Para evitar las complicaciones neurológicas mayores después del SAC, se aplican dispositivos de protección cerebral. De los diferentes sistemas de protección cerebral, aquellos dispositivos que atraviesan la placa aterosclerótica carotídea (como filtros o balones de oclusión distal) tienen riesgo de producir la disrupción de la placa y generar material embolígeno causante de lesión cerebral. Además, los filtros cerebrales tienen otros inconvenientes: pueden necesitar predilatación, a veces requieren reposicionamiento, se han descrito problemas en la recuperación del sistema y pueden inducir espasmo y lesión intimal.

Con el sistema de inversión de flujo se pueden recuperar partículas de todos los tamaños, ofreciendo protección cerebral mientras se atraviesa la lesión, superando, de esta forma, la mayoría de los problemas encontrados con el empleo del balón y los filtros. El SAC transcervical presenta una aceptable incidencia de complicaciones clínicas y una baja incidencia de lesiones isquémicas. A pesar de ser más invasivo que el abordaje femoral y difícil de aplicar en pacientes que no toleran bien los clampajes, puede ser una alternativa válida al SAC transfemoral, especialmente en pacientes en los cuales el acceso endovascular al eje carotídeo es considerado demasiado difícil o peligroso.

En el estudio se demuestra que el SAC transcervical con inversión de flujo carotídeo presenta una baja tasa de complicaciones locales y neurológicas ya que elimina los riesgos de embolización generados al atravesar el arco aórtico, siendo más eficiente que los sistemas de protección distal en cuanto a la reducción de microembolismos; por ello, la combinación de ambas técnicas puede ofrecer un mejor sistema de protección cerebral.

L. del Río-Solá

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico
Universitario de Valladolid. Valladolid. España.
mlriosol@yahoo.es

Restenosis después de la angioplastia-*stent* de la arteria renal: incidencia y factores de riesgo

Corriere MA, Edwards MS, Pearce JD, Andrews JS, Geary RL, Hansen KJ. Restenosis after renal artery angioplasty and stenting: incidence and risk factors. *J Vasc Surg.* 2009;50:813-9.

Introducción. El tratamiento de la estenosis de la arteria renal (RAS) con angioplastia percutánea primaria y *stent* de la arteria renal (RA-PTAS) está asociado a bajo riesgo de complicaciones mayores y muerte periprocedimiento; sin embargo, la restenosis puede desarrollarse en algunos pacientes, los cuales serán subsidiarios de intervenciones adicionales. Estudiamos la incidencia de restenosis después de RA-PTAS y su asociación con factores clínicos.

Métodos. Pacientes consecutivos sometidos a RA-PTAS por RAS aterosclerótica hemodinámicamente significativa asociada a hipertensión arterial o nefropatía isquémica, entre octubre de 2003 y septiembre de 2007. La restenosis fue definida utilizando eco-doppler (DUS) como la existencia de una velocidad pico sistólica (PSV) en la arteria renal postintervención > 180 cm/s. La incidencia y la distribución temporal de la restenosis fueron analizadas mediante un análisis de supervivencia. La asociación entre los factores clínicos y la estenosis recurrente se realizó utilizando una regresión de riesgos proporcionales.

Resultados. La RA-PTAS fue realizada en 112 riñones con RAS aterosclerótica durante el periodo de estudio. La imagen eco-doppler inicial después del procedimiento confirmó una PSV < 180 cm/s en 101 riñones, lo cual constituyó la base de este análisis. El periodo estimado libre de restenosis fue del 50% a los 12 meses y del 40% a los 18 meses. El riesgo de restenosis disminuyó con la asociación del empleo de estatinas durante el periodo preoperatorio (índice de riesgo [HR] 0,35; intervalo de confianza [IC] al 95% 0,16-0,74; $p = 0,006$) y un incremento de la presión arterial diastólica preoperatoria (HR 0,70 por cada 10 mmHg de incremento en el preoperatorio; IC 95% 0,49-0,99; $p = 0,049$). No se relacionaron otros factores con la restenosis.

Conclusión. La restenosis sucede en un número importante de pacientes tratados con RA-PTAS. El tratamiento preoperatorio con estatinas y el incremento de la presión arterial diastólica están asociados con una reducción del riesgo de restenosis. En ausencia de contraindicaciones, las estatinas deben ser consideradas como tratamiento habitual para pacientes con estenosis de la arteria renal aterosclerótica.

Comentario

El tratamiento endovascular de la estenosis sintomática de la arteria renal (ARAS) es beneficioso en pacientes seleccionados, aunque la elevada incidencia de restenosis que acontecen después de la angioplastia con balón o del *stent* primario de la arteria renal sigue siendo una considerable desventaja, con tasas que alcanzan entre el 15-20% a los 5 años.

La restenosis, con frecuencia, suele desarrollarse precozmente después del tratamiento endovascular de la arteria renal y en el 80% de los pacientes se asocia a un empeoramiento clínico, tanto con hipertensión arterial como con disminución de la fracción de filtración glomerular.

Este trabajo analiza retrospectivamente la incidencia y los factores de riesgo asociados a una patología cada vez más frecuente en nuestra práctica diaria y cuyo tratamiento y resultados siguen estando mal definidos. El estudio no establece claramente la incidencia de la restenosis de la arteria renal, pero sí el tiempo libre de restenosis, que fue del 50% a los 12 meses y del 40% a los 18 meses, lo cual indica una elevada incidencia y un desarrollo precoz después del tratamiento primario sobre la arteria renal.

El seguimiento se realizó mediante eco-doppler arterial, el cual permite el diagnóstico y el seguimiento de la estenosis de la arteria renal, aunque la existencia de un *stent* metálico modifica su *compliance*, lo cual incrementa la velocidad del flujo sanguíneo influyendo en las medidas registradas por el mismo. No existe consenso sobre cuál es el mejor criterio a aplicar para el diagnóstico de la restenosis y este debe ser individualizado en cada laboratorio. En el estudio se aplicó como criterio de restenosis una velocidad pico sistólica (PSV) > 180 cm/s, aunque quizá esta medida pueda subestimar la incidencia real de la restenosis anatómica. De hecho, otros autores aplican una PSV > 395 cm/s para diagnosticar estenosis > 70%.

Entre los factores de riesgo analizados, solo se encontró relación con el empleo de estatinas y la presión arterial diastólica, ambos como factores protectores frente a la restenosis, no descritos con anterioridad. Otros autores también han hallado relación con otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, el tabaquismo, antecedentes de arteriopatía periférica, un diámetro del *stent* < 5 mm, existencia de riñón único y el sexo femenino. También es conocido que es más probable la restenosis después de la angioplastia con balón que después del *stent* primario en la arteria renal. Este hecho puede deberse a que la biología de la restenosis intra-*stent* es diferente a la desarrollada después de la angioplastia con balón. En esta última se produce la formación de trombo, hiperplasia intimal y recuperación elástica de la arteria, a diferencia de la restenosis intra-*stent*, donde la recuperación elástica es eliminada.

El empleo de estatinas durante el preoperatorio ha demostrado una significativa reducción del riesgo de restenosis. Esta asociación no ha sido descrita anteriormente, aunque efectos similares han sido observados en las arterias coronarias. El mecanismo potencial por el cual las estatinas son capaces de reducir el riesgo de restenosis incluye sus efectos sobre el colesterol sérico y su acción sobre la composición y la morfología de la placa aterosclerótica, ya que reducen su contenido en colesterol e incrementan el tejido colágeno de la misma. La restenosis precoz desarrollada en la arteria renal parece ser generada por una hiperplasia intimal más que por una progresión de su proceso aterosclerótico. En este sentido, las estatinas *in vitro* son capaces de inhibir la proliferación y la migración de las células musculares lisas responsables de la hiperplasia intimal.

No se ha demostrado el efecto beneficioso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ni de los bloqueadores de los receptores de la angiotensina, aunque sean capaces de inhibir el proceso de hiperplasia intimal estimulado por el sistema renina-angiotensina.

El tratamiento de la restenosis de la arteria renal es un tema controvertido y en el momento actual no existe consenso sobre cuál es el mejor tratamiento. La colocación de un nuevo *stent* en la arteria renal lesionada mejora la permeabilidad cuando lo comparamos con una nueva angioplastia con balón, con un 58% de reducción de la restenosis intra-*stent* recurrente y sus resultados, en cuanto a permeabilidad, son equivalentes a la intervención primaria. Aun así es importante señalar que sólo es capaz de añadir un pequeño beneficio clínico, ya que la mayoría consigue tan sólo estabilizar su función renal (sólo mejoraron la misma un 6% de los casos) y la mitad de ellos describe una mejoría de la hipertensión arterial a largo plazo.

A la vista de estos resultados cabe plantearse si la reintervención es realmente efectiva al conseguir un pequeño beneficio clínico a pesar de un óptimo resultado arteriográfico.

La restenosis después del tratamiento endovascular de la estenosis de la arteria renal es frecuente y suele ir acompañada de manifestaciones clínicas. Considerando el efecto beneficioso de las estatinas al disminuir el riesgo de restenosis, su administración debería ser aplicada de forma rutinaria en los pacientes sometidos a tratamiento endovascular de la arteria renal.

L. del Río-Solá

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Clínico
Universitario de Valladolid. Valladolid. España.
mlriosol@yahoo.es



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



CARTAS AL DIRECTOR

Aniversarios y reflexiones en torno a la Sociedad y sus órganos de expresión

Anniversaries and reflections on the Society and its publications

Sr. Director:

En el editorial titulado “Aniversarios y reflexiones en torno a la Sociedad y sus órganos de expresión” (Angiología. 2009;61:241-4), cuando comentamos el discurso presidencial del primer Congreso Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (Madrid 1978), por error, atribuimos el referido discurso al presidente del comité organizador Dr. Vicente Paredero del Bosque, y no al entonces presidente de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, el Dr. José María Capdevilla Mirabet, como correspondía¹.

Deseo aclarar estos términos no sólo para ser justos con la historia, sino también para pedir disculpas por mi error a los referidos y apreciados maestros.

F.S. Lozano Sánchez
*Presidente de la Sociedad Española de Angiología
y Cirugía Vascular*
lozano@usal.es

Bibliografía

1. Capdevilla Mirabet JM. La cirugía vascular en España: crónica de 40 años. En: La Angiología y Cirugía Vascular a través de la historia. Benalmádena: Ed. C.D. Uriach; 1991. p. 63-85.



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



CARTAS AL DIRECTOR

El Dr. González Fajardo obtiene la acreditación de Profesor Titular de Universidad

Dr. González Fajardo obtains University Tenured Professor accreditation

En nuestro programa a la presidencia de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculat (SEACV) reconocíamos la existencia de un insuficiente número de angiólogos y cirujanos vasculares con perfil universitario. Por otro lado, entre las aspiraciones de algunos asociados de la SEACV está la docencia universitaria. Por ello, la SEACV está obligada a contribuir a que los profesores asociados, con el perfil de Angiología y Cirugía Vasculat, puedan obtener una acreditación de nivel superior por parte de la Agencia Nacional de Evaluación de la Calidad y Acreditación (ANECA).

El primer resultado positivo derivado de los seminarios sobre pruebas de habilitación, que volveremos a repetir, lo tenemos en la reciente acreditación como Profesor Titular de Universidad (área Cirugía; perfil Angiología y Cirugía Vasculat) del Dr. José Antonio González Fajardo (Valladolid), a quien desde estas líneas felicitamos, así como a su maestro, el Profesor Vaquero. Este logro es importante para el acreditado y su entorno, pero también para toda la Sociedad, a la que su acreditación enriquece. Deseamos que este triunfo se repita por otros miembros de la SEACV.

El Dr. González Fajardo se licenció en Medicina, con sobresaliente, por la Universidad de Málaga (1979-85). Realizó la especialidad de Angiología y Cirugía Vasculat en el Hospital Clínico de Valladolid (Dr. Mateo), donde posteriormente se incorpora como facultativo especialista; grado de Doctor (1990) con *apto cum laude*; *European Board of Surgery in Vascular Surgery* (1997).

Ha realizado estancias, entre las más significativas, en el Hospital de Bellvitge de Barcelona (Dr. Capdevila), el Servicio del Profesor Courbier (Marsella) y como *Research Fellow* en el Harper Hospital de Detroit (Dr. Berger).

Su interés investigador se ha centrado en la isquemia-reperusión, la isquemia medular, la insuficiencia venosa e inflamación y la enfermedad tromboembólica venosa. En reiteradas ocasiones ha publicado en revistas de impacto en relación con la especialidad y participado en sus principales foros. Ha publicado 47 artículos en revistas internacionales y 125 en nacionales, ha sido co-editor de un libro y 22 capítulos (4 internacionales), ha sido ponente en 21 reuniones internacionales y 41 nacionales y ha presentado 46 comunicaciones a congresos internacionales y 142 a nacionales.

En reconocimiento a su actividad ha participado en importantes comités: *Council European Society of Vascular*

Surgery, Board of Vascular Surgery, Vice-President en la *International Union of Angiology*, Tesorero de la SEACV y actualmente miembro de la *European Union of Medical Specialists*.

Desde 1994 ha estado dedicado a la docencia del pregrado y postgrado en calidad de Profesor Asociado (Universidad de Valladolid). Ha co-dirigido cuatro tesis doctorales, una de ellas con premio extraordinario. Actualmente el Servicio al que pertenece, y que dirige el Profesor Vaquero, es un referente de la especialidad en nuestro país, tanto a nivel científico como asistencial.

F.S. Lozano Sánchez
*Presidente de la Sociedad Española de Angiología
y Cirugía Vascular*
lozano@usal.es



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



ÍNDICE DE AUTORES VOLUMEN 61

- Abdelkader Abu-Sneimeh, A., 99, 355
 Aguirre-Larracochea, U., 63, 74, 119, 131
 Allegue-Allegue, N., 29, 159
 Alonso-Álvarez, M.I., 89, 285
 Alonso-Gómez, N., 77
 Alonso-Pérez, M., Supl.1 S19
 Álvarez-Fernández, L.J., 21
 Álvarez-Salgado, A., 21
 Álvarez-Uría Tejero, M.J., 213
 Arruabarrena-Oyarbide, A., 35
 Artigues-Sánchez de Rojas, I., 229
 Azghari, A., 271
- Ballesteros-Pomar, M., 219, 349
 Barba-Vélez, A., 63, 74, 95, 119, 131
 Barrio-Fernández, M. del. 89, 153, 285, 305, 359
 Baza-Meléndez, J., 49
 Bellmunt-Montoya, S., 29, 159
 Benito-Fernández, L. de, Supl.1 S75, Supl.1 S93
 Bensaïd, Y., 271
 Blanco-Cañibano, M^a. E., 83, 275
- Caballero, M.D., 185
 Caicedo-Valdés, D., 105
 Cairóls-Castellote, M.A., 1, 51
 Capdevila-Mirabet, J.M., 73, 107
 Carreño-Morrondo, J.A., 77
 Casasola-Chamorro, J., 219
 Castro-Madrado, J.A., 77
 Cenizo-Revuelta, N., 295
 Crespo, C., 51
 Cubillas-Martín, H., 105
 Cuesta-Gimeno, C., 99, 235, 355
- Díaz-Hernández, O., 315
 Doblas-Domínguez, M., 51
 Dolores-Aguilar, A. M^a, 325
- El Mesnaoui, A. (en representación del los investigadores del estudio Odisea), 185, 271
 Encisa de Sã, J.M., 147, 291
 Estallo-Laliena, L., 63, 74, 95, 119, 131
 Esteban-Salan, M., 119, 131
- Fernández, S., 185
 Fernández-Caballero, D., 181
 Fernández-Heredero, Á., 181
 Fernández-Morán, M.^a C., 219, 349
 Fernández-Rey, C., 213
 Fernández-Valenzuela, V., 51
 Fernández-Samos, R., 51, 89, 153, 205, 247, 285, 305, 359
 Fonseca-Légrand, J.L., 41
 Fontcuberta-García, J.M., Supl.1 S75
 Fuente-Sánchez, N., 119, 131
- Gainza, E., 35, 49
 Gallego-Ferreiroa, C., 147, 291
 Gallo-González, P., 235
 García-Fresnillo, B., 83, 275
 García-Gutiérrez, S., 119, 131
 García-Lizame, M.^a L., 315
 González-Fajardo, J.A., 259
 González-Fueyo, M.J., 89
 Guerra-Requena, M., 83, 275
 Gutierrez-Alonso, V. M., 295
 Gutiérrez-Julián, J.M., 77, 195
- Haro-Miralles, J., 129
 Herrero-Bernabé, M., 41
 Hípola-Ulecia, J.M., 41
- Iborra-Ortega, E., 51
- La Mura, R., 225
 Lekehal, B., 271
 Llana-Coto, J.M., 77
 López-Espada, C., 29, 159
 López-Vidaur, I., 35
 Lorenzo, M.A., 229
- Lozano, F., 241
 Lozano-Sánchez, F. S., 365
 Lozano-Vilardell, P., 47
- March-García, J.R., Supl.1 S75
 Marco-Luque, M., 51
 Marinel.lo-Roura, J., 365
 Márquez-Peláez, S., 133
 Martí-Mestre, F. X., Supl.1 S75
 Martín, A., 185
 Martín-Conejero, A., 279
 Martín-Pedrosa, M., 295
 Martínez-López, I., 279
 Martínez-Mira, C., 153, 305, 359
 Martínez-Pérez, M.J., 167
 Mengibar-Fuentes, L., 259
 Miralles-Hernández, M., 293
 Montull, E., 1
 Morata-Barrado, P.C., 13, 83, 275
 Moreno-Carriles, R. M^a, 325
 Mussenden-Osvaldo, E. 315
- Norese, M., 225
- Ortega-Martín, J. M., 305, 349
- Paes-De Lima, A., 225
 Pardo-Pardo, J., 29
 Paz, M. de, 225
 Peguero-Bringuez, Y. 315
 Peña-Cortés, R., 359
 Portugal-Porras, V., 63, 74
 Puras-Mallagray, E., Supl.1 S1
- Quintana-López, J.M., 119, 131
 Quintana-Rivera, A.M., 49
- Ramos, A., 225
 Ramos-Gallo, M.J., 21
 Redondo-López, S., 99, 355
 Reparaz-Asensio, L.M., 51
 Revilla-Calavia, Á., 259, 295
 Riambau-Alonso, V., 185
 Riambau-Alonso, V., Supl.1 S15
 Riera-De Cubas, L., 51, 181
 Riera-Vázquez, R., 29, 47, 159
- Río-Solá, M.L., 259
 Roche-Rebollo, E., 145
 Rodríguez, J.M., 51
 Rodríguez-Bustabad, M.T., 35
 Rodríguez-Olay, J., 77
 Ros-Díe, E., Supl.1 S11
 Rosendo-Carrera, A., 147
 Rubio, E., 185
 Rubio-Montaña, M., 99, 235, 355
 Ruiz-Aragón, J., 133
- Sáiz-Ayala, A., 213
 Salazar-Agorria, A., 63, 74
 Salmerón-Febres, L.M., 51
 Salvador-Calvo, R., 259
 Sánchez-Corral, J., 235
 Sancho, C., 229
 San-Norberto-García, E. 295
 Santamarta-Liébaná, E., 213
 Santana-Porbén, S., 315
 Santaolalla-García, V., 41
 Serrano-Hernando, F.J., 279
 Solanich-Valldaura, T., 29, 159
- Todolí-Faubell, J., 229
 Torreguitart-Mirada, N., 47
- Vallina-Vázquez, M.J., 21
 Vaquero-Lorenzo, F., 21
 Vaquero-Morillo, F., 183, 219, 245, 285, 305, 349
 Vaquero-Puerta, C., 51, 259, 295
 Vázquez-Medina, C., 265
 Vega-De Céniga, M., 29, 63, 74, 95, 119, 131, 159
 Vicente-Santiago, M., 21
 Vidal-Insúa, J.J., 105
 Vidal-Rey, J., 147, 291
 Vila-Coll, R., Supl.1 S75
 Villalba-Munera, V., 265
 Villegas, R., 133
 Viviens-Redondo, B., 119, 131
- Ysa-Figueras, A.Y., 35, 49
- Zanabili Al-Sibbai, A.A., 195
 Zarco-Castillo, J., 153