

## Carta abierta del director

---

Dr. Marc A. Cairols

Queridos amigos y colegas:

Han pasado casi dos años desde que nos hicimos cargo de la dirección de la revista *ANGIOLOGÍA*. El inicio de un nuevo período siempre es tiempo de reflexión y balance.

Los objetivos iniciales, si bien ambiciosos, eran alcanzables, y pienso sinceramente que estamos en el buen camino. Desgraciadamente, los pasos nos parecen lentos y, quizá, un poco cortos. Sin embargo, hemos conseguido mejoras sustanciales en diferentes aspectos de nuestra –insisto en lo de nuestra– revista.

Hay que destacar la mejora en la frecuencia de publicación; en el último semestre ha alcanzado prácticamente la normalidad; es decir, es puntual. Esto es, por otra parte, un elemento básico si queremos que nos incluyan en MEDLINE. Es importante disponer, por motivos logísticos, de una masa crítica de artículos *in the pipe line*, que nos permita trabajar de forma que podamos mejorar aspectos científicos, como las correcciones y las mejoras, si cabe, del texto original. Una cantidad suficiente de trabajos originales nos permitirá planificar los números, de

forma que la puntualidad y excelencia en el contenido sean la norma. El aumento del número de artículos y la rapidez en las respuestas de los autores (tras las sugerencias de los revisores) y de los propios revisores nos parecen aspectos importantes para conseguir estos objetivos.

Otro aspecto positivo es también el incremento del número de páginas y la mejora del apartado ‘Discusión’. Nuestro objetivo es una mayor penetración en el mercado nacional y, esperamos, latinoamericano, cuando su situación financiera nos lo permita.

Tengo la esperanza que todos apreciemos un poco más nuestra revista de lo que lo hacíamos con anterioridad. Quizá el formato más actual contribuya a ello. Del contenido nos tenemos que sentir todos orgullosos, porque es de todos. Este año hemos conseguido incorporar, como la mayoría de las revistas internacionales, los *proceedings* de nuestro congreso nacional, el año pasado en Madrid y este año en A Coruña.

No obstante, no todo son aspectos positivos. A la ya mencionada escasez de artículos hay que añadir que algunos ser-

Correspondencia:

Dr. Marc A. Cairols Caste-  
llote. Servei d'Angiologia i  
Cirurgia Vasculat i Endo-  
vascular. Ciutat Sanitària i  
Universitària de Bellvitge.  
Feixa Llarga, s/n. E-08907  
L'Hospitalet de Ll., Barce-  
lona. E.mail: mcairols@  
csub.scs.es  
© 2003, *ANGIOLOGÍA*

## Qué opinión tiene el colectivo médico sobre cómo han de hacerse los congresos de nuestra especialidad

---

M.R. Álvarez-López

Con motivo del Congreso Nacional de Angiología y Cirugía Vascular celebrado en Madrid en mayo de 2002, se organizó una mesa redonda con el tema 'Cómo debe plantearse en el futuro la reunión anual de la especialidad: estrategias sobre el diseño de la programación y contenidos científicos del congreso', en un intento de aproximación a posibles modificaciones de la estructura y el planteamiento actuales de nuestras reuniones científicas. En relación con ello, se llevó a cabo una encuesta nacional entre los miembros de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV), con el propósito de recoger la opinión general sobre este tema. Con un índice de participación del 41% y, curiosamente, una distribución absolutamente idéntica entre servicios docentes y no docentes, es obvio que no podemos extraer grandes conclusiones, pero sí, al menos, poner sobre la mesa una realidad no del todo analizada habitualmente, y plantearnos que pueden ser necesarios cambios para mejorar ciertas actividades de esta sociedad, en la que todos deberíamos sentirnos representados.

Los congresos actuales de la SEACV se organizan siguiendo una normativa aceptada hace años en asamblea. Son indudablemente correctos en forma y contenido; pero, ¿realmente responden a nuestras expectativas? Casi en un 70% de los casos la respuesta ha sido 'no', lo que posiblemente ya debería ser suficiente para obligarnos a reflexionar, máxime teniendo en cuenta que no se han apreciado diferencias en cuanto a este descontento ni por grupos de edad (mayores/ menores de 45 años) ni por tipos de servicio (docentes/no docentes).

¿Y por qué no nos satisfacen? El análisis es muy complejo y puede llevarnos a profundos debates acerca de asuntos muchísimo más trascendentes, como la escasez de especialistas, las tendencias terapéuticas actuales, la formación de residentes, la acreditación de servicios docentes o las dinámicas sociosanitarias específicas de cada territorio autonómico. Hay posturas que preconizan la excelencia a toda costa y que encuentran nuestros congresos carentes de contenido científico de alto nivel, mientras que, en el otro extremo,

*Vocal de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV).*

Correspondencia:  
 Dra. Rocío Álvarez López.  
 Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Carretera del Rosario, s/n. E-38010 Santa Cruz de Tenerife. Fax: +34 922 600 746. E-mail: angioten@comtf.es  
 © 2003, ANGIOLOGÍA

hay opiniones más a favor de la participación y aglutinación de todos los grupos, aunque ello pudiera comportar una ligera disminución de los niveles de calidad globales. Y aquí tendríamos que abrir un nuevo debate acerca de qué es lo que entendemos por calidad y cómo vamos a medirlo.

Si repasamos nuestras reuniones científicas, nos encontramos con una estructura casi minimalista: una mesa redonda y varias de comunicaciones libres en una misma sala, con una u otra agrupación temática y presentación oral o tipo póster. Y no hay más, excepto todos esos comentarios de pasillo o conversaciones informales en las que se escuchan frases como 'siempre están los mismos' o 'para una vez que mando algo no me lo han admitido', por una parte, y 'hay que mantener la calidad', 'no se puede admitir cualquier cosa' o 'tenemos que controlar que las cosas se hagan bien', por otra.

### De las mesas redondas

Según la estructura actual, en nuestros congresos se desarrolla una única mesa redonda, con un tema elegido por el Comité Científico entre los propuestos a viva voz en asamblea por los miembros de la sociedad.

¿Qué ocurre aquí? Primer problema: el tema. Siempre se proponen temas de vanguardia, pero puede haber cuestiones que nadie se atreva a plantear, quizá por algo tan absurdo como la vergüenza de decir las en público, o puede ocurrir que los temas propuestos no sean lo suficientemente interesantes para quien los vaya a elegir, aunque sí tengan un interés real para otra población de cirujanos vasculares. Si ana-

lizamos nuestra muestra, el 87% de las respuestas apoyaron la organización de mesas redondas y sesiones paralelas en las que se trataran asuntos no tan 'punteros', pero que se adaptaran más a la realidad de muchas unidades de ACV. A su vez, el 97% apoyó la organización específica de una mesa redonda sobre temas de investigación, técnicas en desarrollo de utilización no generalizada, etc., con lo que, de alguna forma, apreciamos que la mayoría está a favor de cosas que pueden parecer opuestas y que, probablemente, sólo podrían coexistir en un sistema de salas paralelas. No olvidemos que todos somos individuos independientes y que no a todos tienen que interesarnos las mismas cosas.

El siguiente problema son los participantes en las mesas. Una de las críticas más habituales durante los últimos años, aunque afortunadamente cada vez más infundada, es que siempre estaban los mismos en todas las mesas, independientemente de cuál fuera el tema a tratar. Aunque creo que esta situación ya no se mantiene, sí es cierto que se podría considerar que siguen siendo 'las fuerzas vivas', y el problema no es en absoluto quiénes sean las personas, sino la posibilidad de uniformidad de criterios y planteamientos. En este sentido, un 81% de los encuestados responde a favor de incluir en las mesas redondas un ponente que pueda aportar el punto de vista de las unidades 'más de batalla'.

### De las comunicaciones

Probablemente, las comunicaciones libres son el gran caballo de batalla de los congresos, principalmente en cuanto a su nú-

mero, ya que éste va a incidir en gran medida en la duración de los congresos, el número de salas, etc. Ello entronca directamente con uno de los aspectos fundamentales de toda reunión científica: las posibilidades de financiación, ya sean para la propia organización o con relación al patrocinio de los participantes.

Quizá uno de los comentarios que se escuchan más en el pasillo es que no se han admitido nuestras comunicaciones y sí otras, de forma totalmente aleatoria. De hecho, uno de los temas más debatidos desde tiempos inmemoriales ha sido la independencia de los distintos comités científicos; y sigue siéndolo, a pesar de haber publicado hace años las normas generales de valoración de los trabajos enviados a los congresos (*Angiología* 1998; 2: 65-8). Durante los últimos años la media de comunicaciones libres en los congresos de la SEACV ha sido de unas 40, lo que, durante un tiempo, quizá ha podido incluso ser un número elevado, teniendo en cuenta los servicios existentes y quién enviaba comunicaciones a los congresos. Con el paso del tiempo se han ido estableciendo ciertas formas de 'selección natural', derivadas de la problemática específica de muchas unidades de reciente formación. Actualmente, hay grupos que se sienten excluidos o, al menos, con muchas dificultades a la hora de hacer público su trabajo, y que relacionan esto con el número de comunicaciones que se admiten en los congresos. Por ejemplo, el 60% de los encuestados opinan que 50 comunicaciones por congreso son pocas, una respuesta mayoritaria entre los servicios no docentes y los profesionales de menos de 45 años, mientras que hay hasta un

12% que consideran que son demasiadas, claramente decantada esta opinión para el grupo de respuestas procedentes de los servicios docentes.

Aceptando que el número de comunicaciones siempre va a ser limitado, otra de las críticas habituales ha sido el sistema de cupos y primas, en vigor hasta el pasado congreso. La opinión más general de los encuestados ha sido la eliminación de todos estos elementos diferenciadores, de forma que no se sobrepuntúen los resúmenes por acompañarse del trabajo escrito y que no haya más limitaciones que la propia calidad de los mismos, con casi un 60% de las respuestas incluso en contra de 'abrir la mano' para que se admitan más comunicaciones, si ello va en detrimento del nivel general del congreso.

En este punto de la reflexión, parece que queremos mantener la mejor calidad posible pero, al mismo tiempo, aumentar el número de comunicaciones, quizá con la percepción simplista de que no se admiten comunicaciones que puedan tener suficiente calidad debido a la limitación del número. En este sentido, casi el 75% de las respuestas apoyan la propuesta de que en el libro de resúmenes se publicaran aquellas comunicaciones que se admitieron basándose en su calidad, pero que no pudieron leerse por limitaciones de la propia organización del congreso.

Otro de los problemas con las comunicaciones es la sensación de que se admiten más fácilmente las que tratan sobre ciertos temas o las que provienen de determinados servicios. Posiblemente la lectura correcta no sea ésta, sino que los otros grupos de cirujanos, simplemente, no envían comunicaciones. Intentar ex-

plicar el porqué de este punto es mucho más difícil. La impresión inicial es que la mayoría de las comunicaciones se originan en servicios o unidades docentes, lo cual no debería extrañarnos, por la propia figura de los residentes y porque, habitualmente, son servicios con plantillas más numerosas, en los que, sin duda, es más fácil entrar en lo que sería la rutina prosaica de la realización de trabajos. No olvidemos que entre tener una idea, diseñar un estudio y ver un trabajo plasmado en un papel no sólo tiene que transcurrir un tiempo, sino que, además, son precisas una serie de acciones básicas que alguien tiene que hacer (recogida de protocolos, introducción en bases de datos, análisis estadístico, recopilación iconográfica, revisión bibliográfica, etc.), y aunque estas actividades no son patrimonio únicamente de los servicios docentes, creo que muchos estaremos de acuerdo en que el esfuerzo puede resultar bastante mayor para las unidades con menos personal y gran sobrecarga asistencial. Asimismo, es de todos conocido el hecho de que muchos autores que firman un trabajo tras otro a lo largo de su residencia, en muchas ocasiones experimentan un desinterés súbito por estas cuestiones cuando se desvinculan de los servicios docentes o de los centros universitarios y pasan a desarrollar su actividad profesional en unidades pequeñas con gran presión asistencial. Así, hasta un 80% de los adjuntos de servicios no docentes enviaban habitualmente comunicaciones a los congresos de la SEACV mientras fueron residentes, pero sólo un 45% lo siguen haciendo; la falta de tiempo para hacer trabajos era la

razón argumentada en la casi totalidad de los casos. Si esto es muy serio, más preocupante resulta que esta misma población sí envía comunicaciones a otros congresos nacionales e internacionales, lo que sin duda muestra, aunque sea de forma indirecta, un cierto rechazo hacia nuestras reuniones científicas, en ocasiones justificado como resultado de la frustración que puede derivarse de la no aceptación reiterada de resúmenes de comunicaciones. Una solución fácil a este problema sería establecer algún tipo de cupo para los servicios no docentes, lo que desestiman más de un 65% de las respuestas; al igual que se rechaza en el mismo porcentaje la posibilidad de establecer premios o becas a las que sólo pudieran optar estas unidades. Por otra parte, un 80% sí aceptaría una sesión únicamente de casos clínicos en la que, *a priori*, todos los servicios estarían en igualdad de condiciones para aportar su experiencia.

Al igual que en cualquier otro tema, todas las opiniones son válidas y la verdad absoluta no existe, pero no es menos cierto que la diversidad siempre enriquece, y es posible que éste sea el momento de afrontar el reto que puede suponer la organización de reuniones científicas en las que se incluyan alternativas múltiples que puedan dar respuesta a los intereses de los muy distintos grupos que conforman nuestra sociedad. Será responsabilidad de ésta y de futuras directivas impulsar cuantas acciones puedan iniciarse en este sentido, aspirando siempre a mejorar los niveles de calidad en todos los aspectos de nuestra actividad profesional y científica, tanto individual como colectiva.

## Estudio ultraestructural del comportamiento de xenoinjertos vasculares sometidos a dietas hiperlipídicas

M.J. Vallina-Vázquez, F.J. Mateos-Otero, M.V. Diago,  
V.M. Gutiérrez-Alonso, C. Vaquero-Puerta

### ULTRASTRUCTURAL STUDY ABOUT THE EFFECT OF THE HIPERLIPIDIC DIETS ON CRIOPRESERVED VASCULAR XENOGRAFTS

**Summary.** *One proceeds to the ultrastructural analysis of the wall of the native aorta and the criopreserved xenografts, implanted in Wistar-Lewis rats submitted to atherogenic diets. For this, different groups of study are established, in equal number and with a distribution of the individuals at random. It is a question of determining if the injuries induced by the hiperlipidic nourishment are identical in both types of arterial vessels or if they present significant differences. Once the period of investigation is finished, the obtained results suggest that the heterologous grafts are more sensitive to the pathogenic action of the diets rich in fats. The application of the electronic microscopy, both of transmission and of sweep, has allowed to value the behaviour of the implants in a suitable form. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 7-20]*

**Key words.** *Atherogenic. Bioprosthesis. Hiperlipidic diets. Microscopy electron. Transplantation heterologous. Xenografts.*

### Introducción

En las últimas décadas, dado el desarrollo de la medicina, más específicamente de la cirugía y, en concreto, de la cirugía vascular, se han incrementado las posibilidades de poder paliar los efectos derivados de la patología arterial periférica, tanto en las lesiones oclusivas como en las aneurismáticas [1]. El tratamiento quirúrgico se basa en el concepto de que la aterosclerosis es un proceso sistémico, pero con una afectación local o regional y con una localización segmentaria dentro del sistema vascular arterial. En la mayo-

ría de los casos existen segmentos arteriales proximales y distales a la lesión suficientemente permeables y libres de afectación ateromatosa que permiten la realización de una derivación o *bypass*, en el que un segmento arterial sirve como dador y otro como receptor [2].

Es evidente que aún no se ha encontrado el sustituto arterial ideal para la realización de estas derivaciones. Los productos plásticos, de amplio uso y muy perfeccionados desde el punto de vista del desarrollo de los materiales, son de elección en la reparación de los segmentos arteriales de gran calibre y alto flujo,

Unidad de Investigación Angiológica. Departamento de Cirugía Experimental. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid, España.

Correspondencia:  
Dr. Manuel Javier Vallina Vázquez. Co rín Tellado, 8, 5.º B. E-33204 Gijón. E-mail: mjvallina@terra.es

Este trabajo de investigación ha recibido una ayuda para el desarrollo de proyectos de investigación por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) Nº Exp. 00/0104.

© 2003, ANGIOLOGÍA

como el sector aortoiliaco, donde ofrecen unos buenos resultados. En sectores más distales, los resultados son peores, tanto por las características del injerto como por las condiciones hemodinámicas del sector arterial donde se actúa quirúrgicamente [3].

La utilización de material biológico está indicada preferentemente en sectores como el femoropoplíteo, o en operaciones derivativas venosas [4]. Presenta, como limitaciones, el problema del escaso calibre ocasional del injerto y, fundamentalmente, su escasa disponibilidad, al no ser posible su obtención del paciente receptor si se ha extraído previamente para otros usos, como en el caso de la vena safena y la cirugía coronaria, o si está afectado por ciertos tipos de patología, como la enfermedad varicosa o tromboembólica [5].

El banco de vasos fue una idea que tuvo vigencia hace unas décadas, pero que fracasó, posiblemente, por lo inadecuado del método de preservación o por no contemplar de factores fisiopatológicos del material conservado [6]. En el momento actual, con el progreso de las técnicas y métodos criogénicos y el mayor conocimiento de la evolución de los materiales biológicos homólogos 'en caliente', se ha retomado la idea de emplear materiales conservados de este tipo, obtenidos al mismo tiempo que los órganos para trasplante. Las bases conceptuales de esta línea de actuación están en la certeza de que el mejor sustitutivo de un órgano o tejido es otro con idénticas características pero sano [7].

La finalidad del presente estudio es valorar el comportamiento biológico de

sustitutivos vasculares de material heterólogo crioconservado, es decir, procedente de otras especies animales, como alternativa en la sustitución vascular. En un futuro, cada vez más cercano, es posible que se llegue a emplear el citado material heterólogo para la sustitución de los vasos dañados por la aterosclerosis, o incorporados a los injertos en los trasplantes de órganos. Sin embargo, resta por resolver la incógnita sobre la reacción de los citados vasos frente a los factores de riesgo típicos de la especie humana.

El objetivo principal de este trabajo es valorar experimentalmente los efectos que tiene un factor de riesgo aterogénico –una dieta hiperlipídica– sobre el desarrollo de lesiones en la pared arterial y en los sustitutos arteriales previamente implantados. El fin es saber si el material injertado resistirá los efectos de este factor nosológico de la misma forma que los vasos autólogos o si, por el contrario, se van a desencadenar fenómenos metabólicos *in situ*, con una mayor incidencia de patología local en el vaso trasplantado.

La aplicación de los resultados del estudio en el área de la salud puede ser muy relevante si podemos llegar a ofrecer un sustitutivo vascular biológico con altas tasas de permeabilidad, exento de complicaciones tardías y de un coste posiblemente inferior. Se estaría recuperando la antigua idea de emplear injertos vasculares procedentes de otras especies animales, pero con nuevos tratamientos técnicos desde el punto de vista metodológico y de preservación, como es el tratamiento con crioconservación.

## Material y método

Para realizar este trabajo de investigación se utilizó la rata *Rattus norvegicus albinus* como material biológico receptor. Se emplearon 72 ratas macho de la raza Wistar-Lewis, cuyo peso al inicio del experimento estaba comprendido entre los 275 y los 300 g. En el diseño experimental los animales se repartieron al azar en seis grupos, uno de ellos control. Se reemplazaron los animales que fallecían durante el estudio, para obtener un número de 12 y conseguir que todos los grupos fueran homogéneos. Se estabularon los animales a lo largo de todo el proceso en jaulas metabólicas –un animal en cada jaula– y se mantuvo la temperatura dentro del animalario entre 22 y 24 °C, con una humedad relativa del aire del 45-55% y ciclos de luz-oscuridad de 12 horas cada uno. Se procedió a realizar una limpieza semanal de las citadas jaulas. El trabajo se desarrolló siguiendo las directrices del Consejo de Europa y de la Legislación Española para la utilización de animales de laboratorio para fines científicos.

### Protocolo experimental

Los grupos de estudio, cada uno de ellos con 12 ratas, son los siguientes:

- *Grupo I*: implantación de un injerto aórtico criopreservado a –30 °C.
- *Grupo II*: implantación de un injerto aórtico criopreservado a –196 °C.
- *Grupo III*: injerto criopreservado a –30 °C y dieta aterogénica.
- *Grupo IV*: injerto criopreservado a –196 °C y dieta aterogénica.
- *Grupo V*: aterogénico.
- *Grupo VI*: control.

## Técnica quirúrgica

### *Extracción de los injertos*

El animal donante elegido fue el hámster. Para la anestesia se empleó el clorhidrato de ketamina en dosis de 60 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal. Se rasuró la parte ventral del tórax y el abdomen y se realizó el abordaje del vaso por toracoparotomía, con una incisión en el quinto espacio intercostal y de la línea media en el abdomen. Se disecó la aorta toracoabdominal desde su nacimiento hasta su porción más caudal, y se procedió a la preparación del vaso con la ligadura de las ramas colaterales. Tras la sección proximal y distal de la aorta y sus ramas colaterales, se extrajo un segmento vascular de unos 10 cm de longitud. La luz de la aorta se lavó profundamente una solución de Krebs-Ringer lactato, mediante la utilización de un catéter de teflón n.º 16. A continuación se incluyó la preparación en el método de criopreservación, utilizando como crioprotector el dimetil sulfóxido.

En el caso de la conservación a –30 °C, se introdujo el segmento arterial extraído en un congelador de enfriamiento rápido y progresivo hasta alcanzar la citada temperatura. Para la criopreservación a –196 °C, se colocó el injerto en un contenedor, que se introdujo en nitrógeno líquido durante 20 segundos. Posteriormente se mantuvo en un congelador a –196 °C.

Los injertos permanecieron conservados en este medio 15 días, y se descongelaron de forma lenta y progresiva para su implantación.

### *Implantación de los injertos*

El animal receptor –la rata– se anestesió de igual modo que el donante, usando clorhi-



drato de ketamina en dosis de 60 mg/kg de peso corporal y manteniendo la respiración espontánea. Se rasuró el animal, fijándolo en decúbito supino sobre una mesa operatoria para pequeños animales. La apertura de la cavidad abdominal se realizó mediante una incisión xifopubiana y con métodos de cirugía limpia. Tras rechazar y humedecer el paquete intestinal, se disecó la aorta abdominal infrarrenal y se separó de la vena cava a lo largo de un trayecto de 2 cm. Una vez que se aseguró la oclusión temporal de un segmento del vaso con la colocación de un *clamp* aproximador de Acland, y previa sección de la aorta de la rata, se implantó un segmento de injerto aórtico criopreservado de hármster de 1 cm de longitud y se practicaron las anastomosis en término-terminal con una sutura entrecortada de seis puntos de nylon 8/0 en ambos extremos. Se constató la permeabilidad del injerto y se cerró la laparotomía en dos planos, uno profundo con una sutura continua de ácido poliglicólico de 4/0, y la piel en sutura discontinua. El animal se mantuvo en una caja de recuperación postoperatoria hasta comprobar su completo despertar; posteriormente, se trasladó a las jaulas de alojamiento.

### **Pautas alimenticias**

Los tiempos de experimentación y pautas alimenticias se realizaron de la siguiente forma:

1. *Grupo control*: el tiempo de estudio fue de 30 días. Se les suministró agua y dieta sólida de mantenimiento (Panlab<sup>®</sup>, A04) *ad libitum*.
2. *Grupo aterogénico*: el tiempo de experimentación fue el mismo. Se les suministró agua y un pienso aterogénico *ad*

*libitum*. El pienso se prepara según el protocolo de Viver y Huguet modificado, con las siguientes mezclas:

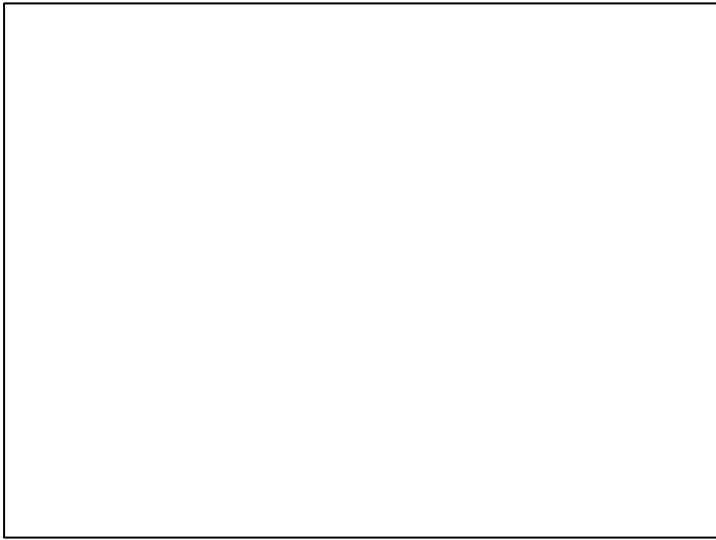
- Colesterol: 25,5 g.
- Tiouracilo: 1,5 g.
- Ac. cólico: 10,0 g.
- Mantequilla: 200,0 g.
- Vitamina D: 5,0 mg.
- Agua destilada para mezclar.
- Polvo del pienso, que se mezcla con el resto de los componentes, para dar consistencia y forma cilíndrica a este alimento—similar al de la casa distribuidora—, en proporción de unos 200 g por kilo de mezcla.

Una vez finalizado el tiempo de experimentación, se realizó el pesaje de los animales en la misma balanza de precisión que se utilizó al comienzo del estudio, para valorar el incremento o disminución del peso según los grupos. Se practicó asimismo una exploración externa *de visu*, buscando identificar las alteraciones que se produjeron en el pelaje, etc. En este momento se aplicó el tratamiento programado para cada grupo, con la implantación de los diversos injertos en aquellos animales a los que les había correspondido recibir un sustitutivo vascular de uno u otro tipo.

### **Evaluación de los animales**

Se practicó una evaluación de los animales, la mitad de cada grupo al mes y la otra mitad a los tres meses, tras haberlos mantenido en cada caso con el mismo tipo de alimentación que habían recibido antes del inicio del tratamiento.

Se realizaron estudios ultraestructurales. Para ello se procesaron las muestras



**Figura 1.** Imagen ultraestructural de la capa íntima en el endotelio de un xenoinjerto criopreservado a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , donde se aprecia gran cantidad de tejido conectivo en la capa muscular ( $12.500\times$ ).

según un protocolo estándar y se observaron mediante el microscopio electrónico de transmisión y el de barrido.

## Resultados

### Microscopía electrónica de transmisión

La valoración mediante microscopía electrónica de transmisión con pocos aumentos nos ha permitido observar fundamentalmente la íntima, región intimal o parte más interna del injerto. Es de destacar la gran cantidad de tejido conectivo existente en todas las preparaciones observadas de los xenoinjertos vasculares. Los implantes han presentado al mes una región intimal cubierta de una lámina endotelial, con una disposición más o menos irregular y células haciendo protrusión en la luz del vaso. Estas células endoteliales han mostrado una membrana celular muy irregular, con múltiples entrantes y salientes y la

emisión de lo que podríamos denominar como pseudópodos. El núcleo ha ocupado prácticamente el 50% de la célula y, a semejanza de la misma, ha mostrado un contorno muy irregular. El contenido citoplasmático ha sido muy escaso, y los orgánulos difícilmente reconocibles en las preparaciones. La membrana basal ha perdido su disposición habitual, se ha mostrado muy irregular y ha desaparecido en muchas ocasiones; otro tanto podemos decir de la membrana limitante interna. En la capa media se han conservado las fibras musculares, con el núcleo en su interior; sin embargo, han ido infiltrando esta capa formaciones de tejido conjuntivo, que separaban entre sí las formaciones musculares (Fig. 1). En los animales de los grupos criopreservados a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  se han conservado mejor las estructuras parietales.

A los tres meses, los xenoinjertos, sobre todo los criopreservados a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , presentaron una pérdida endotelial en la capa más interna, cuyo tejido conectivo tomó contacto con el contenido hemático. Se observó una corrugación de dicha capa y aparecieron formaciones onduladas constituidas fundamentalmente por el tejido conectivo. Ocasionalmente irrumpían en esta región parte de las fibras musculares, haciendo desaparecer la membrana limitante interna. En algún caso se han visto estas fibras musculares muy cercanas a la luz del vaso (Fig. 2).

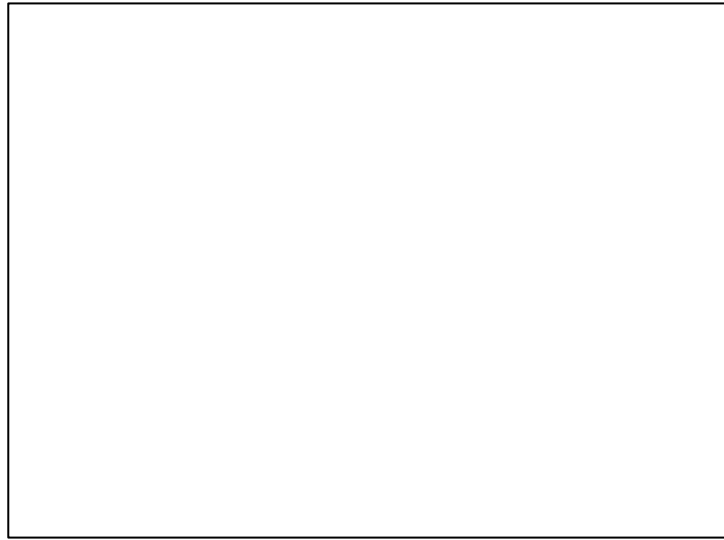
El grupo de injertos conservados a  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  y aterogénico, tratado con dieta hiperlipídica, es el que presenta las alteraciones más llamativas; son además muy uniformes tanto en la aorta abdominal como en el injerto, por lo que se describen conjuntamente.

Se ven acúmulos de lípidos en las células endoteliales y en la membrana basal, que además se encuentra engrosada y presenta calcio. Ha sido posible apreciar la fragmentación y las duplicaciones frecuentes de la lámina elástica interna, a través de las cuales se exponen a la luz arterial células musculares lisas muy modificadas, con acumulaciones de lípidos y presencia de calcio en su interior.

Sin embargo, los cambios más llamativos se manifiestan en la capa media, que aparece extraordinariamente desorganizada: hay una degeneración de las fibras musculares, acúmulos de lípidos intracelulares y extracelulares, aumento de fibras de colágeno y tejido conjuntivo, calcificación, metacromasia y zonas de necrosis, así como auténticas placas ateroscleróticas.

No hubo regresión en la evaluación a los tres meses de los cambios aterogénicos referidos al mes. Las alteraciones inflamatorias del injerto, tanto al mes como a los tres meses, han sido muy intensas, con la aparición de células de rechazo e infiltración linfocitaria, lesiones que se han sumado a las propiamente aterogénicas y que han mostrado un claro perfil de rechazo del injerto.

Con referencia a los injertos conservados a  $-196^{\circ}\text{C}$  y sometidos a dieta aterogénica, las células endoteliales, que se definen bien, presentan gran cantidad de digitaciones que se dirigen hacia la luz arterial, como en la aorta receptora. A diferencia de las arterias nativas, las células endoteliales del injerto no acumulan grandes gotas de lípidos, que tampoco se almacenan entre la célula endotelial y la membrana basal. Más bien parece que estos lípidos se localizan presumiblemente



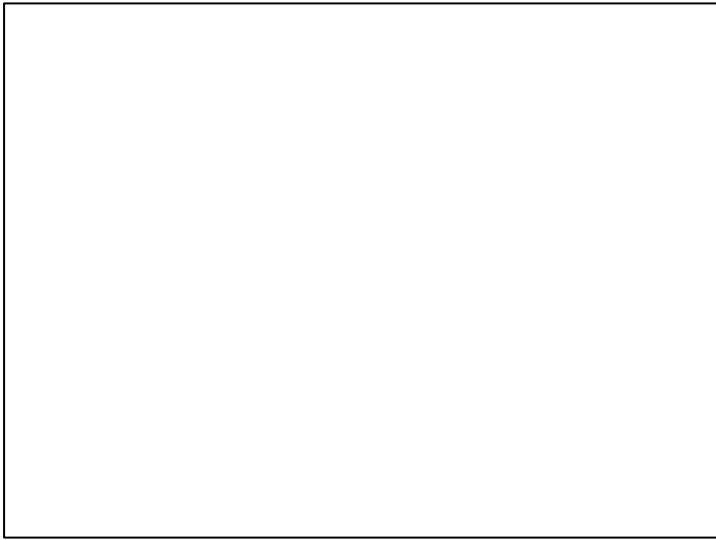
**Figura 2.** Imagen ultraestructural, a los tres meses de su implantación, de la pared de un xenoinjerto extraído de un animal que no ha recibido dieta aterogénica su implantación (12.500 $\times$ ).

te en forma de multitud de microvesículas, en el interior de las células del endotelio (Fig. 3).

Frente a lo que sucedía en la aorta, en el injerto ha sido frecuente encontrar células mononucleadas adheridas al endotelio, con unas partículas electrón-densas intermedias que no hemos podido identificar. Este tipo de partículas también se ha visto en otras ocasiones próximo al endotelio, pero sin que aparezcan en su proximidad células mononucleadas.

Asimismo se han observado en el injerto zonas de disrupción del endotelio, que coincidían en general con engrosamientos de la membrana basal, que adquiere un aspecto diferente al que presenta en la aorta –similar al del plasma–; muestra una estructura más definida, en la que pueden verse con nitidez las fibras elásticas.

Si bien se han podido apreciar ocasionalmente duplicaciones de la lámina elás-



**Figura 3.** Imagen de la pared vascular en la zona intimal, en la que se aprecian los acúmulos lipídicos en la parte endotelial en un grupo aterogénico (15.000×).

tica interna, la característica más importante es el engrosamiento manifiesto que se puede observar, ya que tiene un grosor doble que el de la elástica interna de la aorta receptora. En ningún caso se han observado roturas.

Pese a todo lo expuesto anteriormente, las alteraciones más llamativas se presentan en la capa media, donde, si bien existe un claro predominio de células musculares con enormes vacuolas en su interior, y relativamente bien organizadas, existe un aumento del tejido conjuntivo y de las fibras colágenas.

Es de destacar el predominio en el injerto de un cierto componente inflamatorio evaluado en los diferentes tipos de estudios.

A los tres meses se han mostrado más manifiestas las alteraciones del injerto; así, la íntima, bien definida, presenta un comportamiento intermedio entre las lesiones observadas al mes y las de la aorta

del grupo aterogénico a los tres meses, de manera que, junto a múltiples acúmulos de lípidos intracelulares, se añaden agrupaciones aisladas subendoteliales. La membrana basal se presenta muy engrosada y en la lámina elástica interna se observan agudas alteraciones. No aparece en numerosas zonas, en las que se ha sustituido por auténticos estallidos de la media sobre las células endoteliales, tanto de las fibras musculares como del tejido conjuntivo y las fibras de colágeno. Existe una importante desorganización de la capa media, con un predominio del tejido conjuntivo y las fibras de colágeno sobre las células musculares, que se encuentran muy modificadas, con calcificaciones y, ocasionalmente, grandes vacuolas de lípidos. Como ya se ha referido, se produce un aumento de tejido conjuntivo y, sobre todo, de fibras de colágeno, que se disponen formando numerosos haces de pequeño tamaño.

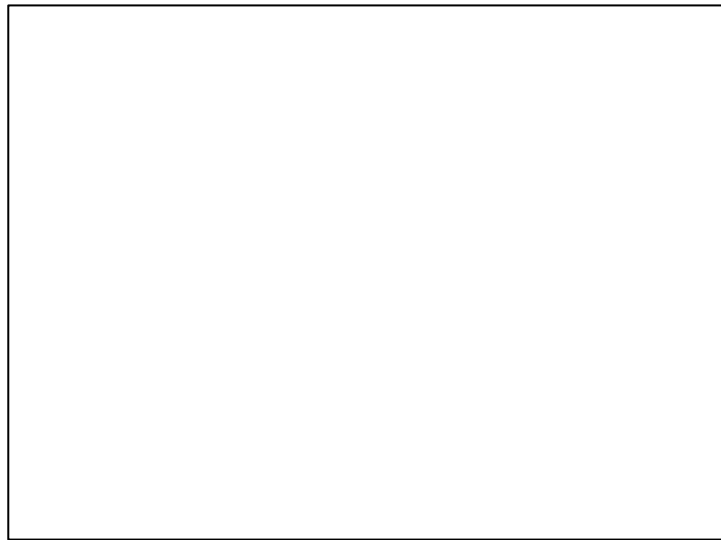
En la evaluación al mes del grupo aterogénico, las células endoteliales de la aorta abdominal, que se encuentran bien definidas, presentan numerosas digitaciones citoplásmicas hacia la luz arterial, en la que puede distinguirse el plasma con hematíes apilados, plaquetas aisladas y grandes gotas de lípidos. Estas digitaciones citoplásmicas tienen tamaños y formas muy diversos y se disponen predominantemente en la zona de la célula donde se encuentra el núcleo. Las células endoteliales, que se encuentran llenas de acúmulos de lípidos dispuestos en vacuolas, adoptan configuraciones dispares y parecen apoyarse directamente sobre la membrana basal, que aparece engrosada de forma irregular y con un aspecto muy

similar a como se distingue el plasma en la preparación. En ninguna de las fotografías estudiadas hemos podido observar células mononucleadas adheridas al endotelio. Sin embargo, se ha podido apreciar repetidamente que las gotas de grasa libres en el plasma tienden a situarse espontáneamente paralelas al endotelio, que se incorporan en éste y bajo el mismo, es decir, entre la célula endotelial y sobre la membrana basal, sin que medie ningún tipo celular en su transporte, sino por la apertura de las uniones entre las células endoteliales o por emisión de pseudópodos por parte de las mismas, que terminan englobando la gota de grasa y constituyendo una vesícula. Posteriormente eliminan por exocitosis la grasa, que se sitúa entre la célula endotelial y la elástica interna, sobre la membrana basal.

Ocasionalmente hemos podido observar una afectación de la elástica interna, en forma de roturas e invasión por tejido conectivo y digitaciones de fibras musculares que se dirigen hacia el endotelio. Ha sido frecuente comprobar, sin embargo, la duplicación de la membrana elástica interna, que viene a tener de forma constante un grosor medio de casi dos veces el de las aortas del grupo control.

En la media se produce una importante desestructuración; las fibras musculares adoptan morfologías aberrantes, se adelgazan y emiten múltiples digitaciones citoplásmicas. Además, se presenta un gran aumento de tejido conjuntivo y fibras de colágeno, que predominan sobre las fibras musculares en las fotografías estudiadas.

No se han distinguido modificaciones relevantes de la adventicia, y en las pre-

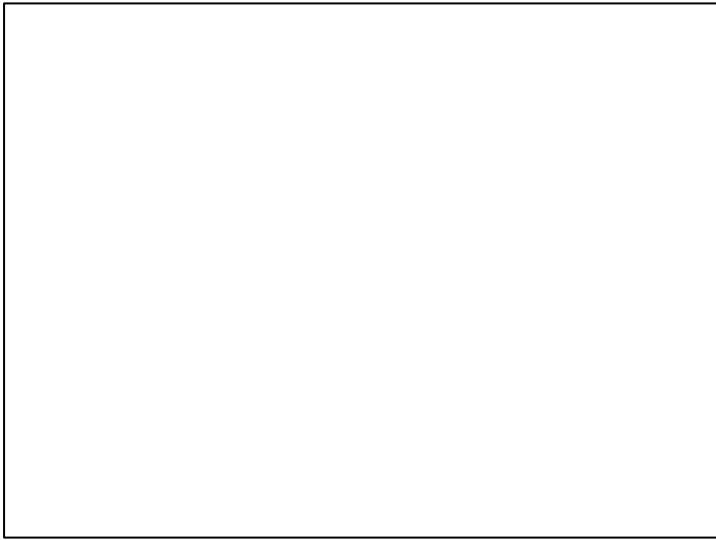


**Figura 4.** Imagen de microscopía electrónica de barrido de un xenoinjerto ( $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) al mes de su implantación, donde se aprecia la parte íntima del mismo en un grupo que no ha sufrido ningún proceso aterogénico (2.500 $\times$ ).

paraciones observadas a los tres meses han persistido en mayor o menor cuantía las alteraciones estructurales citadas.

Los hallazgos observados en el grupo control son uniformes en las diferentes muestras de la arteria aorta abdominal. Se distingue nítidamente la íntima, constituida por una sola capa de células endoteliales que aumentan de volumen en la zona correspondiente al núcleo, con una forma siempre alargada. Esta capa de células se encuentra separada de la membrana elástica interna por un espacio subendotelial muy fino que tiene un aspecto muy similar al del plasma, del que se encuentra separado por la íntima, constituido por tejido conectivo con múltiples microfibrillas.

La elástica interna se aprecia claramente en todas las preparaciones observadas, de color blanco y con un aspecto relativamente homogéneo. No se han encontrado habitualmente fenestraciones ni duplicaciones.



**Figura 5.** Imagen bajo microscopía electrónica de barrido de la cara intimal de un xenoinjerto (conservado a  $-30^{\circ}\text{C}$ ) a los tres meses de su implantación, donde ha desaparecido la cubierta endotelial (2.000  $\times$ ).

Por fuera de la lámina elástica interna se encuentra la capa media, constituida por fibras musculares lisas bien definidas en su núcleo y orgánulos, separadas entre sí por un escaso tejido conectivo que contiene múltiples microfibrillas y, frecuentemente, numerosos gránulos densos.

En la parte exterior de esta capa muscular se dispone la lámina elástica externa que, si bien se define con aceptable nitidez, no alcanza la de la elástica interna.

Finalmente se dispone la adventicia, constituida por tejido conectivo, fibras colágenas, células mononucleadas y ocasionalmente linfocitos. Inmersas en esta matriz, más o menos definida, se aprecian numerosas formaciones vasculares y nerviosas.

Esta uniformidad se ha mantenido al mes y a los tres meses en el estudio.

### **Microscopía electrónica de barrido**

La observación con esta técnica de las superficies internas de las prótesis e injer-

tos implantados nos ha permitido valorar fundamentalmente la cubierta endotelial, cuando ésta estaba presente, o, en su defecto, las formaciones situadas en estas zonas del vaso. Hemos podido evidenciar una gran cantidad de células hemáticas en la mayoría de los injertos evaluados al mes, generalmente leucocitos adheridos a esta zona. También ha sido frecuente observar formaciones de trombocitos, con presencia a menudo de pseudópodos. La cubierta endotelial de los xenoinjertos se ha mostrado más o menos conservada, pero con grandes superficies de descamación en muchas ocasiones (Fig. 4).

A los tres meses se ha podido captar en los xenoinjertos la presencia de un entramado conjuntivo en la superficie interna del vaso, que ha aparecido desprotegido de toda cubierta endotelial (Fig. 5). En el interior de esta red también se han podido observar células sanguíneas atrapadas. Sobre el tejido conjuntivo hemos visto gran cantidad de fibrina, más o menos organizada, y la disposición plaquetaria ocupando algunos vasos, a veces formando parte de microtrombos. Se ha podido apreciar una capa de células endoteliales de morfología bastante atípica, y generalmente unidas entre sí por pseudópodos sin lograr una cubierta de toda la superficie, en los xenoinjertos vasculares implantados en animales sometidos a dietas aterogénicas. La fibrina y las plaquetas suelen hacer acto de presencia y ocupar los espacios que dejan entre sí las células endoteliales. Asimismo, es frecuente observar otras células sanguíneas adheridas a la pared y formando conglomerados, como leucocitos o hematíes.

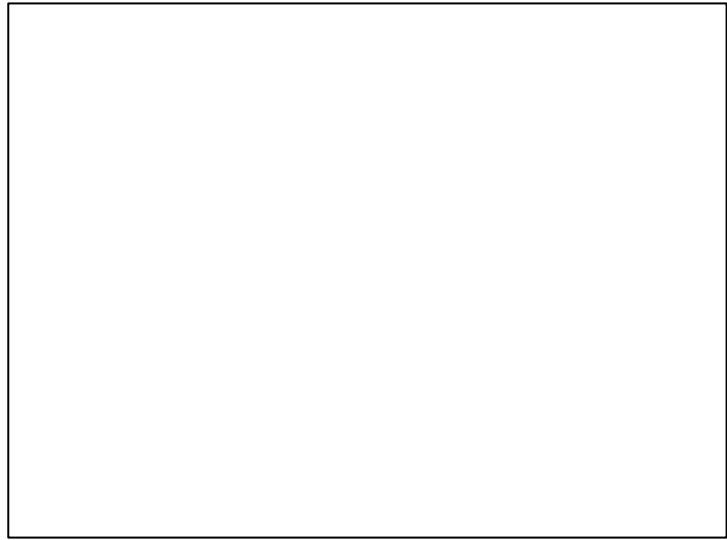
Las valoraciones con microscopía electrónica de barrido de las preparacio-

nes que procedían de xenoinjertos tratados a temperaturas de  $-30$  y  $-196$  °C mostraban imágenes muy semejantes.

Tampoco mostraron diferencias las imágenes de las preparaciones tomadas de los grupos a los que se implantó un xenoinjerto tratado a  $-30$  o  $-196$  °C, y posteriormente se sometió a dietas aterogénicas. Las alteraciones que se detectaron fueron muy similares: se observaron cambios morfológicos en la superficie interna intimal, con concreciones y desestructuraciones del endotelio, superponibles a los detectados con este mismo método de imagen en la aorta abdominal del grupo aterogénico (Fig. 6).

## Discusión

Hemos considerado idónea la utilización de la aorta en el modelo experimental por ser precisamente este sector uno de los más afectados, desde el punto de vista del proceso asistencial normal [8]. Sin embargo, hay que reconocer que no es de los más empleados según la literatura. Esto puede deberse, en primer lugar, a que existen otros sectores, como el carotídeo, de más fácil acceso y menor dificultad técnica, por lo que requieren una menor infraestructura investigadora [9]. Sin embargo, en nuestro caso, y una vez adecuado el modelo experimental, que previamente se ha aplicado en otros estudios, ha resultado de muy fácil acceso y cómodo aislamiento. Se ha escogido para el presente estudio la rata macho albina de laboratorio, pues es un animal ya utilizado previamente por otros autores en trabajos experimentales de características similares [10,11], por su coste reducido de obtención y manteni-



**Figura 6.** Imagen de la capa interna de la pared de un xenoinjerto ( $-196$  °C), parcialmente cubierto de células endoteliales, de un animal tratado con dieta aterogénica, al mes de su implantación (2.500 $\times$ ).

miento y porque requiere un sencillo alojamiento, manejo y toma de muestras biológicas [12]. Este animal alcanza el estado adulto en relativamente poco tiempo, pues la rata es una especie de vida corta (esto permite extender el tratamiento hasta abarcar una parte significativa de su vida) y muestra lesiones en todo equivalentes a las de los seres humanos. Es bien conocido que la incidencia de la enfermedad aterosclerosa es más alta en el hombre que en la mujer [13].

Si bien la rata se considerado generalmente como un animal muy resistente a la aterosclerosis, son muy numerosos los autores que han referido la aparición de lesiones en sus arterias completamente similares a las que aparecen en el ser humano, cuando se las somete a una dieta que contiene colesterol, un ácido biliar y un antitiroideo [14-16]. A los componentes de la dieta mencionados anteriormente se han asociado en este estudio dosis masi-

vas de vitamina D, pues ésta agrava el efecto aterotóxico de la hipercolesterolemia, tanto en la rata como en otros animales [17-19].

Desde el punto de vista macroscópico [20], nos han llamado la atención dos tipos de observaciones: el moteado difuso amarillento sobre la superficie rojiza del hígado que presentaban las ratas sometidas a dieta aterogénica, que sin duda ha tenido que ser observado también por otros autores, aunque no lo hemos encontrado descrito, y la ausencia de calcificación aparente de las arterias pertenecientes a las ratas de los grupos aterogénicos, pues los animales de ambos grupos también se trataron con dosis de vitamina D [21,22].

La utilización de la microscopía electrónica ha permitido valorar alteraciones ultraestructurales en los grupos estudiados, especialmente en los experimentales [17]. En lo que se refiere a la microscopía electrónica de transmisión, la investigación se ha centrado sobre todo en la íntima, más concretamente en el endotelio, puesto que es la capa que, a nuestro juicio, ofrece unos hallazgos más interesantes. Sin embargo, también se ha realizado, por sus interesantes aportaciones, la valoración del conjunto con bajos aumentos, con objeto de evidenciar cambios en la capa media y externa o adventicia. Con la microscopía electrónica de barrido se han obtenido imágenes muy llamativas de la cara interna o intimal, pues se visualizaban los procesos de neoendotelización sobre el estroma conjuntivo en las bioprótesis. Existe un hecho que ha llamado la atención en la primera observación de las preparaciones estudiadas: aparentemente, cada uno de

los vasos arteriales valorados –aorta autóloga e injerto– presentan peculiaridades lesionales características. No se observaron, por tanto, lesiones equivalentes, pese a que se localizaron en la misma rata, sometidas a la misma dieta (colesterol, ácido cólico, tiouracilo y vitamina D), y que se extrajeron al mismo tiempo para su estudio. Así, en los grupos ateromatosos, mientras que los injertos presentan acúmulos endoteliales y subendoteliales de lípidos, desorganización de la media y gran aumento de colágeno y tejido conjuntivo, la arteria aorta nativa los acumula en forma de microvesículas y con un dato característico: la intensa alteración de la elástica interna.

Con respecto a los hallazgos encontrados en las arterias de las ratas sometidas a dieta aterogénica, debemos señalar que concuerdan con los que se han publicado en la literatura [23,24], salvo en lo referente a que en este estudio sólo hemos podido observar células mononucleadas adheridas al endotelio en la arteria aorta, mientras que este hecho es común en todas las arterias según otros autores [11,25].

Asimismo, conviene poner de manifiesto otros hechos observados. Así, mientras que, según algunos autores [17], la rotura de la elástica interna, la separación entre las fibras musculares y su vacuolización constituyen lesiones tardías, en nuestro estudio se hacen manifiestas ya a los 20 días en todos los cortes de la aorta abdominal de las ratas sometidas a dieta aterogénica. De acuerdo con otros estudios [11], se han podido observar unas estructuras densas esféricas, dispuestas entre las células mononucleadas y el endotelio, pero también las hemos podido



ver adheridas al endotelio, sin que existieran en sus proximidades células mononucleadas [9]. Por otro lado, debido a que no se ha podido apreciar la existencia de células mononucleadas cargadas de lípidos, la acumulación de lípidos subendoteliales y en la media sólo puede explicarse por un fenómeno de 'insudación' de los mismos desde la sangre.

La aparición en nuestro estudio de placas calcificadas en el xenoinjerto no ha sido detectada en investigaciones similares [26,27], aunque se ha señalado que suele aparecer de forma constante cuando se emplea material biológico, y sobre todo si éste tiene un origen heterólogo [28]. Esta placa de calcio, más o menos organizada, sí que ha conferido cierta rigidez a la prótesis, aunque no ha llegado a perder del todo su capacidad de distensión. No se apreciaba fácilmente con la simple observación del injerto, sino que su presencia se constataba en el momento de la ablación del mismo para su posterior examen ultraestructural. Su existencia no dependía directamente del estado de permeabilidad del injerto, y se ha dado la circunstancia de que sustitutos vasculares totalmente permeables, congruentes con el vaso receptor, han presentado una calcificación de la pared en un mayor período de observación, en tanto que los injertos obstruidos no la han presentado o ha sido de escasa cuantía. Podemos pensar, a la luz de estas observaciones, que la influencia del grado de calcificación sobre la permeabilidad del vaso es muy escasa a corto plazo. Resultaría lógico concluir, sin embargo, que este acúmulo de material cálcico en la pared del vaso ha de distorsionar su es-

tructura y, por lo tanto, debería cambiar sus propiedades funcionales desde el punto de vista biológico.

Podríamos afirmar que el comportamiento histológico de los injertos heterólogos implantados ha sido aceptable, pues la reacción generada en el hospedador ha sido muy baja. Consideramos que esto se debe, en parte, a que no hemos empleado medios de fijación como el alcohol, ni otros compuestos químicos como el glutaraldehído [29]. Estos productos posiblemente determinan la aparición de procesos microinflamatorios en el receptor, que a la larga tienden a 'cicatrizarse' el injerto y hacerlo mucho más rígido, lo que desencadena una fibrosis de la media e hiperplasia de la íntima que conduce finalmente a la trombosis.

El tratamiento por el frío se puede considerar un método eficaz [30], que logra disminuir las tasas de antigenidad del injerto y consigue asegurar su conservación [31]. El tratamiento con nitrógeno líquido a  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $-195,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) consigue un enfriamiento rápido en el tejido. A pesar de que se reconoce la producción de finos acúmulos de cristales, sobre todo en la zona intracelular, su pequeño tamaño parece no desencadenar ninguna lesión importante, por lo que es factible alcanzar, tras su descongelación, una buena recuperación funcional del tejido [32].

Anteriormente ya se ha hecho referencia a la importancia que tiene el mantenimiento de la cubierta endotelial [33]. Se puede considerar que el xenoinjerto aporta esta cubierta durante el tiempo necesario para impedir la aparición de procesos trombóticos. Las funciones que tiene el endotelio son importantes; interfiere fun-

damentalmente en fenómenos como la agregación plaquetaria, la formación de trombina o la propia fibrinólisis [34]. Por ello, se le da una importancia vital, ya consignada, a la integridad de esta cubierta para la preservación de fenómenos tromboticos [35]. Quedan por tratar aspectos

que, evidentemente, tienen una gran relevancia en lo que se refiere a la incorporación de tejidos extraños, muy especialmente los que proceden de otras especies animales, que sin dudas representan la clave de la posible utilización de estos injertos biológicos en el futuro [36,37].

### Bibliografía

1. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Surg* 2000; 19 (Suppl. A): S1-250.
2. Landry GJ, Moneta GL, Taylor LM, Edwards JM, Yeager RA, Porter JM. Long-term outcome of revised lower-extremity bypass grafts. *J Vasc Surg* 2002; 35: 56-63.
3. Reed AB, Conte MS, Belkin M, Mannick JA, Whitmore AD, Donaldson MC. Usefulness of autogenous bypass grafts originating distal to the groin. *J Vasc Surg* 2002; 1: 48-55.
4. Mamode N, Scott RN. Graft type for femoropopliteal by-pass surgery. (Chocrane Review). In *Chocrane Database Syst Rev*. Oxford: Update Software; 2001.
5. Walker PJ, Mitchell RS, McFadden PM; James DR, Mehigan JT. Early experience with cryopreserved saphenous vein allografts as a conduit for complex limb-salvage procedures. *J Vasc Surg* 1993; 18: 561-8.
6. Szilagyi DE, Mc Donald RT, Smith RF, Whitcomb JG. Biologic fate of human arterial homografts. *Arch Surg* 1957; 75: 506-29.
7. Callow AD. Arterial homografts. *Eur Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12: 272-81.
8. Clowes AW, Ryan GB, Breslow JL, Karnovsky MJ. Absence of enhanced intimal thickening in the response of the carotid arterial wall to endothelial injury in hypercholesterolemic rats. *Lab Invest* 1976; 35: 6-17.
9. Kris Etherton PM, Cooper AD. Studies on the etiology of the hyperlipemia in rats fed an atherogenic diet. *J Lipid Res* 1980; 21: 435-42.
10. Joris I, Zand T, Nunnari JJ, Krolikowski FJ, Magno G. Studies on the pathogenesis of atherosclerosis. I. Adhesion and emigration of mononuclear cells in the aorta of hypercholesterolemic rats. *Am J Pathol* 1983; 113: 341-58.
11. Jadot G. *Le rat de laboratoire*. Paris: Masson; 1981.
12. Freedman DS, Jacobsen SJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA, Anderson AJ, Kissebah AH, et al. Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 1990; 81: 1498-506.
13. Etherton KPM, Fosmire MA, Mela DJ, Etherton TD. Studies on the etiology of increased tissue cholesterol concentration in cholesterol fed hypothyroid rats. *J Nutr* 1982; 112: 2324-32.
14. Murase T, Yamada N, Uchimura H. Accumulation of intermediate density lipoprotein in the plasma of cholesterol fed hypothyroid rats. *Metabolism* 1983; 32: 146-50.
15. Rogers KA, Karnovsky MJ. A rapid method for the detection of early stages of atherosclerotic lesion formation. *Am J Pathol* 1988; 133: 541-55.
16. Still WJS, O'Neal RM. Electron microscopic study of experimental atherosclerosis in the rat. *Am J Pathol* 1962; 40: 21-35.
17. Jokinen MP, Clarkson TB, Prichard RW. Animals models in atherosclerosis research. *Exp Mol Pathol* 1985; 42: 1-28.
18. Bajwa GS, Morrison LM, Ershoff BH. Induction of aortic and coronary athero-arteriosclerosis in rats fed a hypervitaminosis D, cholesterol containing diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 138: 975-82.
19. Altman RF. A simple method for the rapid production of atherosclerosis in rats. *Experientia* 1973; 29: 256.
20. Davies PF. Vascular cell interactions with special reference to the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest* 1986; 55: 5-24.
21. Peng SK, Taylor CB. Probably role of excesses of vitamin D in genesis of arteriosclerosis. *Paroi Arterielle* 1980; 6: 63-7.
22. Kunitomo M, Kinoshita K, Bando Y. Experimental atherosclerosis in rats fed a vitamin D, cholesterol-rich diet. *J Pharmacobiodyn* 1981; 4: 718-23.
23. Hess R, Loustalot P. Short term aortic lipoidosis in the rat. *J Atheroscler Res* 1963; 3: 280-7.
24. Mironov P, Athanasov K, Nikolov N, Solov, K. Experimental atherosclerosis in the rat. *Folia Med* 1962; 4: 250-6.

25. Shankar R, Sallis JD, Stanton H, Thomson R. Influence of probucol on early experimental atherogenesis in hypercholesterolemic rats. *Atherosclerosis* 1989; 78: 91-7.
26. Banzet P, Bricout B, Lorenceau B, Gross P, Brunais B, Arrouvel C. Etude expérimentale d'une prothèse vasculaire hétérologue sur des vaisseaux de petit calibre. *Chirurgie* 1982; 108: 487-91.
27. Akoum A, Morois Y, King M, Guidoin R, Verreault J, Von Maltzhan W, et al. A vascular graft with impervious wall. An exploratory evaluation in dogs. *Research in Surgery* 1992; 4: 1-11.
28. Perloff LJ, Christie BA, Ketharanathan V, Field PL, Milne PY, MacLeish DG, et al. A new replacement for small vessels. *Surgery* 1981; 89: 31-41.
29. Guidoin R, Benichoux R, Blais P, Marois M, King M, Gosselin C. New alternatives in the preparation of chemically fixed human umbilical veins as arterial substitutes. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1982; 10: 173-85.
30. Bank HL, Schmenl MK, Warner R, Pratt MF, Albbarnaz MS, Metcalf JS, et al. Transplantation of cryopreserved canine venous allografts. *J Surg Res.* 1991; 50: 57-64.
31. Kim M, Loubet R, Pestre Alexandre M, Lakar M. The freeze preserved venous allografts. 96 implantations results. *Chirurgie* 1981; 107: 263-74.
32. L'Italien GJ, Maloney RD, Abbott -WM. The preservation of the mechanical properties of venous allografts by freezing. *J Surg Res* 1979; 27: 239-43.
33. Cazenave JP, Klein-Soyer C, Beretz A. The vascular endothelium. An important site of blood-tissue exchanges. *Inter Angio* 1984; 3: 27-32.
34. Lechèche G, Castier Y, Petit MD, Bertrand P, Kitzis M, Mussor S, et al. Long-term results of cryopreserved arterial allografts reconstruction in infected prosthetic grafts and mycotic aneurysms of the abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 4: 616-22.
35. Teebken OE, Haverich A. Tissue engineering of small diameter vascular grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 475-85.
36. Cooper DK. Xenoantigens and xenoantibodies. *Xenotransplantation* 1998; 5: 6-17.
37. Miralles M, Ysa A. Respuesta biológica frente a aloinjertos y xenoinjertos vasculares. *Arch Cir Vasc* 2002; 1: 16-22.

*ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL  
DEL COMPORTAMIENTO  
DEXENOINJERTOS VASCULARES  
SOMETIDOS A DIETAS HIPERLIPÍDICAS*

**Resumen.** Se ha procedido al análisis ultraestructural de la pared de la aorta nativa y de xenoinjertos criopreservados implantados en ratas de la raza Wistar-Lewis sometidas a dietas aterogénicas. Para ello se han establecido distintos grupos de estudio, iguales en número y con una distribución al azar de los individuos. Se trata de determinar si las lesiones ateromatosas inducidas por la alimentación hiperlipídica son idénticas en ambos tipos de vasos arteriales o presentan diferencias significativas. Una vez finalizado el período de investigación, los resultados obtenidos sugieren que los injertos heterólogos son más sensibles a la acción patógena de las dietas ricas en grasas. La aplicación de la microscopía electrónica, tanto de transmisión como de barrido, ha permitido valorar de forma idónea el comportamiento de los implantes. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 7-20]

**Palabras clave.** Aterogénesis. Bioprótesis. Dietas hiperlipídicas. Injertos heterólogos. Microscopía electrónica. Xenoinjertos.

*ESTUDO ULTRA-ESTRUTURAL  
DO COMPORTAMENTO  
DOS XENOENXERTOS VASCULARES  
SUBMETIDOS A DIETAS HIPERLIPÍDICAS*

**Resumo.** Procedeu-se à análise ultra-estrutural da parede da aorta nativa e de xenoenxertos criopreservados, implantados em ratos da raça Wistar-Lewis submetidos a dietas aterogénicas. Para o efeito estabeleceram-se grupos de estudo distintos, iguais em número e com uma distribuição aleatória dos indivíduos. Trata-se de determinar se as lesões ateromatosas induzidas pela alimentação hiperlipídica são idênticas em ambos os tipos de vasos arteriais ou se apresentam diferenças significativas. Uma vez concluído o período de investigação, os resultados obtidos sugerem que os enxertos heterólogos são mais sensíveis à acção patogénica das dietas ricas em gorduras. A aplicação da microscopia electrónica, tanto de transmissão como de varredura, permitiu avaliar adequadamente o comportamento dos implantes. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 7-20]

**Palavras chave.** Aterogénese. Bioprótese. Dietas hiperlipídicas, Enxertos heterólogos. Microscopia electrónica. Xenoenxertos.

## Tratamiento de úlceras vasculares crónicas con equivalentes cutáneos obtenidos mediante ingeniería tisular

L. Camblor-Santervás<sup>a</sup>, A. Meana-Infiesta<sup>b</sup>, J.M. Llana-Coto<sup>a</sup>, F. Vaquero-Lorenzo<sup>a</sup>, S. Gómez-Llames<sup>b</sup>, D. López-García<sup>a</sup>, H. Cubillas-Martín<sup>a</sup>, N. Alonso<sup>a</sup>, M.J. Ramos-Gallo<sup>a</sup>, J.A. Carreño-Morrondo<sup>a</sup>, M.A. Menéndez-Herrero<sup>a</sup>, J. Álvarez-Fernández<sup>a</sup>, J. Rodríguez-Olay<sup>a</sup>, J.M. Gutiérrez-Julián<sup>a</sup>

### TREATMENT OF CHRONIC VASCULAR ULCERS WITH SKIN EQUIVALENTS OBTAINED BY TISSUE ENGINEERING

**Summary.** Aims. To assess the effectiveness of a skin equivalent designed in a tissue bank in the treatment of chronic vascular ulcers. Patients and methods. Between September 1999 and December 2001, 25 patients with vascular ulcers that progressed in a torpid fashion (>4 months) were admitted to hospital and administered standard therapy, following which sluggish healing processes were observed. Nine venous, two arterial, seven hypertensive and seven mixed ulcers (the latter with a phlebostatic and arterial component) were found. After ruling out the possibility of the ulcer being affected by clinical and bacteriological infections, the grafts were placed once a week until healing had been achieved or the treatment was suspended due to lack of response. Weekly digital photographic monitoring was carried out to measure the extension of the lesions. From the second graft onwards, patients were treated in the outpatients department. Average follow-up time was 18 months (interval: 6-30 months). Values measured included the absence of rejection, healing rate, the time required to reduce the extension to 50 and 75%, and recurrence of ulcers. Results. No signs of rejection were detected. Overall healing rate was 80% (20/25); in hypertensive and mixed cases, the rate was 100% (14/14). Average closing time: 5.3 weeks (interval: 3-12 weeks). Average number of grafts used: 5.8 (interval: 3-13 grafts). Recurrence of ulcers was 25% (four venous and one hypertensive). Of the five ulcers that did not heal (four venous and one arterial), none of them got worse; there was no response in three cases and two of them showed a reduction of the extension that reached 85%. Conclusions. Skin equivalents could be a good alternative in the treatment of chronic vascular ulcers. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 21-33]

**Key words.** Cell culture. Chronic vascular ulcers. Cultured keratinocytes. Skin equivalents. Skin grafts. Tissue engineering.

### Introducción

La ulceración de las extremidades inferiores representa una patología con una

alta incidencia y prevalencia, que afecta al 1-3% de la población en los países desarrollados; la etiología vascular es la causa de las mismas en un 75-90% de los

<sup>a</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de Asturias.<sup>b</sup>

Centro Comunitario de Transfusión del Principado de Asturias. Oviedo, Asturias, España.

#### Correspondencia:

Dr. Lino Antonio Camblor Santervás. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital General de Asturias. Julián Clavería, s/n. E-33006 Oviedo (Asturias). E-mail: lcamblor@hcas.sespa.es

Agradecimientos. A Ángel Nistal, del centro de procesamiento de imágenes del Hospital Central de Asturias, por la elaboración del programa que permitió el procesamiento de las imágenes fotográficas.

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitario FIS 99/1001.

© 2003, ANGIOLOGÍA

casos [1,2]. La cronicidad y la recidiva son dos de las características clinicoevolutivas más relevantes; producen una disminución importante en la calidad de vida de la persona que la padece, un problema complejo de resolver para los equipos médicos y de enfermería, a la vez que un importante motivo de preocupación por el elevado coste sociosanitario [3].

A pesar de un tratamiento etiológico correcto y la gran variedad de apósitos disponibles en la actualidad, el porcentaje y la velocidad de cicatrización siguen siendo bajos.

Se precisan, por tanto, tratamientos más eficaces en el manejo de estos enfermos que consigan una tasa de cicatrización más alta y rápida de las lesiones, particularmente para aquellas que, por su duración y tamaño, son más difíciles de tratar. Recientes avances en el conocimiento de la fisiopatología de las úlceras crónicas, así como en las técnicas de cultivo celular, han permitido durante la última década el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que pueden suponer un avance significativo. Entre éstas destaca la utilización de piel obtenida mediante ingeniería tisular. Con este tipo de técnicas pueden generarse grandes superficies de piel a partir de pequeñas biopsias cutáneas. Las células obtenidas a partir de estas muestras se multiplican mediante cultivo celular.

El empleo de queratinocitos cultivados en el tratamiento de úlceras vasculares crónicas se describió por primera vez en 1986 [4,5] y desde entonces varios estudios clínicos han demostrado su eficacia [6,7]. El uso de queratinocitos autólogos en pacientes de edad avanzada (la mayoría de nuestros enfermos) tiene el inconveniente de que estos queratinocitos poseen un potencial de crecimiento *in vitro* y una

vez trasplantados— muy bajo, y necesitan al menos 3 o 4 semanas de cultivo celular para obtener una lámina trasplantable, por lo que se admite su uso en forma de aloinjertos en estos pacientes. Además, el alto coste económico, su gran fragilidad y las dificultades de transporte han limitado su uso. Actualmente, se tiende a cultivar los queratinocitos sobre superficies que imitan el lecho dérmico, formando así los llamados ‘equivalentes cutáneos’ [8,9], que básicamente consisten en una estructura bicapa de piel viva que contiene una dermis formada por proteínas de la matriz extracelular y fibroblastos humanos vivos, sobre la cual se cultivan los queratinocitos para formar el recubrimiento epitelial. El resultado final es una lámina que, imitando las características morfológicas y biológicas de la piel, intentan estimular los procesos de reparación tisular cutánea. El componente celular (fibroblastos y queratinocitos) se obtiene de una pequeña biopsia cutánea del propio enfermo en el caso de los autoinjertos, o bien de un fragmento de piel obtenido generalmente del prepucio de recién nacidos o de donantes jóvenes de órganos en el caso de los aloinjertos, tras un *screening* exhaustivo que descarte presencia de agentes infecciosos (VIH, VHC, VHB, etc.). La matriz extracelular se obtiene a partir de colágeno bovino, geles de fibrina o suero humano. Los equivalentes cutáneos son mucho más manejables para su uso en la clínica que los cultivos aislados de queratinocitos y su utilidad en el tratamiento de las úlceras crónicas se ha demostrado recientemente [10,11]. Aunque no existe el equivalente cutáneo ideal, éste debe cumplir unas características básicas, como son:

- Adherirse rápidamente a la herida.
- Proporcionar una barrera eficaz contra los microorganismos y la pérdida de líquidos.
- Ser resistentes a las presiones mecánicas, proporcionando una estabilidad a largo plazo con una cicatriz y contracción mínimas.
- Ser fáciles de esterilizar.
- Ser de manejo sencillo y fáciles de transportar.
- Ser inocuos.
- Poseer una relación coste-eficacia aceptable.

En la actualidad existe únicamente un equivalente cutáneo bicapa aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) estadounidense para su uso en las úlceras por estasis venoso y del pie diabético (Apligraf<sup>®</sup>, Organogenesis Inc., Canton, MA; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ). Se ha comercializado recientemente en España, aunque su elevado coste presumiblemente limitará su uso (1.000 dólares cada lámina de 50 cm<sup>2</sup>). El componente celular del Apligraf procede de la piel de prepucio de recién nacidos y la matriz extracelular está formada por colágeno bovino tipo I.

El Banco de Tejidos del Centro Comunitario de Transfusión (CCT) del Principado de Asturias trabaja desde 1994 en el desarrollo de equivalentes cutáneos con las características anteriormente descritas; fruto de este trabajo ha sido la consecución de un prototipo propio de piel artificial basado en el empleo de plasma y fibroblastos humanos vivos como base de la dermis artificial, sobre la cual se hacen crecer los queratinocitos para obtener la

cubierta epidérmica [12,13]. Los elementos celulares proceden de una biopsia cutánea de donante joven de órganos, y el plasma de donantes, de sangre del CCT. Los estudios preliminares efectuados sobre este prototipo cutáneo demuestran que es capaz de prender e integrarse desarrollando todas las capas epidérmicas cuando se trasplanta al ratón desnudo. Este prototipo presenta, como ventaja principal sobre otros derivados cutáneos existentes, la gran capacidad de crecimiento del epitelio sobre el lecho dérmico, además de permitir, por primera vez, la posibilidad de desarrollar una piel artificial en la que todos los componentes de origen biológico que lo forman (queratinocitos, fibroblastos y matriz dérmica extracelular) procedan del propio paciente. De esta forma se minimiza el riesgo de contagio de enfermedades transmisibles, aumenta la capacidad de integración en el lecho ulceroso y se repara directamente la úlcera.

El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad de un equivalente cutáneo homólogo (aloinjerto) desarrollado en el Banco de Tejidos del CCT en el tratamiento de úlceras vasculares de evolución tórpida. Se valora la ausencia de rechazo, la tasa de cicatrización completa de la lesión, el tiempo de cicatrización, la reducción del área de la lesión al 50 y 75%, y la recidiva ulcerosa.

## Pacientes y métodos

### **Diseño del estudio y selección de pacientes**

Se trata de un estudio clínico en fase II (aprobado por el comité ético de nuestra

institución sanitaria), realizado entre septiembre de 1999 y diciembre de 2001 en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular II del Hospital Central de Asturias, en colaboración con el Banco de Tejidos del CCT del Principado de Asturias. Se incluyó a 25 pacientes consecutivos que cumplían los siguientes criterios:

- Presentar úlceras de etiología vascular de más de cuatro meses de evolución.
- Fracaso en el proceso de cicatrización tras tratamiento ambulatorio.
- Una vez hospitalizados y tras cuatro semanas de tratamiento estándar, se objetivaba un estancamiento en la cicatrización (disminución del área inicial de la lesión <10%).
- Ausencia clínica y bacteriológica de infección bacteriana.
- Formalizar el consentimiento informado por parte del enfermo.

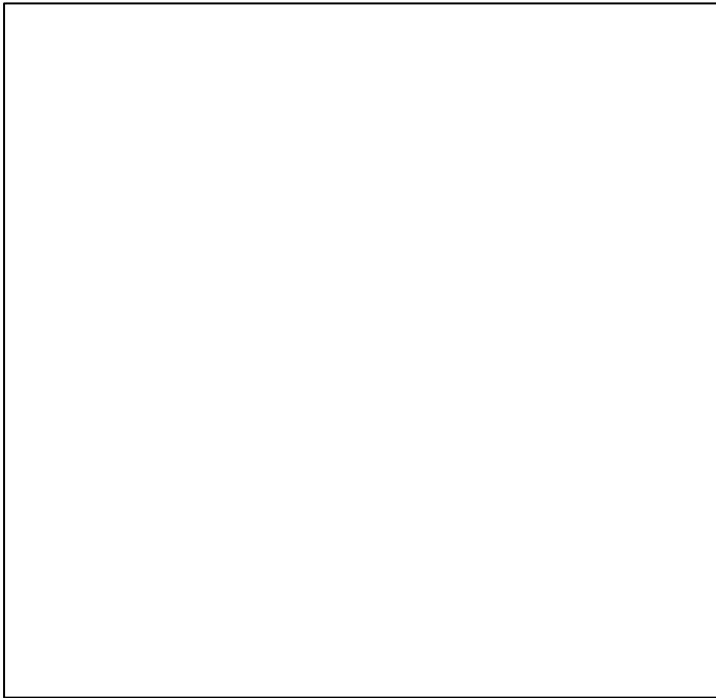
Para la clasificación de las úlceras se han tenido en cuenta los antecedentes patológicos, el aspecto macroscópico de la úlcera, la exploración arterial básica –incluyendo palpación de pulsos periféricos, cálculo de ITB, curvas Doppler y arteriografía cuando se iba a precisar procedimiento revascularizador–, una exploración venosa para detección de signos cutáneos de hipertensión venosa (edema, dermatitis ocre, lipodermatosclerosis, atrofia blanca, etc.), la presencia de varicosidades y la realización de un eco-Doppler venoso para la detección de reflujo en el sistema venoso superficial o profundo. Para el diagnóstico de úlceras hipertensivas, el criterio que se siguió fue la presencia de una úlcera de características y localización

típicas (tercio medio de la cara externa de la pierna, necrosis importante de bordes, lecho muy doloroso y biopsia negativa para vasculitis) en pacientes con hipertensión arterial mal controlada y pulsos distales positivos. Se consideraron úlceras mixtas aquellas que presentaban componente arterial y venoso concomitante.

El tratamiento estándar en nuestro caso consistió en:

- Tratamiento etiológico correcto cuando fue posible: eliminación del reflujo en el sistema venoso superficial y perforantes insuficientes, compresión elástica y reposo adecuados, control de tensión arterial, y revascularización arterial según que la etiología fuera venosa, hipertensiva o arterial, respectivamente.
- Control de la infección bacteriana.
- Desbridamiento mecánico o enzimático del lecho ulceroso.
- Mantenimiento del tejido de granulación y facilitación de la epitelización mediante aplicación tópica de pomadas o apósitos oclusivos.

Una vez incluido el paciente en el estudio se cubre un protocolo en el que se reflejan los datos de filiación, factores de riesgo y antecedentes patológicos, medicación, exploración vascular, analítica básica y datos referentes a la úlcera, como tiempo de evolución, tratamientos previos, etiología, aspecto del lecho y bordes, resultado de los cultivos, fecha de colocación de los injertos, área inicial de la úlcera y evolución de la misma, con inclusión de fotografías digitales semanales.



**Figura 1.** Estrategia de tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas con aloinjertos cultivados. La capacidad de generar piel artificial es tan grande que se puede conseguir una superficie de piel cultivada de 5.000-7.000 veces el tamaño original de la biopsia.

**Tabla I.** Características de los pacientes incluidos en el estudio.

	N.º pacientes
Insuficiencia venosa crónica	16
Profunda	11
Superficial	5
Hipertensión arterial	15
Obesidad	10
Diabetes	9
Sedentarismo	9
Cardiopatía isquémica	7
Insuficiencia renal crónica	3
Arteriopatía periférica MMII	5
Corticoterapia	4

La edad media fue de 71 años (intervalo: 40-87): 18 pacientes eran mujeres (72%) y 7 eran varones (38%). Las características de los pacientes en el momento de su inclusión se reflejan en la tabla I. El período de seguimiento medio fue de 18 meses (intervalo: 6-30 meses). El tiempo medio de evolución de las lesiones fue de 8 meses (intervalo: 3-24 meses). El área media de las úlceras al inicio del tratamiento fue de 21,13 cm<sup>2</sup> (intervalo: 4,5 -100 cm<sup>2</sup>).

La clasificación etiológica de las úlceras mostró nueve úlceras de origen venoso (36%) –siete por insuficiencia originada en el sistema venoso profundo (postrombótica) y dos por insuficiencia originada en el sistema venoso superficial, con cirugía de varices ya realizada pero dermatitis de éstasis muy avanzada–, dos de origen

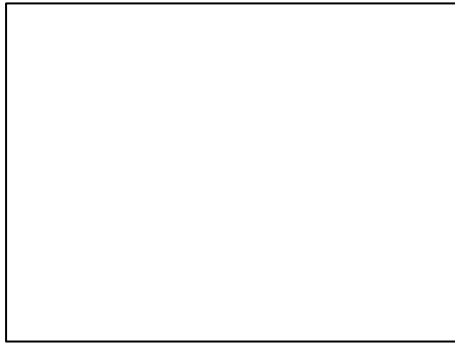
arterial (8%) –una aterosclerosis obliterante y una por tromboangiitis obliterante, ambas sin posibilidades de revascularización e ITB de 0,40 y 0,35, respectivamente–, siete úlceras de origen hipertensivo (28%) y siete mixtas (28%) –cuatro de predominio venoso (0,9>ITB>0,7) y tres de predominio arterial (0,7>ITB>0,5)–.

**Elaboración del equivalente cutáneo**

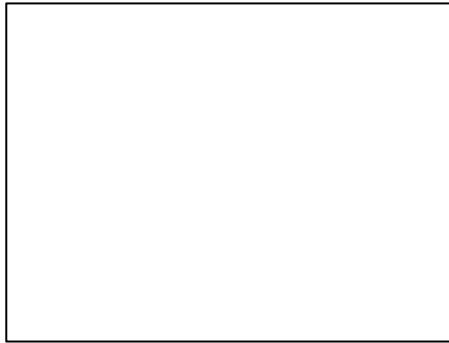
Una vez incluido el enfermo en el estudio, nos ponemos en contacto con el banco de tejidos para la elaboración del equivalente cutáneo. De modo resumido, éste se obtiene de la forma indicada en la figura 1.

El componente celular de nuestro modelo procede de pequeñas biopsias cutáneas (10-12 cm<sup>2</sup>) de donantes de órganos y tejidos de nuestro Banco de Tejidos. Las





**Figura 2.** Aspecto final del equivalente cutáneo. Obsérvese el soporte mallado sobre el cual se coloca el injerto para facilitar su transporte y colocación.



**Figura 3.** Colocación del equivalente cutáneo directamente sobre la úlcera.

células obtenidas se cultivan en diferentes condiciones (medios de cultivo, factores de crecimiento, etc.), lo que permite obtener, a partir de una misma biopsia, un gran número de fibroblastos y queratinocitos.

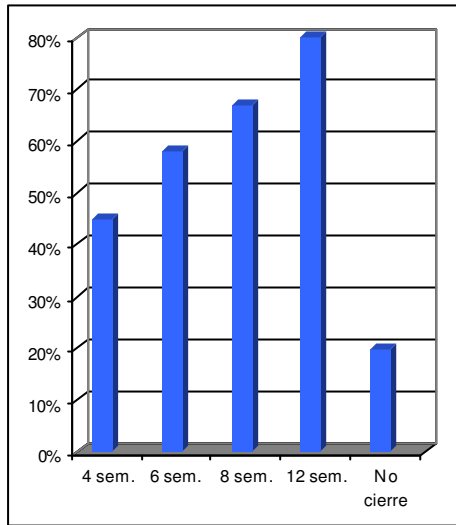
La matriz dérmica se basa en el empleo de plasma humano. El plasma se obtiene mediante venopunción o aféresis a partir de donantes altruistas de sangre. Tras la separación de los componentes formes de la sangre, el plasma se mantiene congelado hasta su uso.

Para la producción de la dermis artificial, el plasma se mezcla con los fibroblastos cultivados y se coagula mediante la adición de sales de calcio. La mezcla se introduce en un frasco de cultivo y se deja a 37 °C hasta que se solidifica; entonces se recubre de medio de cultivo y sobre su superficie se siembran los queratinocitos. El gel de plasma permite que las células sembradas (tanto fibroblastos como queratinocitos) mantengan un gran ritmo de crecimiento, incluso si se han sembrado a muy baja concentración. En 10-12 días de cultivo, el gel presenta una capa de epitelio confluyente en su superficie y gran número de fibroblastos en su interior. En ese momento, la lámina se extrae del frasco mediante

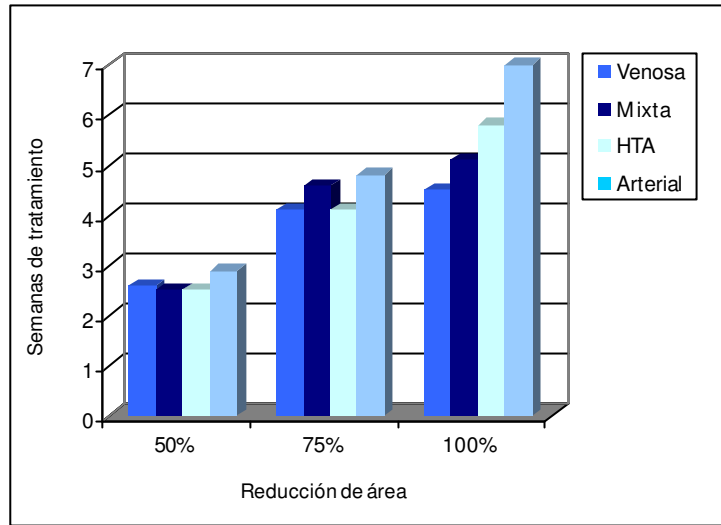
la fijación a un tul no graso estéril y está lista para trasplantarse al paciente (Fig. 2).

### **Protocolo de trabajo**

Una vez seleccionado el paciente de acuerdo con los criterios expuestos con anterioridad, se procede a la colocación del injerto directamente sobre la lesión (Fig. 3). Posteriormente, el equivalente cutáneo se cubre con un apósito no adherente (p. ej., Linitul<sup>®</sup>) y se coloca un vendaje de gasa para inmovilizarlo y protegerlo; en el caso de úlceras venosas, se completa además con la colocación de un vendaje elástico compresivo hasta la rodilla. Los injertos se colocaron una vez a la semana y a los cuatro días se realizó una cura (sin retirar el injerto) que permitía detectar la presencia de signos de rechazo o de infección, así como eliminar el exceso de exudado. Antes de la colocación de cada nuevo injerto, se realiza un control fotográfico digital (cámara Sony Digital Mavica MVC-FD83) con el objetivo de documentar el proceso de cicatrización y medir posteriormente la reducción del área de cada lesión. El número de injertos colocados venía dado por la evolución de la úlcera, de tal forma que, si después de 4-5 injertos no se obser-



**Figura 4.** Tasas de cicatrización global por semanas de tratamiento.



**Figura 5.** Tiempo de reducción del área al 50, 75 y 100% según el tipo de úlcera (en semanas). HTA: hipertensiva.

vaba respuesta o cuando el área residual de la úlcera era ya muy pequeño (<5-10% del área inicial), se suspendía el tratamiento. En caso de no objetivarse signos de rechazo, infección o empeoramiento de la úlcera, el tratamiento pasaba a hacerse ambulatoriamente a partir del segundo injerto, siguiendo la misma pauta.

Después de la cicatrización de las lesiones continuaron las revisiones del paciente cada tres meses en nuestra policlínica hasta la fecha de conclusión del estudio.

Para medir el área de las úlceras se utilizó un equipo Leica Q-550 Quantimet (*software* Leica-Qwi) disponible en el centro de procesamiento de imágenes de nuestro hospital, que permite la cuantificación de parámetros morfométricos y densitométricos de la imagen, lo cual posibilita el cálculo del porcentaje de reducción de las lesiones.

Se valoró la ausencia de rechazo, la tasa de cicatrización completa, el tiempo de cicatrización, la reducción de área ulcerosa al 50 y 75%, y la recidiva ulcerosa.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa SPSS para Windows 98, que comprende una prueba de chi al cuadrado (con prueba exacta de Fisher) para la comparación de los porcentajes de cicatrización de los distintos tipos de úlceras.

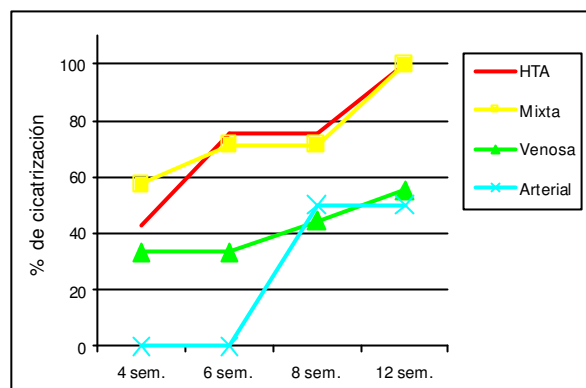
## Resultados

No se observó ningún signo de rechazo en el grupo de pacientes tratados con el equivalente cutáneo. Tampoco se detectó empeoramiento (aumento del área) en ninguna de las úlceras tratadas.

La tasa de cicatrización global fue del 80% (20/25) a las 12 semanas de tratamiento. A las 4, 6 y 8 semanas, el 45, 58 y 67%, respectivamente, de las úlceras estaban cerradas (Fig. 4). La reducción del área al 50 y 75% se consiguió a las 2,5 y 4,5 semanas de tratamiento, respectivamente, sin observarse diferencias significativas entre los distintos tipos de úlceras (Fig. 5). El tiempo medio de cicatrización

**Tabla II.** Tasa y tiempo de cicatrización según clasificación etiológica de las úlceras.

	Sin cicatrizar	Cicatrizadas	Tiempo medio de cicatrización
	5 (20%)	20 (80%)	5,3 semanas
Venosa	4	5 (55%)	4,5 semanas
Hipertensiva	0	7 (100%)	5,8 semanas
Mixta	0	7 (100%)	5,1 semanas
Arterial	1	1 (50%)	7 semanas

**Figura 6.** Tasa de cicatrización y semanas de tratamiento según la etiología de las úlceras. HTA: hipertensiva.

fue de 5,3 semanas (intervalo: 3-12 semanas). El número medio de injertos utilizado fue de 5,8 (intervalo: 3-13 injertos).

Si analizamos los resultados según la etiología de las lesiones observamos que los mejores resultados se obtuvieron en las úlceras hipertensivas y mixtas, con un 100% de cicatrización, frente al 55% de las úlceras venosas y el 50% de las arteriales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). El tiempo de cierre para las úlceras hipertensivas y mixtas fue de 5,1 y 5,8 semanas, respectivamente, aunque el tiempo más rápido de cicatrización fue para las venosas, con un promedio de 4,5 semanas (Tabla II, Fig. 5).

El porcentaje de cicatrización por semanas para cada tipo de úlcera se detalla en la figura 6.

De las cinco úlceras en las que no se consiguió la cicatrización, cuatro eran posttrombóticas y una por tromboangéitico (ITB= 0,35), con un tiempo medio de evolución de 19,8 meses y un área inicial media de 50 cm<sup>2</sup>; en dos se produjo una mejoría muy importante (reducción del área >85%) y en el resto no se produjo

respuesta y permanecieron abiertas al finalizar el período de seguimiento.

Después del período de seguimiento, cinco pacientes presentaron una recidiva ulcerosa (cuatro venosas y una hipertensiva), con un tiempo medio de aparición de la úlcera de 12 meses.

En las úlceras que presentaban un fondo con tejido de granulación en buen estado y escasa fibrina en el momento de injertarse, observamos una rápida disminución del tamaño a partir de la colocación del segundo injerto. Sin embargo, en aquellas úlceras de larga evolución, con abundante fibrina o lecho atrófico, sólo observamos una mejoría del tejido de granulación y disminución del área de la úlcera tras cuatro o más injertos, necesitando por tanto mayor número de injertos para su cicatrización completa.

Tuvimos únicamente dos casos de infección durante el tratamiento ambulatorio (ambas úlceras de origen posflebitico): uno atribuible a contaminación del injerto, y uno sin relación con el mismo. Se resolvieron con antibioterapia específica por vía oral y no obligaron a suspender la colocación de injertos (sí obligaron

a la sustitución del lote en el primer caso). El cierre se consiguió sin aumento significativo del tiempo de cicatrización en el primer caso; el segundo pertenece a una de las cinco úlceras del estudio que no cicatrizaron.

El 85% de los pacientes (17/20) que referían importante dolor en el lecho de la lesión al inicio del tratamiento, experimentaron un rápido y marcado alivio de los síntomas.

El mecanismo de cierre en la gran mayoría de las úlceras fue la contracción de los bordes de la herida (cierre centrípeto). En un número pequeño de pacientes (20%) se observó, además, la integración más o menos temporal del injerto formando islotes de tejido epitelizado dentro del lecho ulceroso.

Teniendo en cuenta que el coste final de cada equivalente cutáneo elaborado en el CCT es de 70€, el gasto medio por paciente fue de 406€.

## Discusión

Aunque el objetivo final de la mayoría de los procedimientos de revascularización realizados en extremidades isquémicas es la cicatrización de las lesiones tróficas, y desde que Unna, dermatólogo del siglo XIX, introdujera el vendaje compresivo impregnado de óxido de zinc en el tratamiento de las úlceras venosas, pocos cambios relevantes se han producido en las últimas dos décadas en el manejo de las úlceras cutáneas presentes en los pacientes vasculares.

El uso de autoinjertos en malla clásicos supone una alternativa de tratamien-

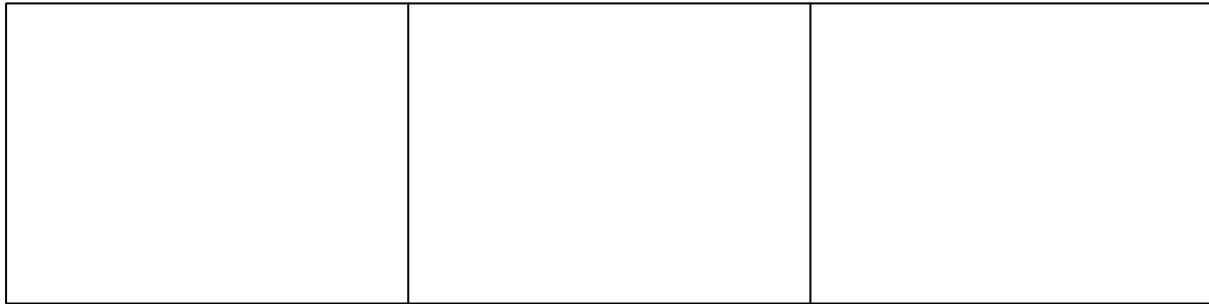
to, pero tiene importantes limitaciones. Precisan la administración de anestesia general o regional en pacientes de edad avanzada, con importantes riesgos cardiovascular. La zona cutánea donante puede originar problemas, ya que se registran tasas de infección nada despreciables del 3%, lo que puede llegar a transformarse en una nueva herida quirúrgica. Además, se añade el costo derivado de una intervención quirúrgica y una estancia postoperatoria mínima de 5-7 días.

Este estudio prospectivo es, en nuestro conocimiento, el primero realizado en España que analiza la eficacia de un injerto cutáneo artificial homólogo en el tratamiento de úlceras vasculares crónicas.

Dentro del grupo de pacientes incluidos en el estudio hay que resaltar el alto porcentaje de enfermos diabéticos, edad avanzada, presencia de insuficiencia renal crónica e incluso con tratamiento corticoide, factores que aunque influyen negativamente en el proceso de cicatrización de las lesiones, pensamos que no por ello debe excluirse a tales pacientes, ya que este subgrupo de enfermos representa un porcentaje importante de pacientes ingresados en una Unidad de Cirugía Vascular.

La mayoría de las úlceras no respondieron de forma clara al primer injerto; sin embargo, tras dos o más sesiones de trasplante, las lesiones mostraron una marcada mejoría. Es importante, por lo tanto, colocar el número suficiente de injertos, especialmente en úlceras grandes (>50 cm<sup>2</sup>), de larga evolución y aquellas que presentan un lecho con abundante fibrina o muy atrófico.

Aunque los mecanismos de acción de los equivalentes cutáneos todavía no se han



**Figura 7.** a) Úlcera hipertensiva de 29,35 cm<sup>2</sup> lista para injertar. b) Úlcera el 14.º día, con 9 cm<sup>2</sup>; obsérvese el cierre desde los bordes. c) Úlcera cicatrizada a las cuatro semanas.

aclarado por completo y no se pueden descartar otros, actualmente se manejan tres:

- Función de barrera frente a entrada de gérmenes y pérdida de líquidos.
- ‘Prendimiento’ o integración de forma efectiva en el lecho de la úlcera a través de la estimulación capilar e interacción con las células huésped, dando lugar a la formación de islotes de epitelización de tamaño variable en el centro de la úlcera.
- Secreción de múltiples factores de crecimiento celular (en un primer momento, por el equivalente cutáneo intacto, y después, por las células remanentes y las propias células huésped), que van a acelerar el proceso de cicatrización promoviendo la angiogénesis, regulando el equilibrio entre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular y, sobre todo, estimulando la proliferación y migración de los queratinocitos y fibroblastos de los bordes de la herida.

Estudios realizados *in vitro* mediante técnicas de transcriptasa inversa demuestran que estos derivados cutáneos son capaces de sintetizar citocinas con un patrón similar a la piel humana, tales como el factor de

crecimiento endotelial (ECGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico recombinante humano (h-EGF), el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), las interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), etc. [14].

La formación de una cubierta cutánea estable, es decir, el ‘prendimiento’ del injerto sin generar problemas de rechazo, se produce gracias a que tanto los queratinocitos como los fibroblastos no son células presentadoras de antígenos y no son capaces de activar los linfocitos T del huésped al no expresar los antígenos de histocompatibilidad HLA clase II ni otras moléculas de adhesión (ICAM). No obstante, por estudios de ADN celular realizados en las úlceras cicatrizadas [15] hoy sabemos que la permanencia o integración del injerto es sólo temporal porque, con el tiempo, las células del injerto acaban siendo sustituidas por las células huésped.

El mecanismo de cicatrización observado mayoritariamente en nuestros enfermos (>80%) fue a través del cierre desde los bordes de la herida, hecho observado también por la mayoría de los autores (Fig. 7) [6,10,15].

Hemos tenido dos casos de infección del lecho ulceroso durante el tratamiento (ambas posflebíticas), pero no hemos constatado que haya influido de forma negativa en los resultados porque, en un caso, la lesión cicatrizó sin aumentar de forma significativa el tiempo de cierre, y en el otro, correspondía a una úlcera de 20 meses de evolución, con un área inicial de 90 cm<sup>2</sup>, que una vez tratada la infección no se modificó el curso de la misma, y la úlcera permaneció abierta al finalizar el estudio.

El porcentaje de cicatrización conseguido con nuestro equivalente cutáneo es superponible al recogido en los demás trabajos publicados tanto de forma global como para los distintos tipos de úlceras (teniendo en cuenta que utilizamos un derivado cutáneo de fabricación propia frente a la patente estadounidense que emplean el resto de los estudios). Los peores resultados obtenidos en las úlceras venosas también son similares a los del único estudio multicéntrico existente en la actualidad, que engloba a 279 pacientes con úlceras venosas; esta diferencia se achaca al distinto sustrato fisiopatológico de las úlceras venosas frente al resto de lesiones [6].

El coste del tratamiento puede ser una de las limitaciones para el uso de este tipo de derivados cutáneos. No obstante, si tenemos en cuenta que hemos conse-

guido abaratar sustancialmente el precio final del equivalente cutáneo elaborado por el CCT hasta llegar a los 70€—frente a los 1.000€ del Apligraf por cada lámina de 50 cm<sup>2</sup> (teniendo en cuenta que nos referimos al precio de laboratorio, incluido fungibles y gasto de personal, no al precio final de comercialización)—, que el tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria y que, además, se consigue acelerar la cicatrización, el ahorro en costes de personal y material sanitario puede justificar su uso.

Estos resultados sugieren, finalmente, que el equivalente cutáneo desarrollado en el CCT del Principado de Asturias puede constituir una alternativa en el tratamiento de úlceras vasculares crónicas, particularmente para aquellas de origen hipertensivo y mixtas que, por su tiempo de evolución, tamaño o atrofia del lecho ulceroso, se prevean más difíciles de tratar.

No obstante, se necesita realizar estudios comparativos para valorar la relación coste-eficacia de esta modalidad de tratamiento, por lo que tenemos en marcha un estudio clínico en fase III que incluye la asignación de forma aleatoria de los pacientes al grupo de injertos cutáneos cultivados (en el cual incluiremos, a su vez, la utilización tanto de aloinjertos como de autoinjertos) o a un grupo control de úlceras tratadas con las medidas habituales.

## Bibliografía

1. Cornwall JV, Dorec J, Lewis JD. Leg ulcers epidemiology and aetiology. *Br J Surg* 1986; 73: 693-6.
2. Baker SR, Stacey MC, Singh G. Etiology of chronic leg ulcers. *Eur J Vasc Surg* 1992; 6: 245-51.
3. Philips T, Stanton B, Proban A, Lew R. A study of the impact of legs ulcers on quality of life: financial, social and psychological implications. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 49-53.
4. Leigh IM, Purkis PE, Navsaria HA, Philips TJ. Culture grafted leg skin. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 650-2.

5. Hefton JM, Caldwell D, Biozes DG, Balin AK, Carter DM. Graftin of skin ulcers with cultured autologous epidermal cells. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14: 399-405.
6. Beele H, Naeyaert JM, Goeteyn M, De Mill M, Kint A. Repeated cultured epidermal allograft in the treatment of chronic leg ulcers of various origins. *Dermatologica* 1991; 183: 31-5.
7. Limat A, Mauri D, Hunziker T. Successful treatment of chronic leg ulcers with epidermal equivalents generated from cultured autologous outer root sheath cells. *J Invest Dermatol* 1996; 183: 128-35.
8. Hansbrough J, Boyce ST, Cooper ML, Foreman TJ. Burn wound closure with cultured autologous keratinocytes and fibroblasts attached to a collagen-glycosaminoglycan substrate. *JAMA* 1989; 262: 2125-30.
9. Maruruchi T, Maruguchi Y, Suzuki S, Matsuda K, Toda KI, Issiki N. A new skin equivalent: keratinocytes proliferated and differentiated on collagen sponge containing fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 537-44.
10. Falanga V, Margolis D, Álvarez O, Auletta M, Maggicomo F, Altman M, et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogenic cultures human skin equivalent. *Arch Dermatol* 1998; 134: 293-300.
11. Chang DW, Sánchez LA, Veith FJ, Wain RA, Okhi T, Suggs WD. Can a tissue-engineered skin graft improve healing of lower extremity foot wounds after revascularization? *Ann Vasc Surg* 2000; 14: 44-9.
12. Meana A, Iglesias J, Del Río M, Larcher F, Madrigal B, Fresno MF, et al. Large surface of cultured human epithelium obtained on a dermal matrix based on live fibroblast-containing fibrin gels. *Burns* 1998; 24: 621-30.
13. Jorcano JL, Larcher F, Meana A, Gómez S, Del Río M. Dermis artificial y método de obtención. Patente n.º P200100494.
14. Ansel J, Perry P, Brown J, Damm D, Phan T, Hart C, et al. Cytokine modulation of keratinocyte cytokines. *J Inves Dermatol* 1990; 94: S164-70.
15. Philips TJ, Kehinde O, Green H, Gilchrest BA. Treatment of skin ulcers with cultured epidermal allografts. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 191-9.

**TRATAMIENTO DE ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS CON EQUIVALENTES CUTÁNEOS OBTENIDOS MEDIANTE INGENIERÍA TISULAR**

**Resumen.** Objetivo. Valorar la efectividad de un equivalente cutáneo diseñado en un banco de tejidos, en el tratamiento de úlceras vasculares crónicas. Pacientes y métodos. Entre septiembre de 1999 y diciembre de 2001 se incluyó a 25 pacientes con úlceras vasculares de evolución tórpida (>4 meses) en quienes, tras ingreso hospitalario y tratamiento estándar, se objetivó un estancamiento en su cicatrización. Se constataron nueve úlceras venosas, dos arteriales, siete hipertensivas y siete mixtas (componente flebostático y arterial). Descartada la infección clínica y bacteriológica de la úlcera, los injertos se colocaron una vez a la semana hasta la cicatrización o suspensión del tratamiento por no respuesta. Se realizaron controles fotográficos digitales semanales para medir el área de las lesiones. A partir del segundo injerto, el tratamiento se realizó ambulatoriamente. El seguimiento medio fue de 18 meses (intervalo: 6-30 meses). Se valoró la ausencia de rechazo, la tasa

**TRATAMENTO DE ÚLCERAS VASCULARES CRÓNICAS COM EQUIVALENTES CUTÁNEOS OBTIDOS POR ENGENHARIA TECIDUAL**

**Resumo.** Objetivo. Avaliar a eficácia de um equivalente cutâneo desenhado num banco de tecidos, no tratamento de úlceras vasculares crónicas. Doentes e métodos. Entre Setembro de 1999 e Dezembro de 2001, foram incluídos 25 doentes com úlceras vasculares de evolução desfavorável (>4 meses) em quem, após internamento hospitalar e tratamento padrão, objectivou-se uma melhoria na sua cicatrização. Constataram-se nove úlceras venosas, duas arteriais, sete hipertensivas e sete mistas (componente flebostático e arterial). Excluída a infecção clínica e bacteriológica da úlcera, os enxertos colocaram-se uma vez por semana até à cicatrização ou à suspensão do tratamento por falta de resposta. Realizaram-se controlos fotográficos digitais semanais para medir a área das lesões. A partir do segundo enxerto, o tratamento realizou-se em ambulatório. O seguimento médio foi de 18 meses (intervalo: 6-30 meses). Avaliou-se a ausência de retrocesso, o índice de cicatrização, o

*de cicatrización, el tiempo de reducción del área al 50 y 75%, y la recidiva ulcerosa. Resultados. No se detectaron signos de rechazo. Tasa global de cicatrización del 80% (20/25); en hipertensivas y mixtas, tasa del 100% (14/14). Tiempo medio de cierre: 5,3 semanas (intervalo: 3-12 semanas). Número medio de injertos utilizados: 5,8 (intervalo: 3-13 injertos). La recidiva ulcerosa fue del 25% (cuatro venosas y una hipertensiva). De las cinco úlceras que no cicatrizaron (cuatro venosas y una arterial), ninguna empeoró: en tres no hubo respuesta y en dos se redujo el área más de un 85%. Conclusiones. Los equivalentes cutáneos podrían constituir una buena alternativa en el tratamiento de úlceras vasculares crónicas. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 21-33]*

**Palabras clave.** Cultivos celulares. Equivalentes cutáneos. Ingeniería tisular. Injertos cutáneos. Queratinocitos cultivados. Úlceras vasculares crónicas.

*tempo de redução da área em 50 e 75%, e a recidiva ulcerosa. Resultados. Não se detectaram sinais de retrocesso. O índice global de cicatrização foi de 80% (20/25); em hipertensivas e mistas, o índice foi de 100% (14/14). Tempo médio de encerramento: 5,3 semanas (intervalo: 3-12 semanas). Número médio de enxertos utilizados: 5,8 (intervalo: 3-13 enxertos). A recidiva ulcerosa foi de 25% (quatro venosas e uma hipertensiva). Das cinco úlceras que não cicatrizaron (quatro venosas e uma arterial), nenhuma piorou: em três não houve resposta e em duas foi reduzida a área em mais de 85%. Conclusões. Os equivalentes cutâneos poderiam constituir uma boa alternativa no tratamento de úlceras vasculares crónicas. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 21-33]*

**Palavras chave.** Culturas celulares. Engenharia tecidual. Enxertos cutâneos. Equivalentes cutâneos. Queratinocitos cultivados. Úlceras vasculares crónicas.



## Colocación de endoprótesis vascular sin dilatación previa en estenosis intracraneal de la carótida interna. A propósito de un caso

J.J. Martínez-Rodrigo<sup>a</sup>, M. Agramunt-Lerma<sup>b</sup>, C. Poyatos<sup>c</sup>,  
P. Taberner-Andrés<sup>d</sup>, E. Lonjedo-Vicent<sup>a</sup>, A.C. Ruiz-Guanter<sup>a</sup>

### STENTING WITHOUT PRIOR DILATATION IN INTRACRANIAL STENOSIS OF THE INTERNAL CAROTID ARTERY: A CASE REPORT

**Summary.** Introduction. Recent reports have described the application of coronary stents for the treatment of intracranial stenosis of the internal carotid artery (ICA), above all in patients who do not respond to medical treatment and display advancing neurological symptoms. Stenting in intracranial vascular lesions of the carotid territory has been used almost exclusively in the treatment of the complications due to transluminal angioplasties with balloons. In selected cases and without prior dilatation of the stenosis it would be possible to place a stent. Case report. We describe a case of intracranial carotid stenting, without previous dilatation, in a 57-year-old male patient with multiple arteriosclerotic risk factors. The patient presented neurological symptoms with no response to medical treatment, caused by a stenosis that affected over 70% of the cavernous segment of the right ICA, which was shown up by the arteriographic study. A favourable anatomy and the material used allowed the stent to pass through the stenosis without the need for dilatation. No immediate complications were observed and the carotid artery was seen to be of a normal calibre for stenosis. The brain angiogram also proved to be normal. The patient continues with the medical treatment and has remained neurologically stable throughout the 9-month clinical follow-up. Conclusion. In certain selected cases, placing an intracranial carotid stent, without previous balloon dilatation, can give good results and prevent the complications that can accompany angioplasty (such as dissection, rupture or embolism). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 34-40]

**Key words.** Arteriosclerosis. Intracranial carotid stenosis. Stenting. Treatment.

### Introducción

Se ha publicado recientemente la aplicación de endoprótesis vasculares (*stent*) para tratar estenosis intracraneales de la arteria carótida interna (ACI) [1-6]. Dificultades técnicas, complicaciones y la ausencia de materiales específicos para lle-

var a cabo estos procedimientos pueden ser las razones de la lenta expansión de esta técnica.

Nuevas endoprótesis, catéteres y guías más flexibles y maleables han solventado parcialmente este problema. Existen muchas publicaciones sobre la colocación de endoprótesis vasculares para ayudar a

<sup>a</sup> Sección de Radiología Vascular e Intervencionista. <sup>b</sup> Médico residente de Radiodiagnóstico. <sup>c</sup> Sección de Neuroradiología. Servicio de Radiodiagnóstico. <sup>d</sup> Servicio de Neurología. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.

Correspondencia:  
Dr. José J. Martínez-Rodrigo. Sección de Radiología Vascular e Intervencionista. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. E-46017 Valencia. Fax. +34 963 862 534. E-mail: jmrod@airtel.net  
© 2003, ANGIOLOGÍA

introducir espirales en los aneurismas intracraneales. Sin embargo, la colocación de endoprótesis en lesiones estenóticas de la vasculatura intracraneal anterior se ha utilizado casi exclusivamente para el tratamiento de complicaciones consecutivas a la angioplastia transluminal con balón (ATB), y la disección del vaso es la más frecuente de ellas [2,4,5]. Feldman et al [1] publicaron un caso de colocación de endoprótesis sin dilatación previa de una estenosis intracraneal de la ACI, sin complicaciones y con buenos resultados.

Aportamos un caso de colocación de endoprótesis en una estenosis de la ACI, realizada sin predilatación de la lesión –se evitaron las complicaciones potenciales descritas en la bibliografía [7-12]– y que mostró una mejoría del flujo distal a la lesión, sin complicaciones neurológicas durante el procedimiento.

### Caso clínico

Varón de 57 años, fumador importante y bebedor moderado, afectado por diabetes tipo 1 con mal control de las cifras de glucemia, diagnosticado de polineuropatía diabética. Antecedentes de arteriosclerosis de miembros inferiores, que había requerido derivación femoropoplítea, y cardiopatía isquémica. Los meses previos había presentado episodios autolimitados de mareo no rotatorio, con disartria y dificultad para la deambulaci3n de minutos de duraci3n; fue tratado inicialmente con ADS y, desde el 3ltimo episodio, con clopidogrel (75 mg/día).

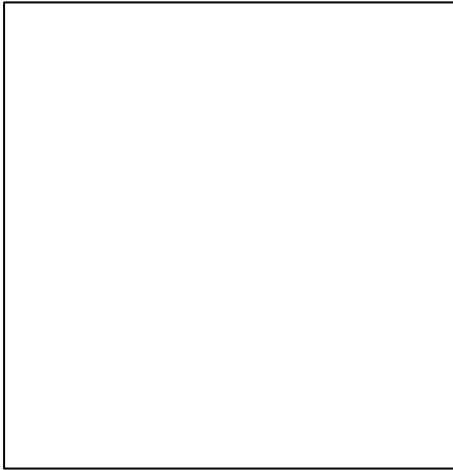
Ingres3 por p3rdida de fuerza en miembro superior izquierdo de predominio dis-

tal, con desviaci3n de la comisura bucal a la derecha y Babinski izquierdo.

Una ecografía Doppler color carotídea revel3 una estenosis mayor del 75% en la ACI izquierda. En la TAC craneal se observaron pequeñas lesiones hipodensas subcorticales frontales posteriores derechas, sugestivas de lesiones isquémicas previas en el territorio de la arteria cerebral media derecha. Una angiografía cerebral mostr3 una estenosis del 75% en la ACI izquierda (asintomática) y más del 70% de estenosis en la ACI derecha (segmento cavernoso) (Fig. 1a). La arteria comunicante anterior suplía las arterias cerebrales anterior y media derechas. Había también una estenosis en el origen de la arteria vertebral izquierda y aterosclerosis de la basilar.

El tratamiento de la estenosis cerebral se decidi3 sobre la base de la asociaci3n de lesiones isquémicas coronarias y cerebrales, y de la progresi3n de los sntomas isquémicos cerebrales a pesar del tratamiento farmacol3gico. Despu3s de una explicaci3n amplia del procedimiento y de los riesgos, se obtuvo el consentimiento del paciente.

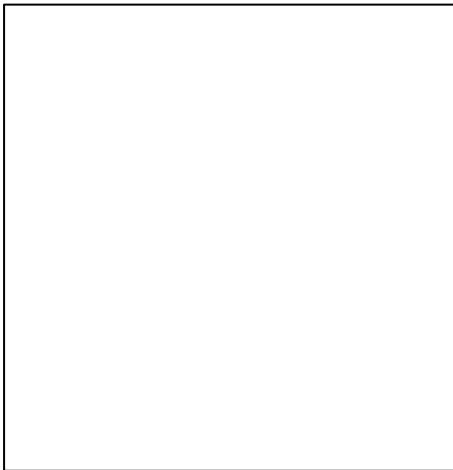
La intervenci3n se realiz3 bajo anestesia general. Por arteria femoral derecha se lleg3 a la arteria car3tida derecha com3n y se cateteriz3 con un cat3ter vertebral 5 French (Terumo Europe NV Leuven, Bélgica). Se avanz3 hasta la ACI, por debajo de la estenosis, con una guía *roadrunner* de 0,035 pulgadas (Cook. William Cook Europe), y se introdujo un cat3ter de 7 French y 80 cm de largo (Cook. William Cook Europe) hasta la ACI proximal. En ese momento, se administraron 7.500 UI de heparina intravenosa y 300 mg de solinitrina



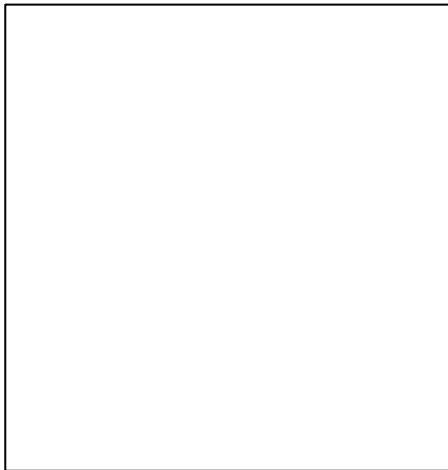
**Figura 1a.** Angiograma de la arteria carótida interna derecha. Proyección lateral que muestra una estenosis mayor del 70% del segmento cavernoso de la arteria carótida interna (flecha). Proximal a la estenosis se detectan pequeñas irregularidades en la luz por ateromatosis.



**Figura 1b.** Radiografía lateral, donde podemos observar el extremo de la guía en segmento M1 de arteria cerebral media (flecha grande) y las marcas radiopacas de la endoprótesis vascular en la silla turca (flechas pequeñas).



**Figura 1c.** Proyección lateral después de la colocación de la endoprótesis. Buen resultado anatómico de la luz del vaso, con mejoría del flujo sanguíneo cerebral distal.



**Figura 1d.** Angiografía tras seis meses de seguimiento. Proyección lateral que muestra la luz del vaso sin estenosis de la endoprótesis.

intrarterial. Una guía de 0,014 pulgadas (Guidant. Advanced Cardiovascular Systems Inc. Temecula, Ca) avanzó cuidadosamente y atravesó la estenosis hasta el segmento M1 de la arteria cerebral media. Se colocó una endoprótesis vascular de 3,5 mm de diámetro y 13 mm de largo (Multi-Link Tetra®-Guidant. Advanced

Cardiovascular Systems Inc. Temecula, Ca) bajo control fluoroscópico en la lesión (Fig. 1b). Después de comprobar la posición de la endoprótesis en el nivel de la lesión, se colocó directamente, sin dilatación previa en la estenosis. Durante 10 segundos y a ocho atmósferas, inflamamos el balón y no objetivamos muesca en el mis-

mo posteriormente. Después de desinflar y sacar el balón, se inyectó contraste a través del catéter 7 French, que mostró ausencia de estenosis residual, con buen resultado anatómico (Fig. 1c). El parenquimograma cerebral no mostró defectos de perfusión en el hemisferio derecho, y se observó acortamiento del tiempo circulatorio en ese lado y desaparición del llenado por comunicante anterior desde el lado contralateral. No hubo complicaciones neurológicas inmediatamente después del procedimiento, ni en las siguientes 48 horas. Se continuó con clopidogrel (75 mg/día) y aspirina (200 mg/día) después del tratamiento endovascular durante dos meses. El paciente fue dado de alta sin complicaciones neurológicas. Una angiografía cerebral realizada seis meses después de su colocación, comprobó la endoprótesis sin estenosis patente (Fig. 1d). El paciente se mantiene asintomático neurológicamente tras nueve meses de seguimiento clínico.

### Discusión

La arteriosclerosis intracraneal es una enfermedad con alta morbilidad; sin embargo, las técnicas para la revascularización todavía evolucionan. Algunas series demuestran que, por medio de la ATB intracraneal y eventual colocación de una endoprótesis vascular, se consigue una mejoría o resolución de los déficit neurológicos, que eran crónicos y presumiblemente permanentes e irreversibles en más de un 53% de los pacientes [6].

Los síntomas neurológicos debidos a la enfermedad arteriosclerótica intracraneal se tratan normalmente con fármacos

(bloqueadores de los canales del calcio, fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes), para prevenir nuevos accidentes cerebrovasculares y mejorar la perfusión cerebral. En un pequeño grupo de esos pacientes, el manejo médico no puede evitar la progresión de la enfermedad. En esos casos, el tratamiento quirúrgico (derivación carotídea externa-interna) no ha probado ser más eficaz que los fármacos antiplaquetarios [13].

La ATB intracraneal surge como terapia para esos pacientes que no responden al tratamiento médico convencional o a quienes no les conviene la administración del mismo. Las dificultades en acceder con los balones de angioplastia a la circulación intracraneal y las complicaciones potenciales (como disección o rotura vascular y embolismo, entre otras) ha enlentecido el desarrollo de la angioplastia intracraneal, de manera contraria a los logros conseguidos en la circulación periférica o extracraneal. La puesta a punto de nuevos materiales y de la tecnología de las endoprótesis en la circulación coronaria ha facilitado este abordaje terapéutico.

Se han publicado algunos trabajos sobre la ATB intracraneal [7-11]. Se ha descrito recientemente en la bibliografía la colocación de una endoprótesis sobre una estenosis de la arteria cerebral media [14]. Las complicaciones de la ATB intracraneal son disección, trombosis aguda, rotura vascular y embolización distal. Varios autores han solventado estas complicaciones con colocación de una endoprótesis en las lesiones tras la ATB [2,4,5]. La ATB puede asociarse con un incremento del riesgo de accidentes isquémicos por la liberación de microémbolos. Estas complica-

ciones pueden ser menores con la colocación de endoprótesis sin dilatación previa. Sobre la base de estos hechos, se ha defendido la endoprótesis en algún tipo de lesión intracraneal sin ATB previa [4]. La colocación de una endoprótesis sin predilatación se define generalmente como el uso intencionado de una endoprótesis para tratar una estenosis vascular y no como medida en el caso de fallar la ATB.

En el caso que aportamos, consideramos la posibilidad de atravesar la estenosis sin predilatación, evitando complicaciones embólicas y la disección, y reduciendo los pasos que completan el procedimiento.

El balón se infló hasta ocho atmósferas, y la endoprótesis alcanzó una expansión completa sin muesca residual. La presión se mantuvo durante pocos segundos (10 s), justo el tiempo para permitir la expansión y acomodación de la endoprótesis en la pared del vaso. Un segundo inflado demostró la ausencia de estenosis residual, lo que indicó el final del procedimiento.

La accesibilidad de la endoprótesis en segmentos tortuosos distales de la arteria carótida se ha establecido previamente al usar endoprótesis flexibles y maleables, como la GRII [3]. Nosotros escogimos una endoprótesis Multi-Link Tetra® (Guidant. Advanced Cardiovascular Systems Inc. Temecula, Ca) porque tiene similares características a la endoprótesis periférica Herculink® (Guidant. Advanced Cardiovascular Systems Inc. Temecula, Ca) y tenemos experiencia con este material. Es una endoprótesis premontada en un balón expandible de acero inoxidable 316L y compatible con guías de 0,014

pulgadas. La flexibilidad y maleabilidad nos permitieron alcanzar fácilmente el segmento carotídeo intracraneal. El extremo de la guía de 0,014 pulgadas (Guidant. Advanced Cardiovascular Systems Inc. Temecula, Ca) avanzó hasta el segmento M1 de la arteria cerebral media y proporcionó un soporte adecuado para la colocación de la endoprótesis.

Aunque con la anestesia general se pierde una valoración clínica directa con el paciente, pensamos que se compensa por las facilidades de una endoprótesis mejor posicionada al obviar los movimientos de la cabeza.

Este caso clínico muestra que la colocación de una endoprótesis en un vaso intracraneal distal, tortuoso y estrecho, puede ser factible si usamos endoprótesis coronarias (Multi-Link Tetra®, Guidant Corporation). La colocación de una endoprótesis vascular es una técnica relativamente fácil y eficaz en el tratamiento de las estenosis de la carótida intracraneal, como lo es en la extracraneal. La colocación de una endoprótesis sin predilatación en segmentos críticos evita complicaciones potenciales de la angioplastia, y se logran resultados funcionales y anatómicos mejores. Es necesario un mayor desarrollo de este tipo de materiales para permitir un tratamiento de vasos intracraneales más distales, así como estudios más extensos; pensamos que la colocación de una endoprótesis sin ATB previa en estenosis intracraneales debe limitarse a aquellos pacientes que no mejoren clínicamente, a pesar de un tratamiento médico adecuado, y tengan una anatomía favorable que permita el paso de guías y catéteres.

## Bibliografía

1. Feldman RL, Trigg L, Gaudier J, Galat J. Use of coronary Palmaz-Schatz stent in the percutaneous treatment of an intracranial carotid artery stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 38: 316-9.
2. Dorros G, Cohn JM, Palmer LE. Stent deployment resolves a petrous carotid artery angioplasty dissection. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 392-4.
3. Al-Mubarak N, Gómez CR, Vitek JJ, Roubin GS. Stenting of symptomatic stenosis of the intracranial internal carotid artery. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1949-51.
4. Fessler RD, Lanzino G, Guterman LR, Miletič RS, Lopes DK, Hopkins N. Improved cerebral perfusion after stenting of a petrous carotid stenosis: technical case report. *Neurosurgery* 1999; 45: 638-42.
5. Morris PP, Martin EM, Regan J, Braden G. Intracranial deployment of coronary stents for symptomatic atherosclerotic disease. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1688-94.
6. Ramee SR, Dawson R, McKinley KL, Felberg R, Collins TJ, Jenkins JS, et al. Provisional stenting for symptomatic intracranial stenosis using a multidisciplinary approach: acute results, unexpected benefit, and one-year outcome. *Cathet Cardiovasc Interv* 2001; 52: 457-67.
7. Clark WM, Barnwell SL, Nesbit G, O'Neill OR, Wynn ML, Coull BM. Safety and efficacy of percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1200-4.
8. Mori T, Mori K, Fukuoka M, Arisawa M, Honda S. Percutaneous transluminal cerebral angioplasty: serial angiographic follow-up after successful dilatation. *Neuroradiology* 1997; 39: 111-6.
9. Takis C, Kwan ES, Pessin MS, Jacobs DH, Caplan LR. Intracranial angioplasty: experience and complications. *Am J Neuroradiol* 1997; 18: 1661-8.
10. Marks MP, Marcellus M, Norbash AM, Steinberg GK, Tong D, Albers GW. Outcome of angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis. *Stroke* 1999; 30: 1065-9.
11. Connors III JJ, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999; 91: 415-23.
12. Ueda T, Yuh WTC. Safety of angioplasty for intracranial artery. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 2021.
13. The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191-200.
14. Gómez CR, Misra VK, Campbell MS, Soto RD. Elective stenting of symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Am J Neuroradiol* 2000; 21: 971-3.

*COLOCACIÓN DE ENDOPRÓTESIS  
VASCULAR SIN DILATACIÓN PREVIA  
EN ESTENOSIS INTRACRANEAL  
DE LA CARÓTIDA INTERNA.  
A PROPÓSITO DE UN CASO*

**Resumen.** Introducción. *Se ha publicado recientemente la aplicación de stents coronarios para el tratamiento de las estenosis de la arteria carótida interna (ACI) intracraneal, sobre todo en pacientes sin respuesta a tratamiento médico y con progresión de los síntomas neurológicos. El stenting en las lesiones vasculares intracraneales del territorio carotídeo se ha usado casi exclusivamente para el tratamiento de las complicaciones debidas a la angioplastia transluminal con balón. En casos seleccionados y sin dilata-*

*STENTING SEM DILATAÇÃO  
PRÉVIA NA ESTENOSE  
INTRA-CRANIANA DA CARÓTIDA  
INTERNA. A PROPÓSITO  
DE UM CASO*

**Resumo.** Introdução. *Foi recentemente publicada a aplicação de stents coronários para o tratamento das estenoses da artéria carótida interna (ACI) intra-craniana, sobretudo em doentes sem resposta ao tratamento médico e com progressão dos sintomas neurológicos. O stenting das lesões vasculares intra-cranianas do território carotídeo foi utilizado quase exclusivamente para o tratamento das complicações devidas à angioplastia transluminal com balão. Em casos seleccionados e sem dilatação*

*ción previa de la estenosis podríamos colocar un stent. Caso clínico. Presentamos un caso de stenting carotídeo intracraneal, sin dilatación previa, en un paciente varón de 57 años con múltiples factores de riesgo arterioscleróticos. El paciente presentaba síntomas neurológicos sin respuesta a tratamiento médico, debidos a una estenosis mayor del 70% del segmento cavernoso de la ACI derecha, demostrada en el estudio arteriográfico. La anatomía favorable y el material utilizado permitieron el paso del stent por la estenosis sin necesidad de dilatación. No se observaron complicaciones inmediatas, y se visualizó una arteria carótida de calibre normal de la estenosis y se mostraba un angiograma cerebral normal. El paciente continúa con tratamiento médico y permanece neurológicamente estable en el seguimiento clínico durante 9 meses. Conclusión. En casos seleccionados, la colocación de un stent carotídeo intracraneal, sin dilatación previa con balón, puede ofrecer un buen resultado para evitar las complicaciones de la angioplastia (dissección, rotura o embolismo). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 34-40]*

**Palabras clave.** Arteriosclerosis. Estenosis carotídea intracraneal. Stenting. Tratamiento.

*prévia da estenose, poderíamos colocar um stent. Caso clínico. Apresentamos um caso de stenting carotídeo intra-craniano, sem dilatação prévia, num doente de sexo masculino de 57 anos de idade com múltiplos factores de risco arterioscleróticos. O doente apresentava sintomas neurológicos sem resposta a tratamento médico, devidos a uma estenose superior a 70% do segmento cavernoso da ACI direita, demonstrada no estudo arteriográfico. A anatomia favorável e o material utilizado permitiram a passagem do stent pela estenose sem necessidade de dilatação. Não se observaram complicações imediatas, visualizou-se uma artéria carótida de calibre normal da estenose e a angiografia cerebral foi normal. O doente continua com tratamento médico e permanece neurologicamente estável no seguimento clínico durante 9 meses. Conclusão. Em casos seleccionados, a colocação de um stent carotídeo intra-craniano, sem dilatação prévia com balão, pode oferecer um bom resultado para evitar as complicações da angioplastia (dissecção, rotura ou embolismo). [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 34-40]*

**Palavras chave.** Arteriosclerose. Estenose carotídea intra-craniana. Stenting. Tratamiento.

## Reimplante de extremidad superior. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

M. Vega de Céniga <sup>a</sup>, M.T. Reina-Gutiérrez <sup>a</sup>,  
F.J. Serrano-Hernando <sup>a</sup>, M.D. Gimeno García-Andrade <sup>b</sup>

### REPLANTATION OF THE UPPER LIMB. A CASE REPORT AND LITERATURE SURVEY

**Summary.** Introduction. A wide experience on finger replantation has been published but there are few reports on more proximal replantations. The success of the procedure is more likely the more distal the level of amputation, and it depends specially on the revascularisation achieved. Case report. Male, 40 years-old, suffers, in a car accident, amputation of his left upper extremity at the middle third of the forearm. We proceed to the replantation of the limb through osteotomy and osteosynthesis of radius and ulna, termino-terminal suture of radial and ulnar arteries and cephalic vein, reconstruction of median, radial and ulnar nerves, muscles and tendons. Time of surgery: 12 h 10 min; time of ischemia: 5 h 20 min. Postoperative treatment includes wide-range antibiotics and systemic heparinization. Maximum CPK: 1,544; creatinine: 0,4. We complete the procedure with free skin grafts. Postoperative control of vascularization is performed with pulsioximetry, clinical exploration and arteriography, and follow-up with the co-Doppler and segmentary pressures. Oral anticoagulation is maintained for 9 months. Fourteen months later the extremity remains completely revascularized, has regained partial discriminative sensibility, almost complete mobility in hand and wrist, presents good sthetic result and complete acceptance from the patient. Conclusions. This type of patient benefits from a multidisciplinary team with capacity for immediate response. It is important to reconstruct the maximum possible number of arteries and veins, although venous drainage through one single undamaged vessel of sufficient diameter can be enough. Postoperative control must be strict to guarantee the success of the procedure. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 41-9]

**Key words.** Limb replantation. Traumatic amputation. Vascular trauma.

<sup>a</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. <sup>b</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

Correspondencia:

Dr. Francisco Javier Serrano Hernando. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. E-28040 Madrid. Fax: +34 913 303 043. E-mail: fserrano@hsc.insalud.es  
© 2003, ANGIOLOGÍA

### Introducción

Las amputaciones traumáticas de extremidades constituyen una patología poco frecuente y algunos casos pueden ser candidatos al reimplante del segmento amputado. Existen varias series publicadas sobre reim-

plantes digitales, con resultados globalmente buenos, pero pocos casos a niveles más proximales. En estos últimos, los resultados se muestran más irregulares [1-7]. El éxito depende, en gran medida, de la revascularización adecuada del segmento amputado, y la funcionalidad última, de la repa-



ración y regeneración de los tejidos blandos y de las estructuras nerviosas. Presentamos un caso de amputación traumática de extremidad superior a la altura del tercio medio del antebrazo, reimplantado con éxito.

### Caso clínico

Paciente varón de 40 años, sin antecedentes de interés, trasladado a nuestro centro tras sufrir un accidente de tráfico, con amputación de extremidad superior izquierda a la altura del tercio medio del antebrazo (Fig. 1). El paciente es atendido en el lugar del accidente por el personal de emergencias extrahospitalarias 15 minutos después del suceso; se conserva la extremidad amputada en hielo y se traslada al paciente. Mecanismo de amputación: contusión y sección completa, sin aplastamiento y con adecuada conservación de partes blandas. Lesiones asociadas: fractura de clavícula izquierda, fractura cerrada de radio y cúbito derechos, traumatismo craneoencefálico (TCE) con otorragia izquierda –neurologicamente intacto; escala de Coma de Glasgow (GCS), 15; una tomografía computarizada (TC) craneal de urgencia muestra ocupación de celdas mastoideas sin hematoma intracraneal ni lesiones viscerales–.

Se estabiliza al paciente y, descartadas lesiones asociadas en el sistema nervioso central, tórax, abdomen y pelvis, se procede a la intervención quirúrgica urgente (1 h 10 min después del accidente), que se inicia con dos equipos multidisciplinares, constituidos por traumatólogos, incluido un especialista en cirugía de la mano, y cirujanos vasculares: el primero prepara el segmento amputado con lavado, osteo-

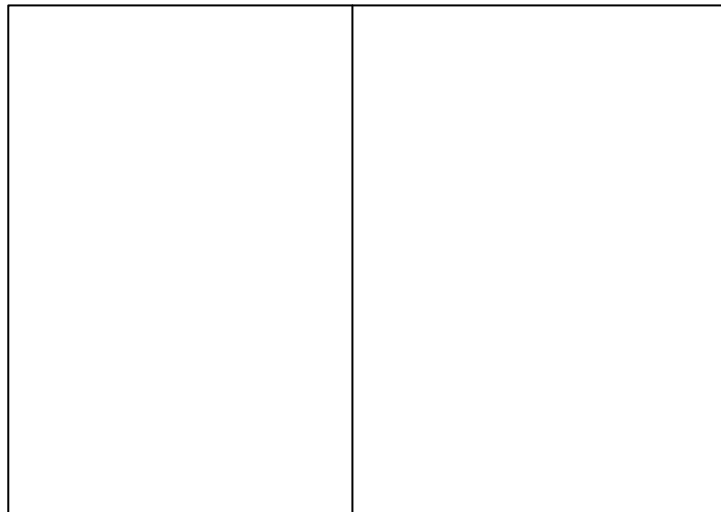
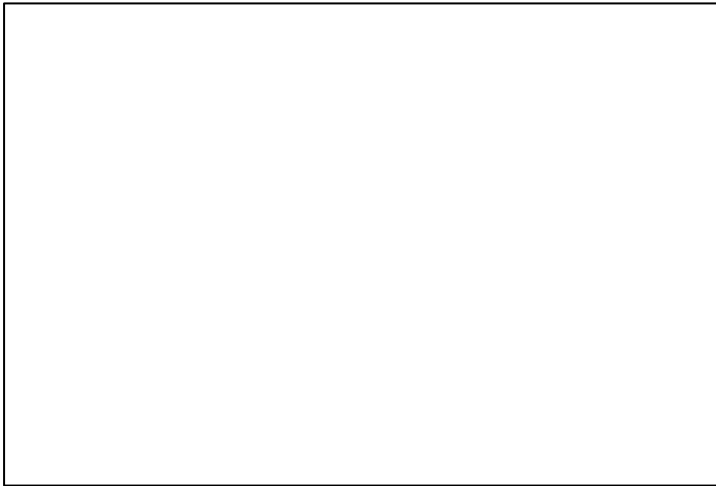
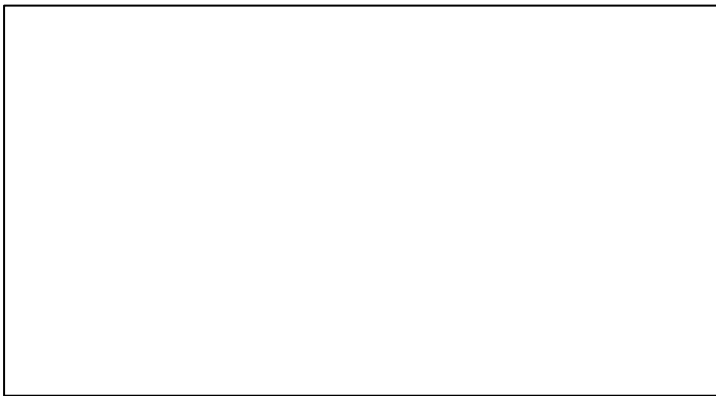


Figura 1. Segmento amputado al inicio de la intervención quirúrgica.

tomía de 2,5 cm y disección de arterias radial y cubital y nervios mediano, radial y cubital; el segundo prepara el muñón, con lavado, osteotomía de cúbito y radio de 1 cm y disección de arteria y vena humerales, arterias radial y cubital y venas cefálica y basílica, además de nervios radial, cubital y mediano. La pieza se irriga abundantemente con suero salino heparinizado frío (4 °C) intrarterial e intravenoso (IV). Se practica osteosíntesis de radio y cúbito con placas AO (asociación para la osteosíntesis) y reconstrucción vascular mediante sutura terminoterminal espatulada de vena cefálica (Figs. 2 y 3). La vena basílica es de muy fino calibre, no apta para sutura, y no se encuentran otras venas susceptibles de reconstrucción vascular. No se utilizan *shunts* temporales. Se consigue una revascularización completa e inmediata de la mano, con un tiempo total de isquemia de 5 h 20 min (corresponde aproximadamente a 2 h de isquemia fría y 3 h 20 min de isquemia caliente). Se com-



**Figura 2.** Reconstrucción vascular. La flecha superior indica la arteria cubital reparada; la flecha inferior izquierda señala la arteria radial, y la inferior derecha, la vena cefálica.



**Figura 3.** Detalle de las anastomosis vasculares. La flecha superior muestra la anastomosis terminoterminal radial, y la inferior, la sutura de la vena cefálica.

pleta la intervención con fasciotomía palmar, microsutura de nervios mediano, radial y cubital, sutura de vientres musculares y aproximación de la piel. Así, el orden seguido en la reparación es: hueso–arterias–venas–nervios–músculos–piel. Se deja un drenaje Penrose en la región posteroexterna del antebrazo, que se retira a las 24 h. El tiempo total de intervención es de 12 h 10 min. Se transfunden un total de siete concentrados de hemáties y tres unidades de plasma.

En el tratamiento postoperatorio se incluyen:

- Elevación de la extremidad para evitar el edema.
- Cobertura antibiótica con cefazolina y gentamicina.
- Heparina sódica IV en dosis anticoagulantes (850 UI/h en perfusión continua).
- Dextrano IV durante las primeras 48 h.
- Analgesia.
- Curas locales, cubriendo los defectos residuales de la piel en las regiones dorsal y volar del antebrazo con injertos cutáneos libres, cinco semanas después de la intervención, para acelerar la cicatrización y la rehabilitación.

Se obtiene una creatinfosfocinasa (CPK) máxima de 1.544 U/L 24 h después de la intervención; el potasio y la creatinina se mantienen normales en todo momento (3,7 mEq/L y 0,4 mg/dL, respectivamente).

El control postoperatorio de la vascularización se realiza mediante exploración clínica y pulsioximetría en los primeros días, arteriografía de control 19 días después de la intervención, y estudio hemodinámico una vez cicatrizadas las heridas. No se presentan complicaciones vasculares en ningún momento. La arteriografía (Fig. 4) confirma la permeabilidad de las anastomosis radial, cubital y cefálica, arcos palmares y arterias metacarpianas sin defectos, y desarrollo precoz de circulación venosa colateral. El estudio hemodinámico muestra ondas PVR (registro de presión-volumen) presentes en el antebrazo, levemente aplanadas respecto a la extremidad contralateral, con índice distal de 0,72 (0,88 en extremidad superior derecha) y buenas ondas PPG (fotopleletismografía) en todos los dedos.

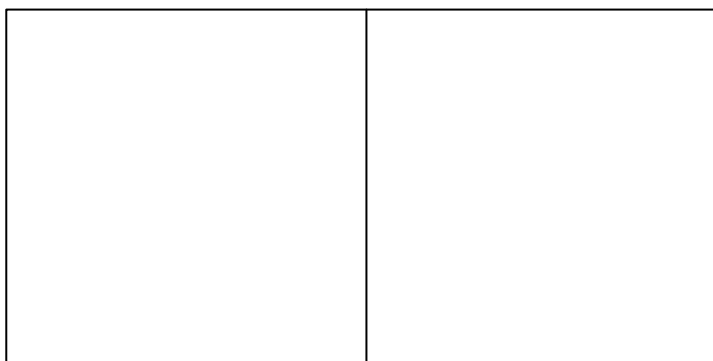
**Figura 4.** Arteriografía de control: fases precoces arteriales y fase venosa tardía (las flechas indican la localización de las anastomosis vasculares).

La estancia hospitalaria total es de 49 días. Al alta se mantiene anticoagulación oral durante nueve meses, con antiagregación indefinida posterior.

Catorce meses después de la intervención el paciente presenta una revascularización completa de la extremidad, con buen trofismo de partes blandas, sin signos de insuficiencia venosa. Ha recuperado sensibilidad termoalgésica, propioceptiva y discriminativa parcial en la muñeca, palma, dorso de la mano y en todos los dedos. No tiene dolor y ha conseguido movilidad prácticamente completa de la muñeca y de la mano, con flexoextensión activa grado 4/5 que le permite la prensión de objetos, oposición del pulgar y pinza fina con todos los dedos. Presenta sólo una limitación de la pronación secundaria a una osificación de la membrana interósea (Fig. 5). Continúa el programa de rehabilitación, no ha necesitado intervenciones ortopédicas adicionales y la aceptación del paciente es completa.

## Discusión

El primer reimplante de una extremidad



**Figura 5.** Movilidad de la mano 14 meses después de la intervención: el paciente ha recuperado la capacidad de prensión de objetos y pinza fina.

amputada fue descrito por Malt y McKhann en 1962. Desde entonces se han publicado algunas series que incluyen, en su mayoría, reimplantes digitales, con unas tasas de éxito globales entre 50 y 96% [1-7]. Recogemos las más importantes en la tabla. Las posibilidades de éxito dependen del nivel de amputación, mecanismo lesional, grado de lesión tisular y tiempo de isquemia caliente [1,5]. Nuestro paciente era un buen candidato para intentar un reimplante, ya que se trataba de un hombre joven y sano, que recibió atención médica rápida y correcta, sin otras lesiones graves asociadas, y presentaba buena preserva-

**Tabla.** Resultados de series de reimplantes publicadas entre 1995 y 2000.

	Houzé et al, 1998 [1]		Troum et al, 1995 [4]		Romero-Zárate et al, 2000 [3]		Waikakul et al, 1998 [5]	
	N.º	Superv.	N.º	Superv.	N.º	Superv.	N.º	Superv.
N.º total	24	54	48	58,7	85	82,3	186	89,8
Dedos-palma	–	–	45	56	78	82	24	97,5
Muñeca	2	50	1	100	4	75	75	98,6
Antebrazo	10	60	1	100	1	100	50	98
Codo	–	–	–	–	–	–	9	88,8
Brazo	12	50	1	100	2	100	28	53,5

N.º: número de casos. Superv.: porcentaje de supervivencia de los segmentos reimplantados.

ción tanto del muñón como del segmento amputado. Actualmente se indica el reimplante en pacientes menores de 55 años con amputación de pulgar, múltiples dedos, mano o brazo [6], que no incluyan alguna de las siguientes contraindicaciones: lesión vital asociada, destrucción importante o contaminación extrema de los tejidos, amputación a varios niveles de la misma extremidad, enfermedad de base de mal pronóstico o ausencia de funcionalidad previa de la extremidad amputada.

La valoración inicial del paciente politraumatizado al ingresar en un servicio de urgencias incluye una exploración clínica completa, analítica, radiografías de columna cervical, tórax, pelvis y extremidades lesionadas, ecografía abdominal, ECG y estudios dirigidos en función de los hallazgos previos y del mecanismo lesional, como TC craneal en nuestro caso, TC torácica o abdominal, y otros. Así se consigue una valoración completa del paciente, la clasificación de las lesiones y la priorización de las medidas a tomar.

Nuestro paciente presentaba TCE leve, sin clínica neurológica, con afectación únicamente del peñasco, descartando hematoma o afectación intracraneal, y fractura de clavícula, radio y cúbito. La amputación de su extremidad superior izquierda constituía su lesión más grave y prioritaria.

Otras contraindicaciones relativas son la patología psiquiátrica del paciente que imposibilite su rehabilitación y el tiempo de isquemia caliente mayor de 12 h [5]. El tiempo de isquemia tolerable varía según el nivel de amputación, más corto cuanto más proximal. Buncke habla de un tiempo de isquemia máximo de 15-20 h para los dedos frente a las 4-6 h recomendables para el brazo [6]. La preservación del segmento en frío puede prolongar el tiempo permitido hasta la reperusión. Los valores de CPK y potasemia en el postoperatorio inmediato son un buen indicativo del sufrimiento muscular. Según Waikakul, la potasemia del segmento reimplantado es el mejor dato pronóstico objetivo del éxito o fracaso del reimplan-

te. Los valores más elevados se asocian a una peor funcionalidad a largo plazo y se aconseja incluso evitar el reimplante si se obtienen valores superiores a 6,5 mmol/L 30 min después de la reperfusión [5].

El procedimiento quirúrgico recomendado se ha descrito en la exposición del caso clínico. La revascularización frecuentemente es posible mediante una sutura terminoterminal de los vasos, resecaando los bordes traumatizados, debido al acortamiento óseo que se realiza previo a la osteosíntesis. En casos de lesión arterial extensa, puede recurrirse a la interposición de un injerto venoso. Xiang-Zhen describió algunas reconstrucciones vasculares atípicas, como la inversión proximal de la arteria radial o la revascularización distal a partir de la arteria cubital o de la rama profunda de la arteria radial [8]. La reconstrucción del máximo número posible de venas, como recomienda la mayor parte de autores [1,3,5-7,9-11], favorece el drenaje en la extremidad reimplantada, evitando el edema y una mayor lesión de masa muscular, estructuras nerviosas e incluso los injertos vasculares por compresión. Sin embargo, nuestra experiencia muestra que una sola vena de buen calibre puede resultar un drenaje suficiente mientras se desarrolla nueva circulación venosa colateral. El intento de sutura de otras venas de muy fino calibre o con importante lesión de su pared, como era el caso de nuestro paciente, puede alargar el procedimiento sin conseguir un mayor drenaje venoso eficaz. En estos casos de reconstrucción venosa única será especialmente importante proteger este vaso con medidas posturales que eviten el edema y con anticoagulación sistémica cuando no existan contraindicaciones para

la misma. Hemos observado un precoz desarrollo de nueva circulación venosa colateral en el segmento reimplantado en la arteriografía de control apenas tres semanas después de la intervención (Fig. 4). Por otro lado, se debe tener especial cuidado en la hemostasia y en descomprimir el compartimento flexor del antebrazo y el túnel del carpo, por el riesgo de síndrome compartimental y lesión del nervio mediano secundarios al edema postoperatorio.

Los cuidados postoperatorios se centran en conservar la viabilidad y función del segmento reimplantado [12]. Recomendamos la heparinización sistémica precoz, más necesaria cuanto más proximal sea el nivel de amputación, y especialmente en lesiones de aplastamiento extenso, salvo que existan contraindicaciones sistémicas para la anticoagulación, como ocurre en muchos politraumatizados, en función de las lesiones asociadas. Añadimos antiagregación, en forma de dextrano IV en los primeros días, y una prolongada cobertura antibiótica y estricta asepsia. No existen pautas unánimes para la profilaxis trombótica en las series publicadas, aunque es frecuente la utilización de heparina sódica durante el postoperatorio inmediato [1,3,6,7,9,10]. Incluso algunos autores han recomendado el uso de fibrinolíticos en casos seleccionados [9,10]. Nosotros mantuvimos la anticoagulación sistémica durante algunos meses después del alta para proteger fundamentalmente el lecho y la anastomosis venosa mientras se desarrollaba suficiente circulación colateral. Morrison [13] también apunta la posibilidad de tratamiento anticoagulante a medio plazo en los reimplantes, sin especificar pautas ni indicaciones concretas. Es recomen-

dable también comenzar la fisioterapia precozmente. El edema, venoso y linfático, siempre presente desde los primeros momentos tras la revascularización, puede producir compresión y lesión tardía en los tejidos blandos, afectar la circulación arterial y venosa, y contribuir a la rigidez tardía de la mano [14]. La simple elevación de la extremidad lo alivia en gran medida.

Las complicaciones posquirúrgicas más temidas son las trombosis vasculares, seguidas de necrosis y sobreinfección muscular. Ninguna de ellas se presentó en nuestro paciente. Factores predisponentes para la trombosis vascular incluyen: tracción, compresión o torsión vascular, vasoespasmo, hipotermia e hipotensión [10]. Las trombosis arteriales precoces requieren una reintervención inmediata para salvar la extremidad. El pronóstico y actitud a tomar frente a una trombosis arterial tardía dependen de las características de ésta y de la circulación colateral que haya desarrollado el segmento reimplantado [13]. Es fundamental una monitorización estrecha, con valoración clínica frecuente en los primeros días. La pulsioximetría es una técnica accesible, fácil de utilizar, no invasiva, continua, aplicable desde las primeras horas y no varía su eficacia en distintas razas. Detecta un déficit de perfusión antes incluso de que se manifieste clínicamente, y puede diferenciar una oclusión venosa (la saturación cae a menos del 85%) de una arterial (se anula el registro) [15]. Pasados los primeros días, puede completarse el estudio postoperatorio con una arteriografía, eco-Doppler y pletismografía, para verificar la permeabilidad de las anastomosis vasculares y la integridad de la circulación distal. En caso de *bypass* venoso, el seguimiento deberá reali-

zarse a largo plazo, por la posibilidad de estenosis, oclusión o dilatación tardías.

En el seguimiento se valoran tanto los datos objetivos (trofismo de los tejidos, vascularización, movilidad, sensibilidad) como subjetivos (satisfacción del paciente, capacidad funcional en las actividades diarias) [11,16]. La mayoría de los pacientes recuperan una función parcial, para lo cual necesitan un programa exhaustivo de rehabilitación, fisioterapia y terapia ocupacional, motivación, un buen estado anatómico del reimplante y, a menudo, varias intervenciones quirúrgicas adicionales (tenolisis, transferencias o injertos tendinosos, reconstrucción nerviosa, resección de queloides). En los reimplantes proximales se ve limitada la motilidad de las articulaciones distales, pero la mayoría consigue realizar una prensión gruesa, y algunos, en reimplantes más distales, una pinza fina. El paciente suele desarrollar mecanismos compensadores, como un mayor control ocular, un patrón distinto de movimientos y una sobrecompensación con la extremidad sana [14]. Todos han recuperado la sensibilidad termoalgésica protectora en las series publicadas, incluso la sensibilidad discriminativa en reimplantes del tercio distal del antebrazo o de muñeca. En amputaciones incompletas, con integridad de las estructuras nerviosas, el potencial de recuperación es del 100%; la restauración de una perfusión normal resulta crucial para la recuperación sensitiva. El impacto psicológico en el paciente de todo este proceso es muy importante y se debe estar alerta ante la posibilidad de aparición de trastornos psicológicos tardíos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes quedan satisfechos y recuperan una buena adaptación social, a pesar de que pocos vuelven

a su ocupación original. Según dos informes publicados en 1996 y 1998, la recuperación funcional de extremidades superiores, a diferencia de las inferiores, es mayor en reimplantes que en amputaciones primarias con ajuste de prótesis [17-18].

## Conclusiones

En amputaciones traumáticas de extremidad superior, algunos casos seleccionados pueden beneficiarse del reimplante de la misma, para lo cual es necesario un equipo multidisciplinar (personal de emergencias extrahospitalarias, personal de urgencias, traumatólogos, cirujanos vasculares, anes-

tesistas, intensivistas) con una capacidad de respuesta y coordinación inmediatas. Es importante asegurar la viabilidad del injerto mediante la reconstrucción del mayor número de arterias y venas posible, aunque en nuestro caso, el drenaje venoso por un único vaso, una vena cefálica de buen calibre y sin lesiones, ha sido suficiente mientras se desarrollaba una mayor red venosa colateral. La funcionalidad última dependerá de una cuidadosa reparación de las estructuras nerviosas y los tejidos blandos. Además, es imprescindible una estrecha monitorización postoperatoria con el objetivo de detectar y corregir cualquier complicación de forma precoz. Se completa con un programa de rehabilitación intensivo y prolongado.

## Bibliografía

1. Houzé de L'Aulnoit S, Schoofs M, Leps P. Les macroréimplantations du membre supérieur. Résultats à propos de 24 observations. *Ann Chir Plast Esthét* 1998; 43: 175-81.
2. Houzé de L'Aulnoit S, Schoofs M, Leps P, Auvray G. Échec des macroréimplantations du membre supérieur: chirurgie et devenir. À propos de 11 cas. *Ann Chir Plast Esthét* 2001; 46: 89-94.
3. Romero-Zárate JL, Pastrana-Figueroa JM, Granados-Martínez R. Upper extremity replantation: three-year experience. *Microsurg* 2000; 20: 202-6.
4. Troum S, Floyd WE III. Upper extremity replantation at a regional medical center: a six-year review. *Am Surg* 1995; 61: 836-9.
5. Waikakul S, Vanadurongwan V, Unnanuntana A. Prognostic factors for major limb re-implantation at both immediate and long-term follow-up. *J Bone Joint Surg (Br)* 1998; 80B: 1024-30.
6. Buncke HJ Jr. Microvascular hand surgery—transplants and replants—over the past 25 years. *J Hand Surg* 2000; 25: 415-28.
7. Dubert T, Malikov SA, Dinh A, Kupatadze DD, Oberlin C, Alnot JY, et al. Réimplantations partielles après traumatisme proximal de membres. *Rev Chir Orthop* 2000; 86: 665-74.
8. Xiang-Zhen G, Gong-Kang H. Use of distal arteries for microvascular reconstruction in forearm and hand surgery. *Microsurg* 1996; 17: 180-3.
9. Sood R, Bentz ML, Shestak KC, Browne EZ Jr. Extremity replantation. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 317-29.
10. Atiyeh BS, Hamdan AM, Musharafieh RS. Local recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) thrombolytic therapy in microvascular surgery. *Microsurg* 1999; 19: 265-71.
11. Berger A, Brenner P, Flory P, Schaller E, Schneider W. Progress in limb and digital replantation: part B. *World J Surg* 1990; 14: 807-18.
12. Monzó-Abad E, Manzanos-Luna A, Cruz-Moratinos A, Franco-Gay ML. Cuidados postoperatorios en las lesiones graves del miembro superior. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1988; 35: 62-7.
13. Morrison WA, Mitchell GM, Hickey MJ. Late occlusion of microvascular vein grafts in replantation. *J Hand Surg* 1998; 23A: 1106-11.
14. Meuli-Simmen C, Canova M, Bollinger A, Meyer VE. Long-term follow-up after finger and upper-limb replantation: clinical, angiologic and lymphographic studies. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14: 131-6.
15. Graham B, Paulus DA, Caffee HH. Pulse oximetry for vascular monitoring in upper extremity replantation surgery. *J Hand Surg* 1986; 11A: 687-92.
16. Zhong-Wei C. Progress in limb and digital replantation: part A—introduction. *World J Surg* 1990; 14: 804-6.
17. Graham B, Adkins P, Tsai T, Firrell J, Breidenbach WC. Major replantation versus revision

amputation and prosthetic fitting in the upper extremity: a late functional outcomes study. *J Hand Surg* 1998; 23A: 783-91.

18. Holmberg J, Lindgren B, Jutemark R. Replan-

tation-revascularization and primary amputation in major hand injuries. Resources spent on treatment and the indirect costs of sick leave in Sweden. *J Hand Surg [Br]* 1996; 21B: 576-80.

**REIMPLANTE DE EXTREMIDAD SUPERIOR.  
PRESENTACIÓN DE UN CASO  
Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA**

**Resumen.** Introducción. *Se ha publicado una amplia experiencia sobre reimplante digital, pero escasa a niveles más proximales. El éxito del procedimiento es más probable cuanto más distal sea el nivel de amputación y depende especialmente de la revascularización conseguida.* Caso clínico. *Varón, 40 años, en accidente de tráfico sufre amputación de antebrazo izquierdo a la altura del tercio medio. Se procede al reimplante del mismo mediante osteotomía y osteosíntesis de radio y cúbito, sutura termino terminal de arterias radial y cubital y vena cefálica, reconstrucción de nervios mediano, radial y cubital, vientres musculares y tendones. Tiempo total de intervención: 12 h 10 min; tiempo de isquemia: 5 h 20 min. El tratamiento postoperatorio incluye antibioterapia de amplio espectro y heparinización sistémica. CPK máxima: 1.544; creatinina: 0,4. Se complementa con injertos cutáneos libres. El control postoperatorio de la vascularización se realiza con pulsioximetría, exploración clínica y arteriografía, y el seguimiento, con eco-Doppler y presiones segmentarias. Se mantiene anticoagulación oral durante nueve meses. Catorce meses después, la extremidad presenta revascularización completa, sensibilidad discriminativa parcial, motilidad casi completa en mano y muñeca, buen resultado estético y aceptación completa por el paciente. Conclusiones. Este tipo de pacientes se beneficia de un equipo multidisciplinar con capacidad de respuesta inmediata. Es importante reconstruir el mayor número de arterias y venas posible, aunque el drenaje venoso por un vaso único, de suficiente calibre y sin lesiones, puede resultar suficiente. El control postoperatorio debe ser estricto para garantizar el éxito de la intervención.* [ *ANGIOLOGÍA* 2003; 55: 41-9 ]

**Palabras clave.** Amputación traumática. Reimplante de la extremidad. Traumatismo vascular.

**REIMPLANTE DO MEMBRO SUPERIOR.  
APRESENTAÇÃO DE UM CASO  
E REVISÃO DA BIBLIOGRAFIA**

**Resumo.** Introdução. *Foi publicada uma ampla experiência sobre reimplante digital, contudo escassa a níveis mais proximais. O êxito do procedimento é mais provável quanto mais distal for o nível da amputação, e depende essencialmente da revascularização conseguida.* Caso clínico. *Homem de 40 anos de idade, sofreu num acidente de viação amputação do antebraço esquerdo ao nível do terceiro médio. Proceeu-se ao reimplante do mesmo mediante osteotomia e osteosíntese do rádio e do cúbito, sutura término-terminal das artérias radial e cubital e veia cefálica, reconstrução dos nervos mediano, radial e cubital, corpos musculares e tendões. Tempo total de intervenção: 12 h 10 min; tempo de isquemia: 5 h 20 min. O tratamento pós-operatório incluiu antibioterapia de largo espectro e heparinização sistémica. CPK máxima: 1.544; creatinina: 0,4. Complementou-se com enxertos cutâneos livres. O controlo pós-operatório da revascularização realizou-se com oximetria de pulso, exame clínico e arteriografia, e o seguimento, com eco-Doppler e pressões segmentais. Manteve-se anticoagulação oral durante nove meses. Após catorze meses, a extremidade apresenta revascularização completa, sensibilidade discriminativa parcial, motilidade quase completa da mão e do pulso, bom resultado estético e aceitação completa pelo doente. Conclusões. Este tipo de doentes é beneficiado por uma equipa multidisciplinar com capacidade de resposta imediata. É importante reconstruir o maior número de artérias e veias possível, embora a derivação venosa por um vaso único, de calibre suficiente e sem lesões, pode ser suficiente. O controlo pós-operatório deve ser estricto para garantir o êxito da intervenção.* [ *ANGIOLOGÍA* 2003; 55: 41-9 ]

**Palavras chave.** Amputação traumática. Reimplante de a extremidade. Traumatismo vascular.



## Aneurismectomía con preservación del bazo en el tratamiento electivo del aneurisma de arteria esplénica

A. Pelayo-Salas, M.C. de la Fuente-Juárez, F. Guiu-Callen, J.L. González-Navarro, J.L. de Frutos-Rincón, L. Pérez Ruiz

### ANEURYSMECTOMY WITH PRESERVATION OF THE SPLEEN IN THE ELECTIVE TREATMENT OF SPLENIC ARTERY ANEURYSM

**Summary.** Introduction. Splenic artery aneurysms (SAA) are the most frequently occurring aneurysms in the splanchnic territory and are the third most common of all intra-abdominal aneurysms, behind those that affect the abdominal aorta and the iliac arteries. Normally, these aneurysms are usually single and do not produce any symptoms; they are detected and diagnosed accidentally in complementary explorations that are recommended and performed for other causes. Casereport. We report the case of a patient with unspecified symptomatology attributed to the presence of two SAA located close to each other, one of which was 3 cm in diameter. These aneurysms were diagnosed following a CAT scan and a selective arteriography. The patient was submitted to a surgical intervention in which the aneurysm was removed and the spleen preserved without reconstruction of the splenic artery, and excellent results were obtained. Conclusions. We consider aneurysmatic resection with preservation of the spleen to be one of the surgical options to be taken into account when faced with SAA. Nevertheless, it is also important to evaluate the anatomical characteristics of the aneurysm, the particular conditions of each patient and the therapeutic possibilities available in each centre. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 50-4]

**Key words.** Aneurysm. Aneurysmectomy. Computerised axial tomography. Spleen. Splenic artery. Surgery.

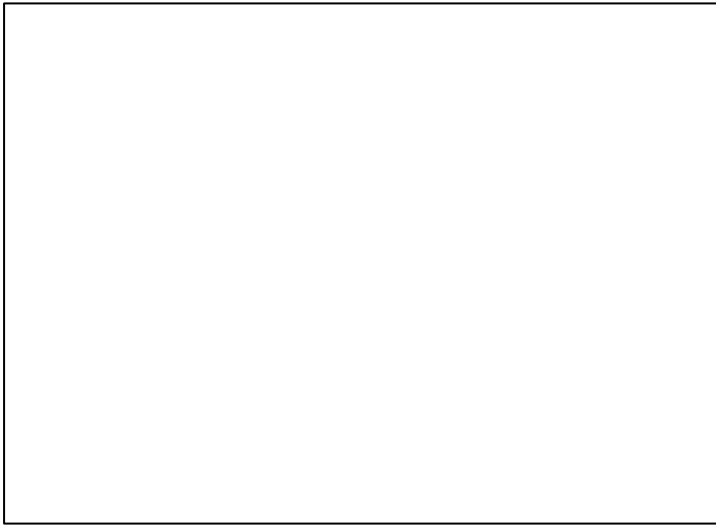
### Introducción

Los aneurismas de la arteria esplénica (AAE) son poco frecuentes y, normalmente, asintomáticos, aunque sus complicaciones incluyen ruptura y hemorragia masiva, factores que presentan una elevada mortalidad [1]. Actualmente se diagnostican con mayor frecuencia, debido a la gran cantidad de exploraciones complementa-

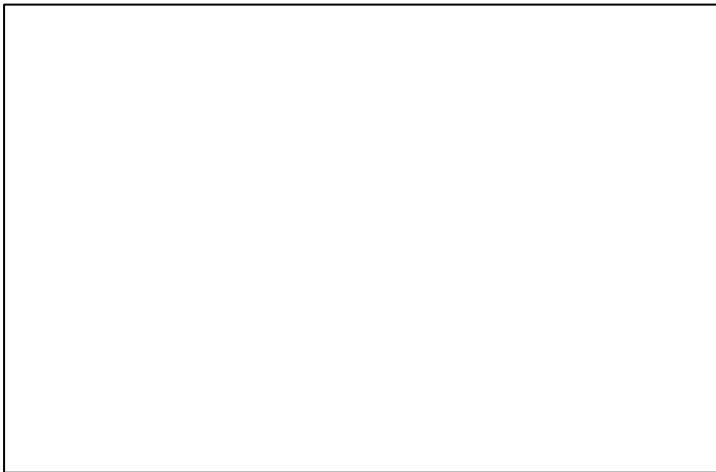
rias que se realizan, y en su mayoría son hallazgos casuales [2]. Los métodos diagnósticos por excelencia son la tomografía axial computarizada (TAC) y la arteriografía selectiva [3], aunque también pueden ser necesarias otras pruebas diagnósticas [1,2]. La mayor parte de los autores abogan por un tratamiento quirúrgico [4-6]; no obstante, existe controversia respecto al tratamiento a seguir. Las técnicas

Sección de Cirugía Vascular. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España.

Correspondencia:  
Dr. Ángel Pelayo Salas. Humbert Torres, 6, esc. dcha. 5.º 2.ª. E-25008 Lleida. E-mail: angel.pelayo@wanadoo.es  
© 2003, ANGIOLOGÍA



**Figura 1.** Radiografía de abdomen: en el hipocondrio izquierdo se visualiza imagen redondeada de contorno radiopaco en territorio de la arteria esplénica.



**Figura 2.** Arteriografía de tronco celíaco: se visualizan dos dilataciones aneurismáticas en la arteria esplénica.

## Caso clínico

Paciente de 72 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, que presenta dolor epigástrico irradiado a hipocondrio izquierdo de unos 13 meses de evolución. El dolor es de tipo cólico, sin relación con la ingesta y sin otra sintomatología acompañante. En la exploración abdominal se aprecia una masa pulsátil con latido audible a la auscultación y con soplo sistólico de pequeña intensidad. En la radiografía simple de abdomen se observa una imagen de 3 cm de diámetro, calcificada y redondeada, situada en hipocondrio izquierdo paravertebralmente (Fig. 1).

Se realiza TAC abdominal, que evidencia el hallazgo de un quiste renal izquierdo y una masa en territorio de arteria esplénica de unos 3 cm de diámetro. Con el diagnóstico de sospecha de AAE, se realiza DIVAS arterial del sector aortoiliaco y visceral abdominal, y se aprecia elongación de la aorta abdominal con leves signos de ateromatosis y buena permeabilidad de arterias renales, hepática y mesentérica superior. En la arteria esplénica se evidencia, asimismo, un aneurisma que presenta calcificaciones alejadas de su luz por trombosis mural, con otro de menor tamaño, más distalmente (Fig. 2).

La paciente se interviene mediante laparotomía subcostal izquierda. Tras apertura de la transcavidad de los epiplones, se evidencia un AAE calcificado, situado en su tercio proximal y cercano al tronco celíaco, de unos 3 × 2 cm de diámetro. Se aprecia, asimismo, otro pequeño aneurisma más distal, de 1 cm de diámetro; ambos se relacionan íntimamente con la cara

descritas más frecuentemente en la literatura son: la embolización [7], la ligadura de la arteria esplénica y la resección aneurismática asociada a esplenectomía [8].

Presentamos el caso de un doble AAE diagnosticado en una paciente con sintomatología inespecífica, cuyo tratamiento quirúrgico fue la resección del aneurisma sin reconstrucción arterial y con preservación del bazo.

anterior del páncreas. Se procede a una disección cuidadosa de la arteria esplénica, con hemostasia del lecho pancreático, y se realiza aneurismectomía, mediante ligadura de la arteria esplénica, con preservación del bazo.

El curso postoperatorio transcurre sin incidencias, sin evidencia de fístula pancreática ni infarto esplénico. El estudio histológico confirmó la existencia de dos cavidades aneurismáticas próximas entre sí, una de 2,8 × 2 cm de diámetro y otra de 0,8 cm, con fenómenos de fibrosis y calcificación.

## Discusión

Los AAE son más frecuentes en mujeres (3:1), y en la III y VII década de la vida [1]. La mayoría de los AAE son simples, saculares y se asientan en el tercio distal de la arteria. El diámetro medio de los aneurismas solitarios suele ser de 2 cm (1,5-3,5 cm). Cuando son múltiples, como en el caso que presentamos, su diámetro es aproximadamente de 1,3 cm [9].

Existen varios factores que se relacionan con la etiopatogenia de esta enfermedad. La paciente del caso remitido presenta un AAE doble de etiología arteriosclerótica, tal y como se confirmó posteriormente en el estudio histológico; es una de las causas más frecuentes [3]. No se hallaron otras posibles causas relacionadas: no había hipertensión portal asociada, ni antecedentes de traumatismo abdominal ni defectos congénitos, factores todos ellos también relacionados [1,10].

Menos de un 20% de los aneurismas presentan sintomatología [1]. Suelen ser molestias vagas en el epigastrio o el hipocondrio

izquierdo, que pueden acompañarse de vómitos; más raramente, estos síntomas pueden adquirir un carácter crónico y simular colecistitis o úlcera péptica. En la exploración, se suele apreciar una masa pulsátil acompañada de soplo. En el caso que presentamos destaca una sintomatología de larga duración y la existencia de dos AAE, próximos entre sí, lo que resulta excepcional. Además, en la exploración destaca una masa abdominal pulsátil con soplo audible asociado, lo que nos hizo sospechar la existencia del AAE.

Para el diagnóstico de esta patología, además de una cuidadosa exploración física, se necesita la realización de pruebas complementarias. La radiografía de abdomen, la ecografía abdominal y, en casos de hipertensión portal, el eco-Doppler, son exploraciones útiles. Sin embargo, la TAC y la angiografía selectiva de tronco celíaco y de la arteria esplénica [11] son las exploraciones más importantes –estas pruebas diagnósticas fueron realizadas en nuestro paciente–. Otras técnicas, como la angiografía digital [2], la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la resonancia magnética, también pueden ser útiles.

Actualmente se deben establecer criterios de selección de los pacientes con AAE para indicar el tratamiento más adecuado en cada caso [4,6]. Existe el tratamiento conservador, con controles periódicos cada 6-12 meses, con ecografía o TAC abdominal [12] o la cirugía programada en todos los pacientes sintomáticos, especialmente si se trata de mujeres en edad fértil. En los casos complicados con rotura, el tratamiento quirúrgico urgente es imperativo. El procedimiento de elección está en función de las condiciones generales del paciente y de la localización del aneurisma [13]. Si el AAE

se encuentra próximo al tronco celíaco, puede preservarse el bazo, ya que la vascularización esplénica se mantiene desde el estómago por los vasos cortos [14]. En el caso presentado, la vascularización del bazo se mantuvo después de la aneurismectomía, por lo que no practicamos esplenectomía. Cuando el aneurisma se localiza en el tercio distal de la arteria o sus ramas, suele necesitarse la esplenectomía. Si existe hipertensión portal segmentaria del cuadrante superior izquierdo, la aneurismectomía y esplenectomía suelen curar.

La cirugía laparoscópica de los AAE aporta todas las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva y es válida para la resección o ligadura del aneurisma. En los últimos años se han publicado varios casos sin complicaciones postoperatorias [11,15]. La embolización arterial a través de catéter, con el empleo de elementos que induzcan trombosis del AAE (*coils*), es un procedimiento que debe reservarse a los pacientes con ele-

vado riesgo quirúrgico [7]; sin embargo, hay autores que lo consideran el tratamiento de elección, ya que ofrece menor morbilidad que la cirugía [16] y permite preservar la función inmunológica del bazo [17].

Hemos hallado pocos casos en la bibliografía de resección de AAE sin reconstrucción arterial y con preservación del bazo [18,19], que es la técnica quirúrgica aplicada en nuestra paciente. Existen publicaciones en las que se realiza ligadura de la arteria esplénica sin producir necrosis del bazo, pero se trata de traumatismos esplénicos que requieren esplenorrafia o esplenectomía parcial [8].

Consideramos la resección aneurismática con preservación esplénica como una de las opciones quirúrgicas a tener en cuenta ante un AAE. No obstante, se deben valorar las características anatómicas del aneurisma, las condiciones particulares de cada paciente y las posibilidades terapéuticas disponibles en cada centro.

## Bibliografía

1. Navarrete-Guijosa F, González-González J, Estevan-Solano JM. Aneurismas de la arteria esplénica. In Estevan Solano JM, ed. Tratado de Aneurismas. Barcelona: Uriach; 1997. p. 431-9.
2. Merlo M, Cumino A, Pecchio A, Carignano G, Mioli PR, Cassolino P. Splenic artery aneurysm. Two successfully operated cases. *Minerva Cardioangiol* 1998; 46: 123-6.
3. Jiménez-Miramón J, Jover-Navalón JM, Cerquella-Hernández C, Díaz-Giménez LM, Fernández-Lobato R, Moreno-Azcoita M. Aneurismas de la arteria esplénica. *Cir Esp* 1994; 56: 23-7.
4. Mattar SG, Lumsden AB. The management of splenic artery aneurysm: experience with 23 cases. *Am J Surg* 1995; 169: 580-4.
5. Gil-Zuricelay C, Pinedo-Fernández R, Ortiz de Urbina-López J, Díaz-Aguirregoitia J, Lor-Balla-briga F, Gil-Turner C. Aneurisma de la arteria esplénica: toracofrenolaparotomía izda. como incisión quirúrgica ocasional. *Cir Esp* 1981; 35: 251.
6. Granov AM, Polysalov VN, Tarazov PG, Saikin VK. Clinical aspects of diagnosis and treatment of aneurysms of the splenic artery. *Klin Med* 1990; 68: 60-3.
7. Miyazaki M, Udagawa I, Koshikawa H, Ito H, Kaiho S, Suzuki H, et al. Transcatheter embolization of splenic artery aneurysm; a case report. *Rinsho Hoshasen* 1990; 35: 641-4.
8. Keramidas D, Buyukunal C, Senyuz O, Dolatzas T. Splenic artery ligation: a ten-year experience in the treatment of selected cases of splenic injuries in children. *Jpn J Surg* 1991; 21: 172-7.
9. Vázquez-Echarri J, García-García S, Van der Hofstadt JM, Pérez-Auladell V, Peydro-Blasco J, Van der Hofstadt C. Aneurismas múltiples de la arteria esplénica. Aportación de un caso. *Cir Esp* 1986; 40: 712-7.
10. Ohta M, Hashizume M, Tanoue K, Kitano S, Sugimachi K, Yasumori K. Splenic hyperkinetic state and splenic artery aneurysm in por-

- tal hypertension. Hepatogastroenterology 1992; 39: 529-32.
11. Agell J, Naja I, Sala-Planell E, Sánchez-Ortega JM. Aneurismas de arteria esplénica. A propósito de un caso y revisión. Cir Esp 1988; 44: 489-93.
  12. Hallett JW Jr. Splenic artery aneurysms. Semin Vasc Surg 1995; 8: 321-6.
  13. Roubal P, Ondrůskova O, Leypold J, Gregor Z, Podlaha J. Aneurysm of the splenic artery. Rozhl Chir 1997; 76: 551-3.
  14. de Perrot M, Buhler L, Deleaval J, Borisch B, Mentha G, Morel P. Management of true aneurysms of the splenic artery. Am J Surg 1998; 175: 466-8.
  15. Arca MJ, Gagner M, Heniford BT, Sullivan TM, Beven EG. Splenic artery aneurysms: methods of laparoscopic repair. J Vasc Surg 1999; 30: 184-8.
  16. Tarazov PG, Polysalov VN, Ryzhkov VK. Transcatheter treatment of splenic artery aneurysms (SAA). Report of two cases. J Cardiovasc Surg 1991; 32: 128-31.
  17. Reidy JF, Rowe PH, Ellis FG. Splenic artery aneurysm embolization: the preferred technique to surgery. Clin Radiol 1990; 41: 281-2.
  18. Martínez E, Menéndez AR, Ablanedo P. Splenic artery aneurysms. Int Surg 1986; 71: 95-9.
  19. Du Toit DF, Theron JC, Groenewald JH. Aneurysm of the splenic artery: a controversial entity. S Afr Med J 1983; 63: 54-5.

#### ANEURISMECTOMÍA CON PRESERVACIÓN DEL BAZO EN EL TRATAMIENTO ELECTIVO DEL ANEURISMA DE ARTERIA ESPLÉNICA

**Resumen.** Introducción. Los aneurismas de la arteria esplénica (AAE) son los más frecuentes del territorio esplácnico y ocupan el tercer lugar dentro de los aneurismas intraabdominales, después de los que asientan en la aorta abdominal y en las arterias ilíacas. Normalmente, estos aneurismas suelen ser únicos y no producen sintomatología; se detectan y diagnostican accidentalmente en exploraciones complementarias indicadas y realizadas por otras causas. Caso clínico. Se presenta el caso de una paciente con sintomatología inespecífica atribuible a la presencia de dos AAE, localizados ambos próximos entre sí, y uno de ellos de 3 cm de diámetro. Dichos aneurismas se diagnosticaron después de realizar una TAC y una arteriografía selectiva. Se intervino quirúrgicamente a la paciente y se practicó resección del aneurisma y preservación del bazo, sin reconstrucción de la arteria esplénica. Se obtuvieron excelentes resultados. Conclusiones. Consideramos la resección aneurismática con preservación esplénica como una de las opciones quirúrgicas a tener en cuenta ante un AAE. No obstante, se deben valorar las características anatómicas del aneurisma, las condiciones particulares de cada paciente y las posibilidades terapéuticas disponibles en cada centro. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 50-4]

**Palabras clave.** Aneurisma. Aneurismectomía. Arteria esplénica. Bazo. Cirugía. Tomografía axial computarizada.

#### ANEURISMECTOMIA COM PRESERVAÇÃO DO BAZO NO TRATAMENTO ELECTIVO DO ANEURISMA DA ARTÉRIA ESPLÉNICA

**Resumo.** Introdução. Os aneurismas da artéria esplénica (AAE) são os aneurismas mais frequentes do território esplénico e ocupam o terceiro lugar dentro dos aneurismas intra-abdominais, depois dos que assentam na aorta abdominal e nas artérias ilíacas. Normalmente, estes aneurismas são únicos e não produzem sintomatologia; detectam-se e diagnosticam-se accidentalmente em exames complementares indicados e realizados por outras causas. Caso clínico. Apresenta-se o caso de uma doente com sintomatologia inespecífica atribuível à presença de dois AAE, ambos de localização próxima, tendo um o diâmetro de 3 cm. Estes aneurismas foram diagnosticados após a realização de uma TAC e de uma arteriografia selectiva. A doente foi submetida a intervenção cirúrgica e realizou-se a ressecção do aneurisma e preservação do bazo, sem reconstrução da artéria esplénica, e obtiveram-se excelentes resultados. Conclusões. Consideramos a ressecção aneurismática com preservação esplénica como uma das opções cirúrgicas a ter em conta perante um AAE. Não obstante, devem valorizar-se as características anatómicas do aneurisma, as condições particulares de cada doente e as possibilidades terapêuticas disponíveis em cada centro. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 50-4]

**Palavras chave.** Aneurisma. Aneurismectomia. Artéria esplénica. Bazo. Cirurgia. Tomografia axial computarizada.

# Simulación numérica de flujo sanguíneo: una herramienta útil en cirugía vascular

J. Rivera-Amores<sup>a</sup>, G. Houzeaux<sup>b</sup>

## THE NUMERICAL SIMULATION OF BLOOD FLOW: A USEFUL TOOL IN VASCULAR SURGERY

**Summary.** Aims. *The aim of this paper is to survey the method and the tools used in numerical simulation applied to the study of blood flow and to illustrate their usefulness by analysing a simple application in the field of vascular surgery.* Development. *We describe the steps that lead to the construction of the model to be analysed, and the physical foundations and the magnitudes, which are determined by mathematical calculations. We analyse a shunt that was implanted in a section of artery with 75% stenosis and a graft with the same diameter as the artery; we compare two possible options with different angles between the graft and the artery in the distal anastomosis; and we assess the areas with a retrograde flow and abnormally low shear stresses. A simplified two-dimensional geometrical model is used, and the analysis is performed using the GID and FAUST computer applications.* Conclusions. *The value of numerical simulation as a tool for use in haemodynamic studies is clearly demonstrated. One of the possibilities it offers is to enable the surgeon to gain an approximate idea of the haemodynamic and mechanical conditions that will occur after the implantation of a shunt. In the example analysed, two regions were detected in which the haemodynamic conditions were favourable for intimal hyperplasia (IH) throughout the better part of the heart cycle, which coincides well with the clinical data reported in the literature. The greater the angle of incidence in the distal anastomosis is, the more favourable these conditions will be for IH.* [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 55-63]

**Key words.** Anastomosis. Atherosclerosis. Intimal hyperplasia. Numerical simulation. Restenosis. Shear stress. Shunt.

<sup>a</sup>Escuela Universitaria Politécnica de Manresa (Universidad Politécnica de Cataluña). Manresa, Barcelona. <sup>b</sup>CIMNE (Universidad Politécnica de Cataluña). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Juanjo Rivera. Avda. de les Bases de Manresa, 61. E-08240 Manresa (Barcelona). Fax: +34 938 777202. E-mail: rivera@eupm.upc.es

Agradecimientos. Al CIMNE, por haber facilitado parte del software que se ha utilizado en la realización del presente trabajo (preprocesador y posprocesador GID), y al Prof. Ramón Codina, autor del módulo de cálculo por elementos finitos FAUST, también utilizado en este trabajo.

© 2003, ANGIOLOGÍA

## Introducción

La simulación numérica de procesos físicos mediante el ordenador es una herramienta de uso muy extendido actualmente en numerosos campos de la ciencia y de la técnica: meteorología, electrónica, construcción, industria del automóvil, procesos de fabricación, etc.

El método consiste en analizar el comportamiento de un sistema de manera virtual, mediante el diseño de un modelo que represente el sistema que se va a estudiar y la resolución de las ecuaciones que lo controlan. Para que una simulación sea fiable, el modelo que representa el sistema ha de reproducir de manera adecuada la realidad (geometría, condiciones de contorno y

características de los materiales que constituyen el sistema). Además, el procedimiento de cálculo y las simplificaciones, que necesariamente se han de hacer, se han de ajustar lo máximo posible al comportamiento real del sistema.

En medicina se utiliza la simulación en diversos campos, como la mecánica del movimiento o la implantación de prótesis, entre otros. La simulación de flujo sanguíneo es otro de los campos que está adquiriendo importancia en los últimos tiempos, gracias a la mejora en las técnicas de adquisición de datos fisiológicos—anemometría Doppler, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM), etc.—, que permiten reproducir muy fielmente la realidad [1-5], y gracias también al gran avance que está experimentando la velocidad de cálculo de los procesadores. Diversos trabajos demuestran la fiabilidad de la simulación, pues comparan los datos que se obtienen con los que se miden experimentalmente *in vitro* [6,7], los cuales, a su vez se contrastan con los que se obtienen *in vivo*.

Una revisión general sobre el flujo sanguíneo centrada en sus posibles implicaciones en cirugía vascular es la de Ku [8].

Una de las aplicaciones de la simulación numérica de flujo sanguíneo es el estudio de las zonas afectadas por aterosclerosis y las diversas posibilidades de revascularización mediante la implantación de derivaciones u otros elementos. Aunque existen otros factores, las condiciones hemodinámicas influyen de manera decisiva en el desarrollo postoperatorio de la íntima en determinadas zonas, bien del injerto, bien de la arteria principal; ésta es la causa principal de

reestenosis [8-14] a corto o medio plazo. Mediante la simulación se puede determinar qué opción, entre las consideradas *a priori* por el médico, es la que presentará mejores condiciones hemodinámicas después de la intervención. Al mismo tiempo, se puede analizar la importancia de ciertos detalles, como el calibre del injerto en relación con los vasos sanguíneos, el ángulo de incidencia más adecuado entre el injerto y la arteria, la importancia de realizar una anastomosis limpia, etc.

En este trabajo se revisa el método y las herramientas con las que se trabaja en el campo de la simulación numérica de flujo sanguíneo y se analiza su aplicación a una situación concreta.

## Material y métodos

La simulación empieza por disponer de un modelo que reproduzca lo más fielmente posible el sistema en estudio, en nuestro caso la geometría de los vasos, la distribución de las estenosis en la zona de estudio y las condiciones de contorno, que pueden hacer referencia al flujo o a las presiones. Estos datos se pueden obtener mediante una TC o una RM para cada paciente en particular. A ellos habrá que añadir las características físicas de la sangre (densidad y viscosidad). Una vez construido el modelo, se resuelven las ecuaciones de movimiento del fluido, ecuaciones de Navier-Stokes:

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0$$

$$\rho \left( \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u}$$

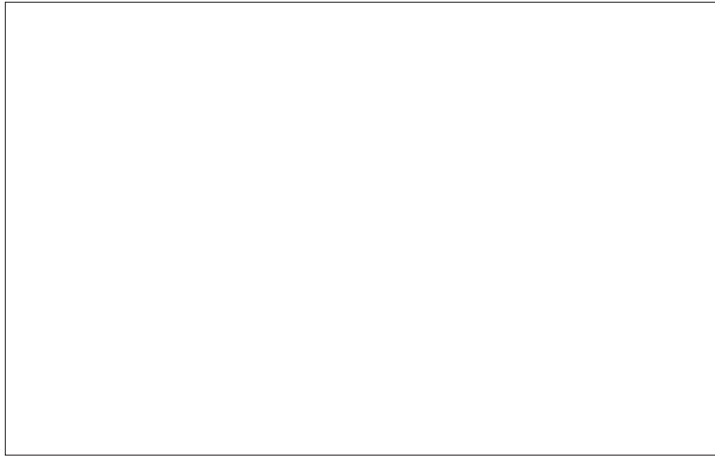


Figura 1. Tensión de cizallamiento en la pared arterial.

donde  $\rho$  es la densidad,  $\mathbf{u}$  el vector velocidad,  $t$  el tiempo,  $p$  la presión y  $\mu$  la viscosidad. La resolución de las ecuaciones se realiza mediante la técnica denominada de elementos finitos [15,16], un método de cálculo con el que se obtienen soluciones aproximadas de las variables que intervienen en las ecuaciones, en este caso de velocidades y presiones, además de otros parámetros relacionados con ellas.

Mediante esta técnica se puede simular la distribución de flujo sanguíneo en una zona de tamaño reducido [17] o bien en una zona extensa con diversos conductos colaterales, como la correspondiente a la aorta abdominal y las arterias de las extremidades inferiores, en la que se pretende implantar una derivación u otro elemento. En este último caso, se necesitan, además de la geometría preoperatoria, medidas del flujo en las diferentes salidas de los colaterales, para determinar así la resistencia que ofrece cada una de ellas. Se toma como hipótesis que estas resistencias serán las mismas después de la operación, puesto que corresponden a zonas donde no se interviene, se

realiza la simulación de nuevo con las prótesis implantadas y se determina la redistribución del flujo y las presiones que tendrá lugar [18].

Se pueden analizar asimismo los factores hemodinámicos locales que favorecen el fracaso a corto o medio plazo de las derivaciones. De éstos, los más importantes son la presencia de recirculación y la tensión de cizallamiento del fluido en las proximidades de la pared arterial. Este último es el parámetro mecánico que afecta directamente al endotelio, y al cual son sensibles las células endoteliales.

### Tensión de cizallamiento del fluido

El estado tensional en un punto cualquiera del fluido queda determinado por un conjunto de nueve cantidades que, agrupadas en forma de matriz  $\sigma$ , quedan definidas por:

$$\sigma = -pI + 2\mu D$$

donde  $I$  es la matriz identidad y  $D$  es el tensor de deformaciones.

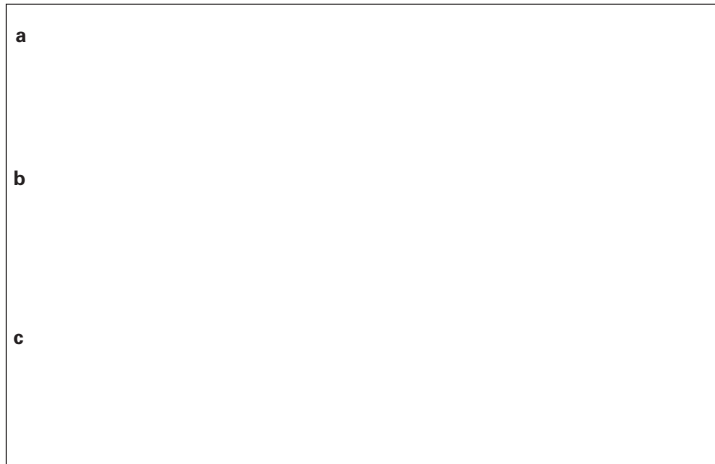
En cada punto de la superficie de la arteria se define el vector unitario perpendicular a ella ( $\mathbf{n}$ ) (Fig. 1), de manera que el vector tensión en ese punto de la superficie del fluido será  $\mathbf{t} = \sigma \cdot \mathbf{n}$ . La componente tangencial del vector  $\mathbf{t}$  se define entonces de la forma:

$$\mathbf{t}_s = \mathbf{t} - (\mathbf{t} \cdot \mathbf{n})\mathbf{n}$$

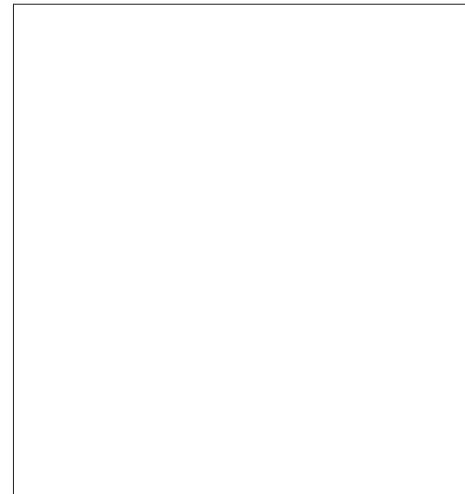
donde  $\mathbf{t}_s$  representa la tensión tangencial del fluido en cada punto de la pared interna de la arteria. Al módulo de  $\mathbf{t}_s$  se le conoce como tensión de cizallamiento en la pared.

El valor promedio normal de la tensión de cizallamiento en las paredes arte-





**Figura 2.** a) Tramo con estenosis del 75%. b) Derivación corta. c) Derivación larga. Las medidas se expresan en milímetros.



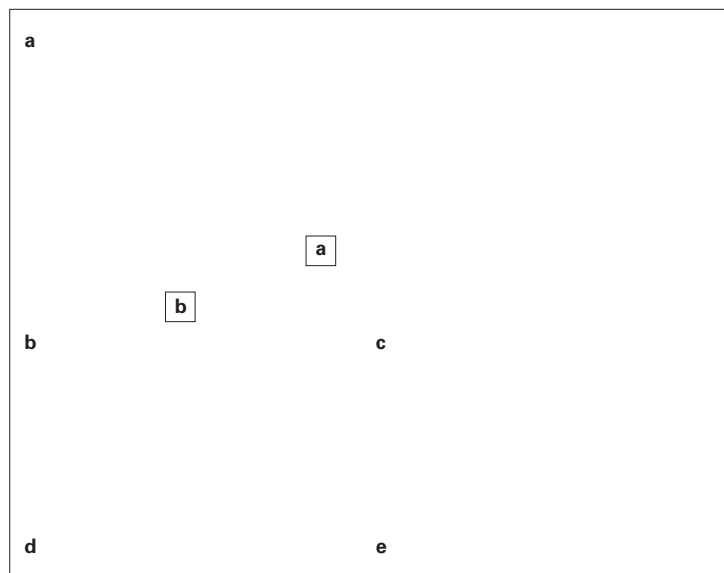
**Figura 3.** Función de onda en la entrada.

riales, al que éstas tienden a adaptarse, es de 1,5 Pa [30]. Una tensión de cizallamiento por encima del valor normal favorece la adhesión de las plaquetas a las paredes arteriales y la posterior trombosis y oclusión en un injerto de diámetro excesivamente pequeño [19]. Por el contrario, una tensión de cizallamiento baja, por ejemplo en injertos de calibre demasiado grande, favorece la hiperplasia intimal (HI) [20-23].

Otro factor que favorece la HI es una tensión de cizallamiento oscilante en signo [20,24,25]; la variación temporal y la espacial de la tensión de cizallamiento son parámetros respecto a los que no hay unanimidad en cuanto a su relación directa con la HI; mientras que en algunos estudios se observa relación [26,27], en otros los resultados indican lo contrario [24]. La tensión de la propia pared arterial también se cita como relacionada con la HI [28].

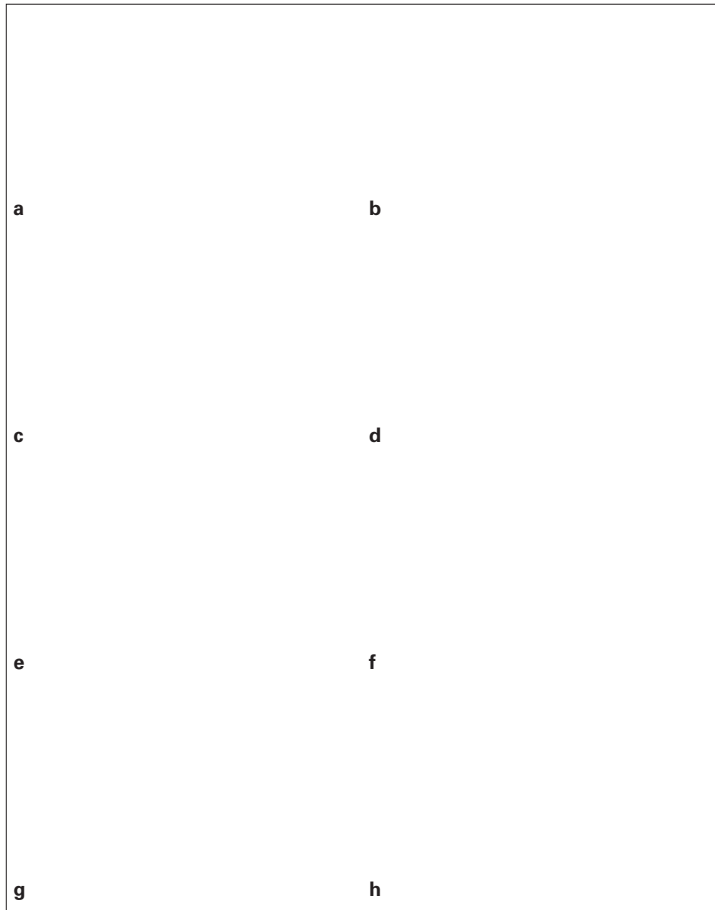
### Ejemplo analizado

Se analiza un tramo arterial con una estenosis asimétrica del 75% del diámetro



**Figura 4.** Representación de los vectores de velocidad en la derivación corta. a) Vista general en el instante 1 (Fig. 3); el círculo corresponde a la zona donde se presentan recirculaciones. b) Ampliación de la zona de interés en el instante 1. c) En el instante 2. d) En el instante 3. e) En el instante 4.

(Fig. 2a), zona que puede corresponder a una arteria coronaria. Se simula una derivación completa, es decir, todo el tramo comprendido entre las dos anastomosis; se supone un injerto de igual diámetro que el de la arteria. Se analizan las condi-



**Figura 5.** Puntos de la zona de interés donde la componente horizontal de la velocidad es negativa, es decir, hay un flujo retrógrado, en los instantes 1, 2, 3 y 4. a, b, c y d corresponden a la derivación corta; e, f, g y h, a la derivación larga.

ciones hemodinámicas tras la implantación de una derivación comparando dos opciones posibles: una, que hemos denominado derivación corta (Fig. 2b), con un ángulo de incidencia entre el injerto y la arteria en la anastomosis distal de  $52^\circ$ , y otra, derivación larga (Fig. 2c), que desemboca más lejos de la estenosis y lo hace con un ángulo de  $40^\circ$ , menor que el anterior.

Se toma un modelo bidimensional que, aunque es menos preciso que uno en tres dimensiones, permite obtener resultados aproximados.

Se supone la sangre como un fluido newtoniano, ya que el carácter no newtoniano es poco significativo en este tipo de estudios [25]. Como densidad de la sangre se toma  $994 \text{ kg/m}^3$  y como viscosidad,  $0,0036 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ . Se supone un flujo pulsátil con una frecuencia de 90 pulsaciones/min y paralelo en la entrada de la derivación con un flujo medio de  $2,1 \text{ cm}^3/\text{s}$  [10] que, con un diámetro de 3 mm, nos da una velocidad media de 30 cm/s. La dependencia temporal de la velocidad que se toma en la entrada se muestra en la figura 3; aunque no se corresponde exactamente con los datos fisiológicos [10], se utiliza por simplicidad. Para el diseño del modelo y para la visualización de los resultados se ha utilizado el programa GID del CIMNE (Centro Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería), y para los cálculos se ha usado el programa FAUST [15].

Se evalúan las zonas de flujo retrógrado y las que presentan valores anormalmente bajos de la tensión de cizallamiento a lo largo de un ciclo cardíaco, por ser éstos los parámetros más importantes desde el punto de vista hemodinámico en relación con la HI postoperatoria.

## Resultados

En la figura 4a se muestra el campo de velocidades que se obtuvo mediante la simulación para la derivación corta completa en el instante 1 del ciclo cardíaco (Fig. 3); en b, c, d y e se muestra una ampliación de la misma derivación correspondiente a la zona donde se suele producir habitualmente la HI—zonas mar-

cadras A y B– en los instantes 1, 2, 3 y 4 (Fig. 3). Se observa que en las zonas A y B existe recirculación y estancamiento en buena parte del ciclo cardíaco.

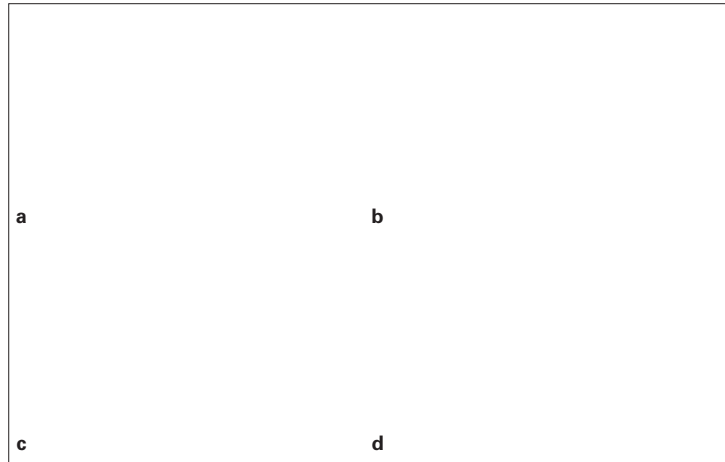
En la figura 5 se muestran los puntos donde el flujo es exclusivamente retrógrado; en a, b, c y d, para la derivación corta, y en e, f, g, y h, para la derivación larga. Se aprecia claramente que el flujo retrógrado a lo largo del ciclo cardíaco es menor en la derivación larga que en la corta; esto se observa más claramente en la zona A que en la B.

En la figura 6 se muestran los valores de las tensiones de cizallamiento en la zona de interés correspondientes a la derivación corta y en los instantes 1, 2, 3 y 4 (Fig. 3). En la figura 7 se indican las zonas donde la tensión de cizallamiento está por debajo, en valor absoluto, del valor normal (1,5 Pa).

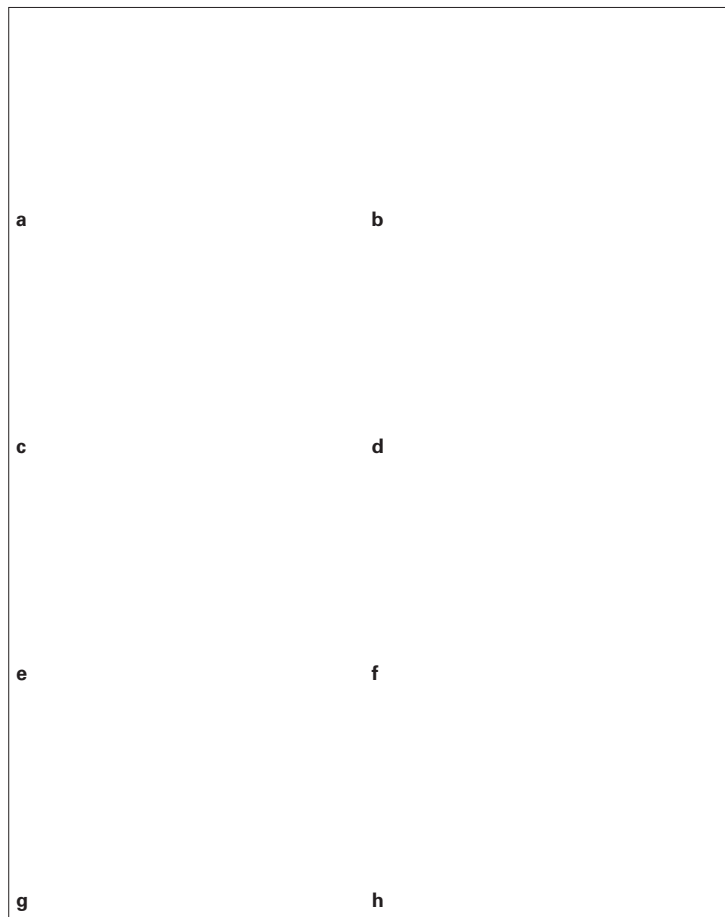
Como se observa, en la pared arterial de las zonas A y B las tensiones de cizallamiento toman valores anormalmente bajos durante buena parte del ciclo. Nuevamente, la derivación larga presenta mejores condiciones que la corta en cuanto a tensión de cizallamiento, ya que los valores de ésta en la pared son superiores en la zona A. Además, la región con valores bajos de tensión de cizallamiento es menos extensa en la derivación larga que en la corta. Obsérvese, además, el carácter oscilante de la tensión de cizallamiento en la derivación corta.

## Discusión

La simulación numérica de flujo sanguíneo es una herramienta útil en estudios



**Figura 6.** Valores de la tensión de cizallamiento en la zona de interés en los instantes 1, 2, 3 y 4 para la derivación corta.



**Figura 7.** Puntos de la zona de interés con valores de la tensión de cizallamiento comprendidos entre  $-1,5$  Pa y  $1,5$  Pa. Las figuras a, b, c y d corresponden a la derivación corta; e, f, g y h, a la derivación larga.

hemodinámicos en general y, particularmente, en aplicaciones relacionadas con problemas circulatorios, como la aterosclerosis, debido a que permite al cirujano tener un conocimiento previo de las condiciones (tanto hemodinámicas como mecánicas) que se presentarán tras una intervención consistente en la instalación de una derivación o bien en algún otro procedimiento de revascularización.

Se ha realizado, a modo de ejemplo, una simulación aproximada de la instalación de una derivación, y se han detectado las zonas donde se produce estancamiento y recirculación tras su implantación. En esas mismas zonas se han detectado también valores anormalmen-

te bajos de la tensión de cizallamiento. Estos factores favorecen la acumulación de materiales en la pared arterial y el consiguiente desarrollo postoperatorio de la íntima. Asimismo, se puede comprobar que la localización de estas zonas coincide con los datos clínicos aportados en la literatura [14].

Se ha comprobado también que el ángulo entre el injerto y la arteria en la anastomosis distal es un factor que altera apreciablemente las condiciones hemodinámicas de la zona; es preferible un ángulo pequeño a uno grande, ya que éste produce un mayor flujo retrógrado y unos valores inferiores de la tensión de cizallamiento en la pared arterial.

### Bibliografía

1. Cebal JR, Löhner R, Yim PJ. Accurate reconstruction of vessels from MR images. *International Journal of Bioelectromagnetism* 2001; 3: 2.
2. Cebal JR. Blood flow simulations in realistic models reconstructed from medical images. Laboratory for Computational Fluid Dynamics. School of Computational Sciences, George Mason University. [http://www.scs.gmu.edu/~jcebral/research\\_indx.html](http://www.scs.gmu.edu/~jcebral/research_indx.html). Fecha última consulta: 20.12.2002.
3. The cardiovascular biomechanics research Laboratory. Stanford University. <http://www.stanford.edu/group/vsrl/index.html>. Fecha última consulta: 15.12.2002.
4. The group of Quarteroni, A. Simulation of blood flow in human vascular districts. École Polytechnique Fédérale de Lausanne. <http://dmawww.epfl.ch/Quarteroni-Chaire/NewResearch/vascular.php3>. Fecha última consulta: 22.12.2002.
5. Laboratoire de Biorhéologie et d'Hydrodynamique Physico-chimique. University Paris 7 - Denis Diderot. <http://www.lbhp.jussieu.fr/WORK/recherch.html>. Fecha última consulta: 07.01.2003.
6. Lei M, Giddens DP, Jones SA, Loth F, Basiouny H. Pulsatile flow in a end-to-side vascular graft model: comparison of computations with experimental data. *J Biomech Eng* 2001; 123: 80-7.
7. Bertolotti C, Deplano V, Fuseri J, Dupouy P. Numerical and experimental models of post-operative realistic flows in stenosed coronary bypasses. *J Biomech* 2001; 34: 1049-64.
8. Ku DN. Blood flow in arteries. *Ann Rev Fluid Mech* 1997; 29: 399-434.
9. Leuprecht A, Perktold K, Prosi M, Berk T, Trubel W, Schima H. Numerical study of hemodynamics and wall mechanics in distal end-to-side anastomoses of bypass grafts. *J Biomech* 2002; 35: 225-36.
10. Friedman MH, Bargerion CB, Deters OJ, Hutchins GM, Mark FF. Correlation between wall shear and intimal thickness at a coronary artery branch. *Atherosclerosis* 1987; 68: 27-33.
11. Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. The role of fluid mechanics in the localization and detection of atherosclerosis. *J Biomech Eng* 1993; 115: 588-94.
12. Friedman MH, Hutchins GM, Bargerion GM, Deters OJ, Mark FF. Correlation between intimal thickness and fluid shear in human arteries. *Atherosclerosis* 1981; 39: 425-36.
13. Moore JE Jr, Xu CH, Glagov S, Zarins CK, Ku DN. Fluid wall shear stress measurements

- in a model of the human abdominal aorta: oscillatory behavior and relationship to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 110: 225-40.
14. Vijayan V, Smith FCT, Angelini GD, Bulbulia RA, Jeremy JY. External supports and the prevention of neointima formation in vein grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24: 13-22.
  15. Codina RA. Nodal-based implementation of a stabilized finite element method for incompressible flow problems. *Int J Num Meth Fluids* 2000; 33: 737-66.
  16. Taylor CA, Hughes TJR, Zarins CK. Finite element modeling of blood flow in arteries. *Comput Methods Appl Mech Eng* 1998; 158: 155-96.
  17. González H, Codina R. Simulación del flujo coronario en 3 dimensiones. In Saiz FJ, Guijarro ED, eds. *XV Congreso Anual de la Asociación Española de Ingeniería Biomédica*. Valencia: Servicio de Publicaciones de la Universidad Politécnica de Valencia SPUPV; 1998. p. 57-60.
  18. Taylor CA, Draney MT, Ku JP, Parker D, Steele BN, Wang K, et al. Predictive medicine: computational techniques in therapeutic decision-making. *computer Aided Surgery* 1999; 4: 231-47.
  19. Badimon L, Badimon JJ, Gálvez A, Chesebro JH, Fuster V. Influence of arterial damage and wall shear rate on platelet deposition. *Ex vivo study in a swine model*. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 312.
  20. Li XM, Rittgers S. Hemodynamic factors at the distal end-to-side anastomosis of a bypass graft different POS:DOS flow ratios. *J Biomech Eng* 2001; 123: 370-76.
  21. Loth F, Jones SA, Zarins CK, Giddens DP, Nassar RF, Glagov S, et al. Relative contribution of wall stress and injury in experimental intimal thickening at PTFE end-to-side arterial anastomosis. *J Biomech Eng* 2002; 124: 44-51.
  22. White SS, Zarins CK, Giddens DP, Bassiouny H, Loth F, Jones SA, et al. Hemodynamic patterns in two models of end-to-side vascular grafts anastomoses: effects of pulsatility, flow division, Reynolds number, and hood length. *ASME J Biomech Eng* 1993; 115: 104-11.
  23. Ku DN, Zarins CK, Giddens DP, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque localization and low and oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 292-302.
  24. Keynton RS, Evancho MM, Sims RL, Rodway NV, Gobin A, Rittgers SE. Intimal hyperplasia and wall shear in arterial bypass graft distal anastomosis: an in vivo model study. *J Biomech Eng* 2001; 123: 464-73.
  25. Bassiouny H, White S, Glagov S, Choi E, Giddens DP, Zarins ZK. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced. *J.Vasc Surg* 1992; 15: 708-17.
  26. Perktold K, Hofer M, Rappitsch G, Loew M, Kuban BD, Friedman MH. Validated computation of physiological flow in a realistic coronary artery branch. *J Biomech* 1998; 31: 217-28.
  27. Kleinstreuer C, Lei M, Archie JP. Flow input waveform effects on the temporal and spatial wall shear stress gradients in a new femoral graft-artery connector. *ASME. J Biomech Eng* 1996; 118: 506-10.
  28. Hofer M, Rappitsch G, Perktold K, Trubel W, Schima H. Numerical study of wall mechanics and fluid dynamics in end-to-side anastomosis and correlation to intimal hyperplasia. *J Biomech* 1996; 29: 1297-308.
  29. Bertolotti C, Deplano V. Three-dimensional numerical simulations of flow through a stenosed coronary bypass. *J Biomech* 2000; 33: 1011-22.
  30. Glagov S, Zarins CK, Giddens DP, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-31.

*SIMULACIÓN NUMÉRICA DE FLUJO SANGUÍNEO: UNA HERRAMIENTA ÚTIL EN CIRUGÍA VASCULAR*

**Resumen.** *Objetivos. Revisar el método y las herramientas con las que se trabaja en la simulación numérica aplicada al estudio del flujo sanguíneo y mostrar su utilidad mediante el análisis de una aplicación sencilla en el campo de la cirugía vascular. Desarrollo. Se exponen los pasos que conducen a la*

*SIMULAÇÃO NUMÉRICA DO FLUXO SANGUÍNEO: UMA FERRAMENTA ÚTIL EM CIRURGIA VASCULAR*

**Resumo.** *Objetivos. Rever o método e as ferramentas com que se trabalham na simulação numérica aplicada ao estudo do fluxo sanguíneo, e mostrar a sua utilidade analisando uma aplicação simples no campo da cirurgia vascular. Desenvolvimento. Expõem-se os passos que conduzem à constru-*

construcción del modelo que se va a analizar, los fundamentos físicos y las magnitudes, que se determinan mediante los métodos matemáticos de cálculo. Se analiza una derivación implantada en un tramo arterial con una estenosis del 75% y un injerto de igual diámetro que el de la arteria, se comparan dos opciones posibles con ángulos distintos entre el injerto y la arteria en la anastomosis distal y se evalúan las zonas con flujo retrógrado y tensiones de cizallamiento anormalmente bajas. Se utiliza un modelo geométrico simplificado en dos dimensiones, y el análisis se realiza con los programas informáticos GID y FAUST. Conclusiones. Se pone de manifiesto la utilidad de la simulación numérica en los estudios hemodinámicos. Una de sus posibilidades es la de permitir al cirujano tener un conocimiento aproximado de las condiciones hemodinámicas y mecánicas que se darán tras la implantación de una derivación. En el ejemplo analizado se han detectado dos zonas donde se dan condiciones hemodinámicas favorables a la hiperplasia intimal (HI) durante buena parte del ciclo cardíaco, en buena correspondencia con los datos clínicos que aporta la literatura. Estas condiciones son más favorables a la HI cuanto mayor es el ángulo de incidencia en la anastomosis distal. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 55-63]

**Palabras clave.** Anastomosis. Aterosclerosis. Derivación. Hiperplasia intimal. Reestenosis. Simulación numérica. Tensión de cizallamiento.

ção do modelo a analisar, os fundamentos físicos e as magnitudes, que se determinam mediante os métodos matemáticos de cálculo. Analisa-se uma derivação implantada num canal arterial com uma estenose de 75% e um enxerto com igual diámetro à artéria, comparam-se duas opções possíveis com ângulos distintos entre o enxerto e a artéria com a anastomose distal, e avaliam-se as zonas com fluxo retrógrado e tensões de cisalhamento anormalmente baixas. Utiliza-se um modelo geométrico simplificado bidimensional, e a análise é realizada com os programas informáticos GID e FAUST. Conclusões. Evidencia-se a utilidade da simulação numérica como ferramenta a utilizar nos estudos hemodinámicos. Uma das suas possibilidades é a de permitir ao cirurgião ter um conhecimento aproximado das condições hemodinámicas e mecánicas que ocorrerão após o implante de uma derivação. No exemplo analisado detectaram-se duas zonas onde se verificam condições hemodinámicas favoráveis à hiperplasia intimal (HI) durante boa parte do ciclo cardíaco, em boa correspondência com os dados clínicos apresentados na literatura. Estas condições são mais favoráveis à HI, quanto maior for o ângulo de incidência da anastomose distal. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 55-63]

**Palavras chave.** Anastomose. Aterosclerose. Derivação. Hiperplasia intimal. Re-estenose. Simulação numérica. Tensão de cisalhamento.

## Ateromatosis y aterotrombosis carotídea. Implicación del factor tisular

E. Catena<sup>a, c</sup>, J. Krupinski<sup>a, c</sup>, R. Vila<sup>b</sup>,  
M.A. Cairols<sup>b</sup>, F. Rubio-Borrego<sup>a</sup>, L. Badimón<sup>c</sup>

### CAROTID ATHEROMATOSIS AND ATHEROTHROMBOSIS. THE INVOLVEMENT OF THE TISSUE FACTOR

**Summary.** Introduction. *We still do not have a very clear understanding of the processes involved in the genesis and progression of atherosclerotic disease. With the passing of the years, the growth of atherosclerotic plaques may become discontinuous instead of linear, with periods of relative inactivity that are interrupted by others in which progress is fast.* Development. *We discuss the different stages in the pathogenesis of atherosclerosis, and also the role played by the tissue factor (TF) in atherothrombosis. Recent research has underlined the importance of the TF pathway (previously known as the extrinsic pathway of the coagulation system), which is the main coagulation system in vivo, and it is seen as being the chief regulator of coagulation, haemostasis and thrombosis. The procoagulation process begins when, after rupture of the atherosclerotic plaque, the lipid nucleus is exposed to the bloodstream and its TF content becomes accessible to the small amounts of factor VIIa circulating in the blood, thus triggering plaque deposition and the coagulation cascade.* Conclusion. *Clinical trials are currently being conducted on carotid atherosclerotic lesions with anticoagulant drugs that act mainly through a mechanism which centres on inhibiting the TF pathway.* [ANGIOLOGÍA 2003; 55:64-76]

**Key words.** Atherosclerosis. Carotid atheromatosis. Carotid atherothrombosis. Coagulation system. Fibrous plaque. Lipoproteins. Tissue factor.

### Introducción

La aterosclerosis es la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo desarrollado, y la afectación del territorio carotídeo es la principal causa de infarto isquémico cerebral [1]. A pesar de nuestra familiaridad con este proceso, aún no se conocen ni comprenden bien algunas de sus características esenciales, aunque se conocen muchos factores de riesgo que favorecen su desarrollo.

La aterogénesis es un proceso que evoluciona a lo largo de muchos años, y es probable que el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativa interrumpidos por episodios de rápida evolución [2,3]. Después de una fase silente, habitualmente prolongada, la aterosclerosis puede hacerse clínicamente manifiesta.

La enfermedad afecta preferentemente a determinados territorios de la circula-

<sup>a</sup> Servicio de Neurología.  
<sup>b</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. <sup>c</sup> Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC/ICCC. Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Marc A. Cairols Castellote. Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascular i Endovascular. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Feixa Llarga, s/n. E-08907 L'Hospitalet de Ll., Barcelona. E.mail: mcairols@csub.scs.es

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de PNS 2000-0174, FIS-PI020361, y al programa Marie Curie de la UE HPMF-CT-2002-01522.

© 2003, ANGIOLOGÍA

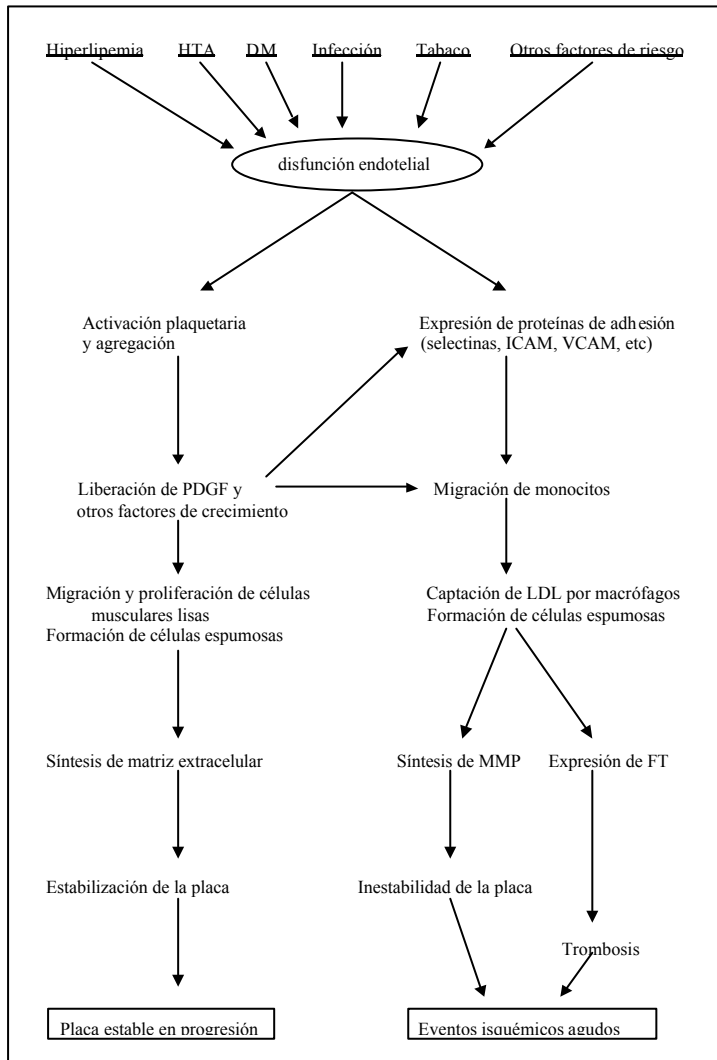


Figura 1. Secuencia de procesos implicados en la génesis y progresión de la enfermedad ateroesclerótica.

ción arterial y produce manifestaciones clínicas que dependen del lecho vascular afectado [2,4]; asimismo, dentro de un territorio arterial determinado, suele producir una afectación focal sobre zonas predispuestas, especialmente en puntos de ramificaciones arteriales donde el flujo sanguíneo es turbulento. En el territorio cerebrovascular afecta preferentemente a la bifurcación carotídea.

En el siglo pasado existían dos hipótesis que intentaban explicar la patogénesis de la aterosclerosis, la hipótesis trombogénica [5] (Von Rokitansky, Duguid) y la hipótesis lipídica (Virchow). Estas dos hipótesis están actualmente integradas en una hipótesis más compleja, hipótesis de respuesta al daño, que representa la visión actual del inicio de la aterosclerosis y se basa en el resultado de la disfunción endotelial, que provoca una serie de respuestas celulares y moleculares altamente especializadas que se traducen en una enfermedad con un componente inflamatorio importante [2,4,6-8] (Fig. 1).

El endotelio desempeña un papel esencial en la fisiología arterial, ya que controla el tono vascular, la coagulación, la trombosis, el estado quiescente de las células musculares lisas y la adhesión de los leucocitos. En condiciones normales el endotelio se encuentra orientado en la dirección laminar del flujo sanguíneo, exhibe una baja permeabilidad lipoproteica y posee mecanismos de control para mantener una superficie anticoagulante. En las zonas donde el endotelio se encuentra sometido a un mayor estrés hemodinámico (bifurcaciones arteriales) se produce un cambio del genotipo endotelial [9], que se convierte en proinflamatorio –expresa genes que codifican moléculas de adhesión leucocitaria [10,11]–, procoagulante –aumenta la expresión de factor tisular (FT) [12]– y antifibrinolítico –disminuye la expresión génica del activador tisular del plasminógeno (t-PA) y aumenta la expresión génica del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)–. En esta situación, se produce un aumento de la permeabilidad del endotelio a las lipoproteínas plasmáticas, que se modifican en



el tejido subendotelial, fundamentalmente en forma de LDL oxidadas (ox-LDL), las cuales se consideran la principal causa de daño endotelial debido a que activa una serie de respuestas cuyo resultado es la inflamación de la pared arterial [13].

La aterosclerosis se caracteriza histológicamente como una lesión focal en las arterias de mediano y gran calibre, constituida por un acúmulo de células, material extracelular y lípidos en la capa íntima que compromete el flujo sanguíneo y afecta a los órganos irrigados por la arteria lesionada. Las lesiones pueden estar presentes a lo largo de la vida de las personas; de hecho, el tipo de lesión más precoz, la estría grasa, es común en la infancia y adolescencia precoz; es una lesión inflamatoria que consiste en un acúmulo de macrófagos cargados de lípidos (células esponjosas) y linfocitos T en la capa íntima [3,6]. El crecimiento de las estrías grasas evoluciona hacia la placa fibrosa, que cuando forma una protrusión intraluminal afecta el flujo arterial local.

### Factores que inducen y promueven la inflamación y la aterogénesis

Existen una serie de factores sistémicos que determinan un aumento del riesgo para el desarrollo de la ateromatosis carotídea, entre ellos [2,14]: aumento de LDL plasmáticas, disminución de los niveles plasmáticos de HDL, aumento de la concentración plasmática de lipoproteína (a), radicales libres producidos por el humo del tabaco, hipertensión arterial, diabetes mellitus, aumento de la concentración plasmática de homocisteína e infecciones por microorganismos (Tabla).

**Tabla.** Factores sistémicos que aumentan el riesgo de desarrollar aterosclerosis carotídea.

Factores inflamatorios: PCR, fibrinógeno, leucocitosis...
Aumento de LDL plasmáticas
Baja concentración plasmática de HDL
Aumento de niveles plasmáticos de lipoproteína (a)
Radicales libres producidos por el humo del tabaco
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Concentración plasmática de homocisteína elevada
Infecciones por microorganismos

En situación de hipercolesterolemia y de aumento de LDL plasmáticas existe un acúmulo de lipoproteínas en el tejido subendotelial, donde son modificadas, fundamentalmente por oxidación (ox-LDL), glicosilación (en pacientes diabéticos), agregación, unión a proteoglicanos o incorporación a complejos inmunes.

Las ox-LDL producen diferentes efectos sobre distintos componentes de la pared arterial [13,14].

- En las células endoteliales estimulan la síntesis de moléculas de adhesión, de sustancias quimiotácticas, factores estimulantes de colonia y factores de crecimiento, que favorecen la adhesión, migración y proliferación de monocitos y de células musculares lisas. Disminuyen la secreción de monóxido de nitrógeno (NO) y estimulan la síntesis de prostaglandinas, lo que estimula la vasoconstricción, adhesión y agregación plaquetaria. Estimulan la síntesis de FT y del PAI-1 e inhiben la síntesis de t-PA, por lo

- que aumenta la coagulación y disminuye la fibrinólisis [15].
- En los monocitos/macrófagos favorecen la captación directa, estimulan la síntesis de factores de crecimiento y de FT, por lo que existe quimioatracción de monocitos, formación de células espumosas, proliferación de células musculares lisas y endoteliales y aumento de la coagulación.
  - En las células musculares lisas estimulan la quimioatracción, la síntesis de factores de crecimiento y de FT, por lo que se produce migración y proliferación de células musculares lisas y endoteliales, formación de células espumosas y aumento de la coagulación.

Las HDL son lipoproteínas de alta densidad y se consideran ateroprotectoras. Las concentraciones bajas de HDL en plasma se asocian a una mayor tendencia al desarrollo de aterosclerosis. En los últimos años diversos estudios han encontrado diferentes mecanismos por los cuales las HDL pueden producir su efecto antiaterogénico, entre los que se encuentran: supresión del efecto inhibitorio que las LDL oxidadas tienen sobre la secreción de NO, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión, como la molécula de adherencia de célula vascular 1 (VCAM-1), molécula de adherencia intercelular (ICAM) y P-selectina [16] en las células endoteliales, inhibición de la oxidación de las LDL, estimulación del transporte reverso de colesterol desde el tejido periférico hasta el hígado y la inducción de la síntesis de prostaciclina en las células de la pared vascular.

La lipoproteína (a) es una lipoproteína aterogénica cuya composición en lípi-

dos y proteínas es semejante a la de las LDL. Parece ser que para producir sus efectos aterogénicos tiene que estar acompañada de una concentración de colesterol en plasma alta. Se acumula en la lesión aterosclerótica y es capaz de estimular la proliferación de las células musculares lisas, unir lipoproteínas que contienen apo B, unirse a proteoglicanos y promover la acumulación de colesterol en las células. Además, se ha demostrado que la lipoproteína (a) inhibe la fibrinólisis [15].

Los efectos que produce el tabaco como consecuencia de la formación de radicales libres son fundamentalmente un aumento de la agregación plaquetaria, inhibición de la fibrinólisis, aumento de la viscosidad de la sangre, aumento de la concentración plasmática de fibrinógeno, daño endotelial por compuestos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, oxidación de las LDL, disminución de la concentración plasmática de HDL, aumento de la demanda de oxígeno y, a la vez, disminución de la capacidad de transportar oxígeno por la sangre y aumento de catecolaminas plasmáticas, las cuales aumentan la reacción trombótica y la vasoconstricción.

Los pacientes hipertensos tienen un aumento de la concentración plasmática de angiotensina II, un potente vasoconstrictor. Además de causar hipertensión arterial puede contribuir a la aterogénesis mediante la estimulación del crecimiento de las células musculares lisas [6,17]. La angiotensina II se une a receptores específicos de las células musculares lisas y activa la fosfolipasa C, lo que produce un aumento en la concentración del calcio intracelular, aumento de la síntesis proteica e hipertrofia de las células muscula-

res lisas. Asimismo, aumenta la actividad lipooxigenasa de las células musculares lisas y puede aumentar la inflamación y la oxidación de las LDL. La HTA en sí tiene, además, acción proinflamatoria, ya que hace aumentar la formación de peróxido de hidrógeno y radicales libres, como el anión superóxido y los radicales hidroxilo en plasma. Estas sustancias disminuyen la formación de NO por el endotelio, aumentan la adhesión leucocitaria y aumentan las resistencias periféricas.

La hiperglicemia que causa sobre todo la DM tipo II se asocia a anomalías en el metabolismo lipídico, a un aumento del estrés oxidativo y de la glicosilación no enzimática. Además, la hiperglicemia, por sí misma, acelera el daño vascular y produce un estado de hipercoagulación, debido a la estimulación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis. La hiperglicemia provoca también una tendencia a la vasoconstricción, y ésta se asocia a la proliferación de células musculares lisas y a un aumento del grosor de la neointima.

Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína se asociaron inicialmente a la aterosclerosis evolucionada, en base a los hallazgos necrópsicos en pacientes con déficit homocigótico de las enzimas necesarias para el metabolismo de la homocisteína, como la cistationina- $\beta$ -sintetasa o la metilentetrahidrofolato reductasa [18,19]. En pacientes con tales déficit se desarrolla una aterosclerosis aguda en la infancia, y muchos sufren su primer infarto agudo de miocardio alrededor de los 20 años. La homocisteína es tóxica para el endotelio, es protrombótica, aumenta la producción de colágeno y disminuye la disponibilidad de NO. La

concentración plasmática de homocisteína puede estar elevada en pacientes que no tienen un déficit enzimático de su metabolismo, los cuales tienen un mayor riesgo de aterosclerosis sintomática de las arterias coronarias, cerebrales y periféricas. Asimismo, se ha demostrado que la hiperhomocistinemia es un factor de riesgo independiente para eventos isquémicos cerebrales en pacientes con estenosis carotídea significativa [20].

Recientes estudios han demostrado que los niveles plasmáticos elevados de inmunoglobulinas contra *Chlamydia pneumoniae*, virus de Epstein-Barr y virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2) son factores predictivos independientes de la progresión de la aterosclerosis [21]. Se ha hipotetizado que los agentes infecciosos actúan induciendo una respuesta inflamatoria sistémica o local o una respuesta autoinmune. El VHS-2 y la *C. pneumoniae* se han identificado en las lesiones ateromatosas en arterias coronarias y en otros órganos. No existe evidencia directa de que estos microorganismos puedan causar lesiones ateroscleróticas, pero es posible que la infección, combinada con otros factores, pueda ser responsable de la génesis de las lesiones de aterosclerosis en algunos pacientes.

### Patogénesis de la aterosclerosis

Podemos simplificar la aterogénesis en tres estadios diferenciados [10,22,23] (Fig. 2):

- I. Acumulación de lipoproteínas y formación de la estría grasa.
- II. Progresión de la estría grasa a la placa fibrosa.
- III. Maduración de la placa fibrosa.

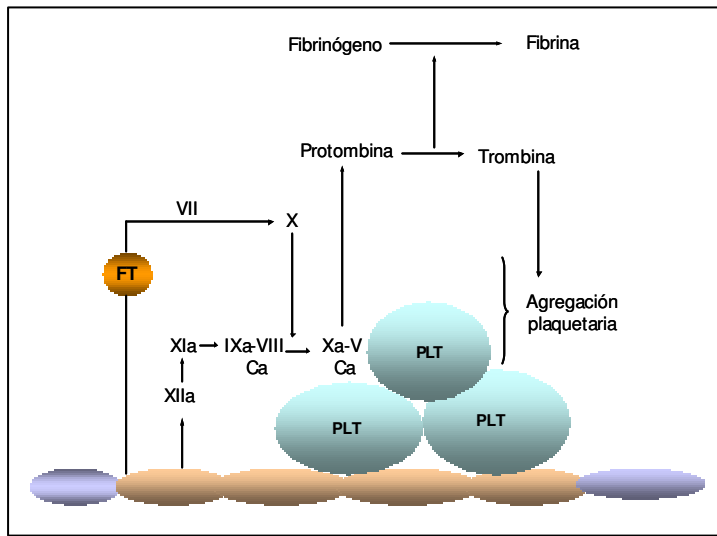


Figura 2. Esquema de la activación del sistema de coagulación.

### Acumulación y modificación de lipoproteínas. Formación de la estría grasa

La lesión inicial de la enfermedad aterosclerótica es la estría grasa, que se forma como resultado de una serie de eventos iniciales. El ambiente hemodinámico focal con bajo rozamiento y flujo inverso provoca un aumento del influjo en la íntima y un acúmulo de lipoproteínas –LDL, lipoproteína (a)–, por aumento de la permeabilidad del endotelio disfuncional a las LDL, que pasan hacia la íntima arterial. Esto crea un estado de estrés oxidativo neto en la íntima y una modificación oxidativa de las lipoproteínas de la íntima (ox-LDL). Las partículas lipoproteicas modificadas inducen una respuesta inflamatoria local, que es la responsable de los siguientes pasos del desarrollo de la lesión. Existe reclutamiento focal de monocitos de la sangre a la íntima, que da lugar a la activación endotelial y a la adhesión entre el endotelio y los leucocitos. Las ox-

LDL activan el endotelio para expresar los genes que codifican las moléculas de adhesión (VCAM-1, IAM-1, selectina P), que atrapan a los monocitos circulantes, que atraviesan el endotelio por diapédesis a través de uniones interendoteliales y colonizan la íntima subendotelial. La fuerza de cizallamiento laminar que existe en la mayoría de las regiones arteriales normales suprime la expresión de moléculas de adherencia leucocitaria. Los lugares donde suelen aparecer las lesiones ateroscleróticas (bifurcaciones arteriales) suelen presentar una alteración del flujo laminar con disminución de la fuerza de cizallamiento, que no puede inhibir la expresión de estas moléculas de adhesión. Por otro lado, el cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal incrementa la producción de NO en las células endoteliales. Esta molécula, además de poseer propiedades vasodilatadoras, puede actuar en las bajas concentraciones producidas por el endotelio vascular como un antiinflamatorio local, limitando, por ejemplo, la expresión local de VCAM-1. Estos ejemplos muestran la forma en que las fuerzas hemodinámicas influyen en los fenómenos celulares que subyacen al inicio de la lesión aterosclerótica, y explican la distribución local de las lesiones ateroscleróticas en determinados lugares, predeterminados por los patrones de flujo alterados. Los monocitos de la íntima se activan y se transforman en macrófagos que fagocitan las ox-LDL en un intento de depurar la pared arterial del exceso de lípidos, con lo que se transforman en células espumosas.

El resultado final de todos estos pasos es la formación de la estría grasa. En la estría grasa dominan las células espumo-

sas derivadas de los macrófagos y los lípidos son predominantemente intracelulares. Los macrófagos desempeñan una función primordial en el equilibrio del metabolismo lipídico de la pared arterial durante la aterogénesis. Algunos macrófagos cargados de lípidos podrían abandonar la pared arterial y cumplir así su función limpiadora de lípidos de la arteria. La acumulación de lípidos y, en consecuencia, la tendencia a formar una placa de ateroma, se produce cuando en la pared arterial penetran más lípidos de los que salen.

Hay evidencia de que las estrías grasas son lesiones reversibles. Se consideran precursoras de las placas fibrosas más avanzadas, aunque no es seguro que todas las estrías grasas progresen necesariamente para convertirse en placas fibrosas.

### **Progresión de la estría grasa a la placa fibrosa**

La formación de placas fibrosas tiene un crecimiento explosivo en la segunda y tercera décadas de la vida. En la transición de la estría grasa a la placa fibrosa existe una persistencia de los mecanismos que llevan al inicio de la lesión, así como una insuficiencia en los procesos que facilitan la regresión de la lesión. Se produce la muerte de las células espumosas, quizá por apoptosis [24,25], que lleva a la formación de un núcleo lipídico necrótico extracelular dentro de la lesión, rasgo característico de las lesiones complicadas. El núcleo lipídico es importante por dos razones: primero, porque es intersticial y constituye un poso de lípidos metabólicamente inerte no accesible a los mecanismos biológicos de depuración;

segundo, porque, con toda probabilidad, contribuye a la fragilidad y vulnerabilidad global de la placa para su fisuración.

Las células musculares lisas migran hacia la íntima arterial y proliferan. En las arterias normales las células musculares lisas expresan fundamentalmente la isoforma  $\alpha$ -actina muscular y los filamentos intermediarios, como la vimentina y la desmina. Este fenotipo se altera en la hiperplasia intimal, y las células musculares lisas adoptan un estado diferente que se caracteriza por la expresión de  $\beta$ -actina no muscular y de  $\gamma$ -actina muscular. Asimismo, existe un aumento de la vimentina y una disminución de la desmina. Se produce síntesis de tejido conjuntivo, colágeno, elastina y proteoglicanos. Determinados factores de crecimiento y citoquinas, sintetizados por los fagocitos mononucleares, estimulan la proliferación de las células musculares lisas y la producción de matriz extracelular, que se acumula en las placas ateroscleróticas. La interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) son citocinas que favorecen la producción local de factores de crecimiento, entre ellos el factor de crecimiento de origen plaquetario y el fibroblástico, junto a otros que podrían intervenir en la evolución y complicación de la lesión aterosclerótica.

### **Maduración de la placa fibrosa**

La placa fibrosa muestra un adelgazamiento considerable de la media. En el 80% de las lesiones existe evidencia de inflamación crónica, reflejada por el infiltrado linfocítico en la adventicia. Se caracteriza por la ulceración o denudación de la superficie con fisura o fracturación

de la placa. Se producen fisuras endoteliales microscópicas en las que aparecen microtrombos ricos en plaquetas, debido a la exposición de la matriz, que es muy trombogénica, y en la membrana basal subyacente. Es frecuente encontrar trombos murales en varias etapas de organización, y la trombosis mural puede ser oclusiva. Las plaquetas que se activan secretan factores que facilitan la respuesta fibrótica. Es probable que la mayoría de estos microtrombos desaparezcan, sin dejar secuelas clínicas, por un proceso de fibrinolisis focal, reabsorción y reparación del endotelio. Puede haber hemorragia intramural, calcificación y neovascularización de la placa.

A medida que avanza la lesión aterosclerótica, se forman abundantes plexos microvasculares en relación con los *vasa vasorum* de las arterias. Estas redes microvasculares favorecen la complicación de la placa, pues ofrecen una puerta de entrada a los leucocitos y pueden constituir focos de hemorragia dentro de la placa. Estos vasos son friables y tienden a romperse y producir hemorragia local. En estas zonas de sangrado se produce trombosis *in situ* y formación de trombina a partir de la protrombina. Alrededor del núcleo lipídico se forman granulomas y la inflamación linfocítica de la adventicia (autoinmune).

Las placas de ateroma avanzadas suelen tener un carácter fundamentalmente fibroso, sin el aspecto hiper celular de las lesiones menos avanzadas, y poseen muy pocas células musculares lisas. En estos ateromas, tanto las fibras musculares lisas como los macrófagos pueden sufrir muerte celular programada o apoptosis [24,25].

## Papel del factor tisular en la aterotrombosis

La aterotrombosis es la trombosis desencadenada por la rotura de una placa aterosclerótica en la pared arterial. Consiste en la deposición de plaquetas y proteínas plasmáticas de la coagulación estimuladas por la lesión vascular, y su objetivo es la reparación de la lesión de la pared vascular.

En las lesiones ateroscleróticas avanzadas se distinguen dos componentes fundamentales:

- *El núcleo ateromatoso (núcleo lipídico)*: es una zona hipocelular y avascular, y se considera la zona más trombogénica de la placa de ateroma. En él se produce la deposición de cristales de colesterol, lipoproteínas modificadas, detritus celulares, monocitos, macrófagos y células espumosas.
- *La cubierta fibrosa*: es un tejido esclerótico formado fundamentalmente por colágeno y células musculares lisas que hace que la placa aterosclerótica sea fuerte y estable frente a la rotura. Esta cubierta es la que puede romperse o agrietarse. Esto provoca la exposición del núcleo ateromatoso al flujo sanguíneo, lo que causa la formación de un trombo (aterotrombosis) y, como consecuencia, las complicaciones clínicas asociadas a la isquemia.

Existen diferentes factores que se asocian a una mayor vulnerabilidad de la placa y su predisposición a la rotura [10,26]; entre ellos, los más destacados son: una cubierta fibrosa fina, una fibrosa excéntrica, un mayor tamaño del núcleo ateromatoso, un aumento del contenido de lípidos y ma-

crófaos (inflamación local) en la placa y un número reducido de células musculares lisas [27]. Otros estudios han demostrado que el grado de inflamación sistémica desempeña un papel importante en la vulnerabilidad de la placa, como son el aumento de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), del amiloide A, de fibrinógeno y de IL-6 [28-31]. Una serie de estudios epidemiológicos prospectivos han demostrado que la determinación de los niveles plasmáticos de factores hemostáticos en personas inicialmente sanas puede predecir la aparición futura de eventos aterotrombóticos [32,33].

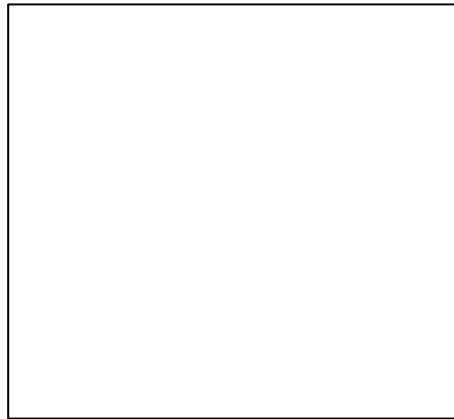
Estudios *in vitro* han demostrado que el núcleo ateromatoso rico en lípidos es seis veces más trombogénico que otros componentes de la placa aterosclerótica. Posteriormente, se atribuyó el efecto pro-trombótico del núcleo graso a su contenido en FT [34-36]. El FT es una glicoproteína transmembrana presente en la membrana plasmática de un gran número de células (células endoteliales, monocitos y células musculares lisas), que se expresa en respuesta a diferentes estímulos, incluidas las ox-LDL. Investigaciones recientes resaltan la importancia de la vía del FT, anteriormente denominada vía extrínseca del sistema de la coagulación, que es el principal sistema de coagulación *in vivo*, y lo consideran el principal regulador de la coagulación, de la hemostasia y la trombosis [37-39]. Así, el proceso procoagulante comienza cuando, tras la ruptura de la placa aterosclerótica, se expone a la circulación sanguínea el núcleo graso y su contenido en FT se hace accesible a las pequeñas cantidades de factor VIIa que circulan por la sangre, de modo que se inicia la deposi-

ción plaquetaria y la cascada de la coagulación (Fig. 2) sobre la lesión aterosclerótica. Se producen así la aterotrombosis y sus repercusiones clínicas.

Recientemente se ha correlacionado la expresión de FT con la muerte por apoptosis de los macrófagos y las células espumosas de la placa ateromatosa [24,25], lo que sugiere un mecanismo por el cual aumenta la trombogenicidad de la placa. En las arterias normales el FT está presente en la adventicia –donde predominan los fibroblastos– y prácticamente no hay FT en la túnica media. Su expresión es mucho más abundante en las arterias con lesiones ateroscleróticas agudas y, sobre todo, se localiza en el núcleo graso de la placa aterosclerótica [40]. En las lesiones ateroscleróticas leves (lesión localizada en el subendotelio) la adhesión plaquetaria es menor, ya que ésta es independiente de la activación de la cascada de la coagulación y por ello no se acompaña de la deposición de fibrina. En las lesiones ateroscleróticas más graves (lesión sobre la túnica media), la adhesión plaquetaria es mucho más potente, puesto que hay una participación activa de la vía extrínseca de la coagulación (vía del FT) que conduce a la formación de trombina y a la de una malla de fibrina que estabiliza el agregado plaquetario y lo adhiere firmemente a la pared del vaso. Así, los factores de la coagulación plasmáticos implicados en la vía de la coagulación dependiente del FT están presentes en las placas ateroscleróticas humanas avanzadas [41] (Fig. 3).

La vía del FT tiene dos etapas diferenciadas (Fig. 2):

- *Etapa de iniciación*: se producen cantidades limitadas de trombina a partir



**Figura 3.** Placa carotídea. Estudio inmunohistoquímico con marcadores de factor tisular. Se trata de una lesión ateromatosa muy evolucionada en la que se aprecia la expresión de FT en el núcleo lipídico y en el endotelio.

de pequeñas cantidades de factor Xa, formado por el complejo FT-VIIa en la superficie de la célula que expresa el FT. Esta trombina, formada inicialmente, activa las plaquetas para la adhesión plaquetaria.

- *Etapa de amplificación:* se produce la formación explosiva de trombina por la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Las plaquetas activadas en la primera fase portan en su superficie el complejo IXa-VIIIa y forman grandes cantidades de factor Xa, el cual forma un segundo complejo sobre la superficie plaquetaria, Xa-Va, lo que da lugar a la formación de grandes cantidades de trombina.

La trombina es una enzima crítica en la formación del trombo inicial, pues rompe el fibrinopéptido A y B de la molécula de fibrinógeno para producir fibrina insoluble que ancla el trombo en crecimiento. Tanto la trombina libre como la trombina unida a la fibrina son capaces de

convertir el fibrinógeno en fibrina, lo que permite la propagación del trombo en el lugar de la lesión.

El inhibidor de la vía del FT (TFPI), previamente conocido como inhibidor de la lipoproteína asociada a la coagulación (LACI), es el inhibidor fisiológico más potente de la vía del FT. Está presente en el endotelio y circula asociado a las lipoproteínas plasmáticas y plaquetas. El TFPI actúa en dos fases: inicialmente, forma un complejo con el factor Xa; posteriormente, forma un complejo cuaternario con FT-VIIa y lo inhibe [42]. Diferentes estudios demuestran la presencia de TFPI biológicamente activo en las lesiones ateroscleróticas humanas, y se asocia a una actividad atenuada del FT [43-45]. Así, la inhibición de la vía del FT abre la posibilidad de nuevas estrategias terapéuticas en la prevención de las manifestaciones isquémicas agudas provocadas por la trombosis que ocurre sobre las lesiones ateroscleróticas tras la disrupción de la placa [46-48].

Recientemente, se han asociado los factores de riesgo cardiovascular, hiperlipemia, diabetes y el hábito del tabaco a un aumento de la actividad plasmática del FT, lo que explicaría la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el aumento de la trombogenicidad plasmática [49]. Además, se ha descubierto FT plasmático en forma de micropartículas circulantes y en leucocitos plasmáticos. Así, además de la distribución clásica de FT descrita anteriormente, existe un *pool* plasmático de FT que puede tener una importante función procoagulante [50].

Los estudios sobre el FT y su implicación en la aterotrombosis se han realizado



principalmente sobre las arterias coronarias, y en la actualidad se están realizando ensayos clínicos en cardiología con fármacos anticoagulantes cuyo mecanismo principal de acción se centra en la inhibición de la vía del factor tisular [51]. Estos estudios se están llevando a cabo sobre las lesiones ateroscleróticas carotídeas. De

este modo, los estudios, tanto de biología molecular de la placa aterosclerótica, como de los tipos celulares que la determinan, junto con un profundo análisis de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, contribuirán a una mejoría en el manejo individualizado de los pacientes con patología carotídea.

### Bibliografía

1. Seeger JM, Barratt E, Lawson GA, Klingman N. The relationship between carotid plaque composition morphology, and neurological symptoms. *J Surg Res* 1995; 58: 330-6.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis –an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
3. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
5. Von Rokitsansky C. A manual of pathological anatomy. Berlin: Syndheman; 1852. p. 261.
6. Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
7. Vanhoutte P. Endothelium dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18: 19-29.
8. Jander S, Sitzler M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis. A possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1625-30.
9. Breslow J. Genetic differences in endothelial cells may determine atherosclerosis susceptibility. *Circulation* 2000; 102: 5-6.
10. Brown DL. Cardiovascular plaque rupture. Series: Fundamental and Clinical Cardiology. New York: Marcel Dekker; 2000.
11. Fuster V. Coronary artery disease: a clinical-pathological correlation. In Fuster V, ed. *Syndromes of arteriosclerosis*. New York: Futura Publishers; 1996. p. 1-45.
12. Mazzolai L, Silacci P, Bouzourene K, Daniel F, Brunner H, Hayoz D. Tissue factor activity is upregulated in human endothelial cells exposed to oscillatory shear stress. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1062-8.
13. Griendling K, Alexander R. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-5.
14. Cuevas P, Asín-Cardiel E. Nuevos conceptos en aterogénesis coronaria. *Cardiovascular Risk Factors* 2000; 6: 369-76.
15. Griffin J, Fernández J, Deguchi H. Plasma lipoproteins, hemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 386-94.
16. Calabresi L, Gomasaschi M, Villa B, Omoboni L, Dmitrieff C, Franceschini G. Elevated soluble cellular adhesion molecules in subjects with low HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 656-61.
17. Chobanian A, Dzau V. Renin angiotensin system and atherosclerosis vascular disease. In Fuster V, Ross R, Topol E, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 237-42.
18. Nehler M, Taylor L, Porter J. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997; 6: 559-67.
19. Malinov M. Plasma homocysteine and arterial occlusive diseases: a mini-review. *Clin Chem* 1995; 41: 173-6.
20. Streifler J, Rosenberg N, Chetrit A, Eskaraev R, Sela BA, Dardik R, et al. Cerebrovascular events in patients with significant stenosis of the carotid artery are associated with hyperhomocysteinemia and platelet antigen-1 (Leu33Pro) polymorphism. *Stroke* 2001; 32: 2753-8.
21. Espinola-Klein C, Rupprecht M, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A, et al. Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33: 2581-6.
22. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes I. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
23. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J.

- The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes II. *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
24. Hutter R, Sauter B, Fallon J. Macrophages and carotid plaques are prone to apoptosis and tissue factor expression. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 288A.
  25. Tedgui A, Mallar Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-6.
  26. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
  27. Corti R, Badimon JJ. Biologic aspects of vulnerable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 616-25.
  28. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
  29. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, Altamura S, Caligiuri G, Monaco C, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94: 847-77.
  30. Di Napoli M, Papa F. Inflammation, hemostatic markers, and antithrombotic agents in relation to long-term risk of new cardiovascular events in first-ever ischemic stroke patients. *Stroke* 2002; 33: 1763-71.
  31. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
  32. Iyigün I. C-reactive protein in ischemic stroke. Letter to editor. *Stroke* 2002; 33: 2146.
  33. Folsom A. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001; 86: 366-73.
  34. Davies M, Richardson P, Woolf N, Katz D, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
  35. Toschi V, Gallo R, Lettino M, Fallon JT, Gertz SD, Fernández-Ortiz A, et al. Tissue factor modulates thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
  36. Moreno PR, Bernardi VH, López-Cuellar J, Murcia AM, Palacios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina. Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996; 94: 3090-7.
  37. Rapaport S, Vijaya L. The tissue factor pathway: How it has become a 'prima ballerina'? *Thromb Haemost* 1995; 74: 7-17.
  38. Bauer K. Activation of the factor VII-tissue factor pathway. *Thromb Haemost* 1997; 78: 108-11.
  39. Fuster V, Fayad Z, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl 2): S5-9.
  40. Jander S, Sitzer M. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis. Association with plaque destabilization. *Stroke* 2001; 32: 850-4.
  41. Westmuckett AD, Lupu C, Goulding DA, Das S, Kakkar VV, Lupu F. In situ analysis of tissue factor-dependent thrombin generation in human atherosclerotic vessels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 904-11.
  42. Golino P, Ragni M, Cimmino G, Forte L. Role of tissue factor pathway inhibitor in the regulation of tissue-factor dependent blood coagulation. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 67-80.
  43. Abumiya T, Yamaguchi T, Terasaki T, Kikawa T, Kario K, Kato H. Decreased plasma tissue factor pathway inhibitor activity in ischemic stroke patients. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1050-4.
  44. Caplice NM, Mueske CS, Kleppe LS, Simari RD. Presence of tissue factor pathway inhibitor in human atherosclerotic plaques is associated with reduced tissue factor activity. *Circulation* 1998; 98: 1051-7.
  45. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1999; 99: 1780-7.
  46. Harker LA, Hanson SR, Wilcox JN, Kelly AB. Antithrombotic and antilesion benefits without hemorrhagic risk by inhibiting tissue factor pathway. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 1): S76-82.
  47. Pawashe AB, Golino P, Ambrosio G, Migliaccio F, Ragni M, Pascucci I, et al. A monoclonal antibody against rabbit tissue factor inhibits thrombus formation in stenotic injured rabbit carotid arteries. *Circ Res* 1994; 74: 56-63.
  48. Ragni M, Cirillo P, Pascucci I, Scognamiglio A, D'Andrea D, Eramo N, et al. Monoclonal antibody against tissue factor shortens tissue plasminogen activator lysis time and tissue factor-dependent thrombin generation in human atherosclerotic vessels. *Thromb Haemost* 2000; 84: 904-11.
  49. Sambola A, Hathcock J, Osende J. Increased circulating tissue factor and blood thrombogenicity in type-2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl A): 202A.

50. Doshi SN, Marmur JD. Evolving role of tissue factor and its pathway inhibitor. *Crit Care Med* 2002; 30 (Suppl 5): S241-50.

**ATEROMATOSIS Y ATEROTROMBOSIS CAROTÍDEA. IMPLICACIÓN DEL FACTOR TISULAR**

**Resumen.** Introducción. Los procesos implicados en la génesis y progresión de la enfermedad aterosclerótica todavía no se conocen bien; es posible que, a lo largo de los años, el crecimiento de las placas ateroscleróticas sea discontinuo en lugar de lineal, con períodos de inactividad relativa interrumpidos por otros de rápida evolución. Desarrollo. Se comentan los estadios diferenciados en la patogénesis de la aterosclerosis, así como el papel que desempeña el factor tisular (FT) en la aterotrombosis. Investigaciones recientes destacan la importancia de la vía del FT, anteriormente denominada vía extrínseca del sistema de la coagulación, que es el principal sistema de coagulación in vivo, y lo consideran el principal regulador de la coagulación, de la hemostasia y de la trombosis. El proceso procoagulante se inicia cuando, tras romperse la placa aterosclerótica, se expone a la circulación sanguínea el núcleo graso y su contenido en FT se hace accesible a las pequeñas cantidades de factor VIIa que circulan por la sangre, iniciándose así la deposición plaquetaria y la cascada de la coagulación. Conclusión. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos sobre las lesiones ateroscleróticas carotídeas con fármacos anticoagulantes cuyo principal mecanismo de acción se centra en la inhibición de la vía del FT. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 64-76]

**Palabras clave.** Ateromatosis carotídea. Aterosclerosis. Aterotrombosis carotídea. Factor tisular. Lipoproteínas. Placa fibrosa. Sistema de coagulación.

51. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Strategy for ensuring a better future for the vessel wall. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl 4): S31-4.

**ATEROMATOSE E ATEROTROMBOSE CAROTÍDEA. ENVOLVIMENTO DO FACTOR TECIDUAL**

**Resumo.** Introdução. Os processos envolvidos na gênese e progressão da doença aterosclerótica não são bem conhecidas; é possível que, ao longo dos anos, o crescimento das placas ateroscleróticas seja descontínuo em vez de linear, com períodos de inatividade relativa interrompidos por outros de rápida evolução. Desenvolvimento. Comentam-se os estados diferenciados na patogênese da aterosclerose, assim como o papel que desempenha o factor tecidual (FT) na aterotrombose. Investigações recentes destacam a importância da via do FT, anteriormente denominada via extrínseca do sistema de coagulação, que é o principal sistema de coagulação in vivo, e consideram-no o principal regulador da coagulação, da hemostase e da trombose. O processo pró-coagulante tem início quando, após ruptura da placa aterosclerótica, expõe-se à circulação sanguínea o núcleo gordo e o seu conteúdo de FT torna-se acessível às pequenas quantidades de factor VIIa que circulam no sangue, dando início à deposição plaquetária e à cascata da coagulação. Conclusão. Actualmente estão a realizar-se ensaios clínicos sobre as lesões ateroscleróticas carotídeas com fármacos anticoagulantes cujo principal mecanismo de acção centra-se na inibição da via do FT. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 64-76]

**Palavras chave.** Ateromatose carotídea. Aterosclerose. Aterotrombose carotídea. Factor tecidual. Lipoproteínas. Placa fibrosa. Sistema de coagulação.

## Tratamiento quirúrgico del mal perforante plantar

C.M. Hernández-Cañete, J. Borroto-Pacheco

### SURGICAL TREATMENT OF THE FOOT PLANTAR ULCER

**Summary.** Aims. *The aim of this study is to show that the surgical technique known as metatarsal ostectomy is effective and that complications are few and not serious. Patients and methods. A simple surgical technique was performed using the block of the sciatic nerve or local anaesthetics as anaesthesia, which allowed us to perform the intervention in an ambulatory fashion without the need for pre-operative preparation beforehand. Results. Of 238 patients treated for plantar ulcers, 150 presented relapses (63%). These were submitted to surgical treatment involving ostectomy. The ulcers were seen to heal quickly (1.4 weeks) with the use of this technique, and to date there have been few relapses (9.33%), as well as few, unimportant complications, such as haematomas and slight sepsis of the wound. Conclusions. The surgical technique called metatarsal ostectomy is an effective technique in the treatment of neuropathic plantar ulcers. Very few complications were observed. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 77-83]*

**Key words.** *Metatarsal ostectomy. Plantar foot ulcers. Relapse.*

### Introducción

La úlcera neurotrófica, o úlcera plantar, o mal perforante plantar, se caracteriza por aparecer en zonas de apoyo. Comienza con un pequeño roce en los puntos de apoyo plantar que, más adelante, se convierte en una flictena o ampolla. Por último, aparece la úlcera, con su cuadro clínico: son indoloras, se localizan en los puntos de apoyo, presentan bordes hiperqueráticos y están perforadas en el centro [1]. Son indoloras por la pérdida de la sensibilidad debido a la neuropatía periférica que se presenta en estos pacientes por complicaciones de su enfermedad de

base, como diabetes, alcoholismo, hernia discal, espondilolistesis, enfermedad de Hansen, etc. [2].

Los factores que favorecen la formación de estas úlceras están muy bien definidos; se plantea que la úlcera se forma por una presión de pico plantar anormal, es decir, inferior a 500 kPa. Esta presión se llama crítica, y por encima de esta medida aparece la úlcera. Todo esto medido por la plataforma de EMED-SF [3].

Los factores que se señalan para la aparición son intrínsecos y extrínsecos. Los intrínsecos son las prominencias óseas, la rigidez articular o la limitación de la movilidad de la articulación, la deformidad ar-

Hospital Provincial Docente Dr. Antonio Luaces Iraola. Ciego de Ávila, Cuba.

Correspondencia:  
Dr. Carlos Manuel Hernández Cañete. Ciego de Ávila, 186. E/T José M.<sup>a</sup> Agramonte y Simón Reyes. Ciego de Ávila. CP 65100 Cuba. E-mail: canete@trocha.cav.sld.cu

© 2003, ANGIOLOGÍA

ticular, el callo plantar, las alteraciones en los tejidos blandos, la cirugía previa del pie y la neuroosteoartropatía articular. Los extrínsecos son un calzado ortopédico inapropiado, un pie varo equino en marcha, accidentes en el pie, cuerpos extraños dentro del zapato y una gran actividad [4].

Se plantea que el 15% de los diabéticos presentarán úlceras en sus miembros, y que hasta el 85% de éstos llegarán a sufrir una amputación [5,6].

Los tratamientos actuales, tanto médicos como quirúrgicos, no han resuelto estas úlceras plantares, y si lo hacen es de forma temporal.

El objetivo de nuestro trabajo es comunicar los resultados de una técnica quirúrgica que realizamos para tratar estas úlceras plantares, y demostrar la eficacia de la misma en comparación con el tratamiento médico clásico.

## Pacientes y métodos

Se realiza un estudio multicentro de un solo grupo –pacientes afectados de un mal perforante plantar– de revisión de casos consecutivos, que asistieron a la consulta de angiología desde enero de 1992 hasta enero del 2002 en ocho hospitales del país. A todos estos pacientes se les aplicó un tratamiento médico conservador durante un año.

Los criterios de inclusión para este grupo de tratamiento médico fueron:

- Que tengan un mal perforante en la cabeza de cualquier metatarsiano.
- Que presenten todos los dedos del pie.
- Que la úlcera no esté infectada, ni clínica ni bacteriológicamente.
- Que no tengan una lesión ósea.

- Que tengan todos los pulsos presentes y no haya signos de isquemia.
- Que no presenten un patrón oclusivo hemodinámicamente.

Los criterios de exclusión para este grupo de tratamiento médico fueron:

- Ausencia de pulsos arteriales o signos clínicos de isquemia.
- Patrón oclusivo hemodinámicamente.
- Signos clínicos y bacteriológicos de sepsis.
- Ausencia de algún dedo.
- Úlcera no asentada en la cabeza del metatarsiano.

A los pacientes en los cuales falló el tratamiento médico, es decir, en los que no cicatrizó la úlcera en este período de un año, o en los que cicatrizó y recidivó, se les realizó un tratamiento quirúrgico de osteotomía metatarsiana en el metatarso donde se encontraba la úlcera. No tuvimos en cuenta la edad ni el sexo, sino sólo los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión para este grupo de tratamiento quirúrgico fueron:

- Mal perforante plantar con un año o más de tratamiento médico, durante el cual no cicatrizó la úlcera o cicatrizó pero recidivó.
- Úlcera no infectada clínica ni bacteriológicamente.
- Ausencia de lesión ósea.

Los criterios de exclusión para este grupo de tratamiento quirúrgico fueron:

- Amputación menor o mayor en el pie por fallo del tratamiento médico.

- Ausencia de pulsos arteriales o signos clínicos de isquemia.
- Patrón oclusivo hemodinámicamente.
- Signos clínicos y bacteriológicos de sepsis.

Se evaluaron las variables de éxito hasta un año después de cada tratamiento, que fue una cicatrización de la úlcera y sin recidivas en ninguna cabeza del pie. Se analizaron además las complicaciones presentadas con el tratamiento quirúrgico y el tiempo de cicatrización de la úlcera con dicho tratamiento.

Para poder realizar el tratamiento quirúrgico se solicitó el consentimiento informado a cada paciente. La recogida de datos se efectuó a través de un formulario previamente codificado para su posterior registro por métodos automatizados. El seguimiento de los casos fue de un año después de operados. La información se presentó mediante tablas, con medidas de resúmenes y porcentajes. Asimismo, se aplicó la prueba de ji al cuadrado ( $\chi^2$ ).

El tratamiento que se siguió fue reposo y almohadillas por debajo de las cabezas de los metatarsianos o barras transmetatarsianas. No se les aplicó ningún tratamiento con antibióticos.

### **Descripción de la técnica quirúrgica osteotomía metatarsiana**

Una vez establecido el sitio de la úlcera plantar, siempre en un punto de apoyo, se lleva el paciente al salón, y después de asepsia y antisepsia con agua, jabón e hibitane alcohólico, se efectúa el bloqueo del nervio ciático o una infiltración con anestésico local. Se realiza una incisión de 4-5 cm de longitud por el plano dorsal sobre

el metatarso causante de la úlcera plantar; se incide la piel y el tejido celular subcutáneo, y se rechazan los tendones u otras estructuras hasta llegar al plano óseo. Con una gubia o Roentgen, pieza de mano más fresa, cincel o sierra neumática se practica una osteotomía de 1,5 cm de longitud, en la unión del tercio proximal y medio del metatarsiano afectado. Se dan puntos de anclaje de las partes blandas o de interposición, para evitar la osteogénesis entre la osteotomía y se sutura por planos aponeurosis con cromado 00 y piel con poliamida 000. Se coloca apósito y vendaje.

La deambulación precoz es importante para evitar la formación del callo óseo y una pseudoartrosis. Lo sencillo de esta técnica y el empleo de la anestesia tipo bloqueo del nervio ciático o anestésico local hace que pueda practicarse de forma ambulatoria y no necesite ninguna preparación preoperatoria.

### **Resultados**

En la tabla I se señala el tipo de tratamiento utilizado en nuestro estudio, donde se observa que de 238 pacientes en los que se comenzó a efectuar tratamiento médico, 160 recidivaron (71,74%) y sólo el 28,25% se curaron. Hubo 15 pacientes que no volvieron a la consulta, por lo que se excluyeron; a ocho pacientes (3,58%) se les realizó la desarticulación de un dedo; a uno, una amputación transmetatarsiana, y a otro, una amputación infracondílea, todo esto por un fracaso del tratamiento médico. Se realizó un tratamiento quirúrgico de osteotomía a 150 pacientes, de los que recidivó el 9,33%, lo que destaca la efica-

cia de la osteotomía. La diferencia fue altamente significativa según el  $\chi^2$ .

El 83,33% de los pacientes con tratamiento quirúrgico de osteotomía metatarsiana no presentó complicaciones. En la tabla II se recogen las que se presentaron en el resto los pacientes, que fueron sepsis de la herida y hematoma.

## Discusión

Se han señalado innumerables tratamientos para la cura o cierre del mal perforante plantar, tanto médicos como quirúrgicos. Entre los tratamientos médicos podemos señalar:

- Insulina tópica, azúcar, zeolita, antibióticos y fenitoína [7].
- Cultivo de epitelio queratinocito alogénico y gelatina fibroblástica [8].
- Becaplermín o factor de crecimiento derivado de las plaquetas recombinante [9,10].
- Transferencia de genes retrovirales y adenovirus dentro del genoma de las células [11].
- Oxígeno hiperbárico [12].
- Factor de crecimiento básico de fibroblastos [13].
- Solución salina [14].
- Bota de yeso [15,16].

Evidentemente, todos estos productos llevan a una cicatrización por segunda intención y tienen como inconveniente el tiempo que demora en cicatrizar y que ese tejido no tiene fibras elásticas, lo que le da poca seguridad, elasticidad y durabilidad. Además, existe un plano óseo, rígido e inmóvil, que lleva de nuevo a la maceración del tejido y a la reapareición de la úlcera.

**Tabla I.** Tipo de tratamiento utilizado.

	Recidivas		No recidivas		Total
	N.º	%	N.º	%	
Médico	160	71,74	63	28,25	238
Quirúrgico	14	9,33	1.136	90,66	150

$\chi^2= 130,67; p \leq 0,001$ .

**Tabla II.** Complicaciones en pacientes operados con la técnica quirúrgica de osteotomía metatarsiana.

	N.º	%
Sin complicaciones	125	83,33
Sepsis	15	10,00
Hematoma	10	6,66
Total	150	100,00

Los tratamientos quirúrgicos empleados son:

- Transferencia de músculo libre por microcirugía [17,18].
- Rotación de colgajos de piel.
- Acortamiento del metatarsiano [19].
- Alargamiento del tendón de Aquiles [20].
- Tenotomía del tendón de Aquiles [21].
- Osteotomía del metatarsiano [22].
- Decapitación de la cabeza afectada [23].

Algunas de estas técnicas logran cicatrizar la úlcera, y otras eliminan el punto de apoyo, pero, se produce recidiva al cabo del tiempo, en la misma cabeza o en una adyacente.

Mediante la técnica que realizamos nosotros, provocamos una falsa articulación y permitimos que esta cabeza ascienda (ya flexible, no rígida) y disminuya la

**Tabla III.** Comparación de los resultados de diversos estudios.

Tratamientos empleados	Autor	País	Recidiva (%)	Año
Decapitación	Rosenblum	EE.UU.	7,00	1994 [26]
Médico y decapitación	Griffiths	EE.UU.	34,00	1992 [23]
Bota de yeso	Helm	EE.UU.	19,60	1991 [27]
Médico	Chantelau	Alemania	54,00	1994 [28]
Bota de yeso	Laing	G. Bretaña	23,00	1991 [15]
Osteotomía	Fleischli	EE.UU.	68,00	1999 [22]
Osteotomía	Hernández-Cañete	Cuba	9,33	2002

**Tabla IV.** Comparación del tiempo de cicatrización en diversos estudios.

Tratamientos empleados	Autor	País	Tiempo de cicatrización (semanas)	Año
Médico	Helm	EE.UU.	5,4	1984 [27]
Bota de yeso	Walker	EE.UU.	6,0	1987 [29]
Bota de yeso	Borssén	Suiza	11,4	1989 [30]
Factor de crecimiento plaquetario	Keyser	EE.UU.	7,8	1992 [31]
Osteotomía	Hernández-Cañete	Cuba	1,4	2002

presión de pico plantar. Esto hace, además, que se apoye en las otras cabezas, de modo que se distribuye la presión de pico plantar por todo el pie. Así se elimina uno de los factores intrínsecos más importantes en la formación del mal perforante plantar, que es la limitación de la movilidad articular, que en definitiva es lo que conlleva a una presión de pico plantar de más de 500 kPa y, con ello, a la aparición de la úlcera.

La limitación de la movilidad contribuye a una presión anormal, y este daño repetido produce inflamación y autólisis enzimática del tejido y aparición de la úlcera. La deformidad se cree que es más frecuente en personas con diabetes, debido a la atrofia de los músculos intrínsecos del pie y a la glicosilación del tejido conectivo [24,25].

En la tabla III comparamos nuestros resultados con los de otros tratamientos. La osteotomía tiene mejor porcentaje en las recidivas que los resultados de los otros autores revisados, excepto en el trabajo de Rosenblum [26], que tiene un mejor porcentaje que el nuestro. Este autor, además de la decapitación, realiza cirugía revascularizadora, pues no sólo hace la decapitación a los pies diabéticos neuroinfecciosos, sino que la realiza también a los pies isquémicos; asimismo, hace una resección elíptica de la úlcera, del hueso y la articulación dañada y emplea también la osteotomía dorsal. Este autor tuvo un 7% de recidiva y un paciente con amputación por debajo de la rodilla, por lo que pensamos que sus resultados fueron superiores a los nuestros, pero hubo de emplear varias técnicas quirúrgicas. Otras de las comparaciones realizadas en nuestro estudio fue el tiempo de cicatrización (Tabla IV).

Con la técnica de osteotomía, al amputarse la cabeza metatarsiana por la falsa articulación, se distribuye la presión de pico plantar por todas las cabezas y se evita el maceramiento y la aparición de la úlcera.

Las recidivas que aparecen en nuestro estudio se dieron en los primeros pacientes tratados, pues se producía una osteogénesis, se formaba el callo óseo y el metatar-



so se unía nuevamente, haciendo desaparecer la falsa articulación. Se introdujo una variante a la técnica, la interposición de tejido blando en la osteotomía, después de lo cual no ha habido más recidivas.

Para concluir, podemos decir que la técnica quirúrgica de osteotomía metatarsiana es eficaz en el tratamiento del mal perforante plantar. Se apreciaron po-

cas complicaciones, y éstas fueron leves, como hematomas y la sepsis de la herida quirúrgica. Esta técnica disminuye la presión de pico plantar creando flexibilidad en la cabeza metatarsiana, lo que da como resultado una curación rápida y permanente del mal perforante plantar. Es una técnica más a tener en cuenta en el tratamiento de estas úlceras.

### Bibliografía

1. Martorell F. *Angiología. Enfermedades vasculares*. Barcelona: Salvat Editores; 1967. p. 77.
2. Bollinger A. *Angiología*. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1982. p. 180.
3. Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caputo GM. The biomechanics of the foot in diabetes mellitus. In Levin, O'Neal. *The diabetic foot*. Philadelphia: Mosby; 2001. p.125-95.
4. International Consensus On Diabetic Foot. Amsterdam: The Editorial Board of the International Working Group on the Diabetic Foot; 1999. p. 42-3.
5. Gürlek A, Bayraktar M, Savas C. Amputation rate in Turkish patients with diabetic foot. The Hacettepe University Hospital experience. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106: 404-9.
6. Armstrong DG, Lavery AL, Harkless BL. Validation of a diabetic wound classification system. *Diabetes Care* 1998; 21: 855-9.
7. Govindraj FJ. Topical phenytoin in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care* 1991; 14: 909-11.
8. Harvina IT. Cultured allogeneic skin cells are effective in the treatment of chronic diabetic leg and foot ulcer. *Acta Derm Venereol* 1999; 79: 217-20.
9. Edmons S. New treatments in ulcer healing and wound infection. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16 (Suppl 1): S51-4.
10. Millington JT, Morris TW. Effective treatment strategies for diabetic foot wounds. *J Fam Pract* 2000; 49: 40-8.
11. Crumbleholme TM. Adenoviral mediated gene transfer in wound healing. *Wound Repair Regen* 2000; 8: 460-72.
12. Bakker DS. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 55-8.
13. Grunfeld C. Diabetic foot ulcers: Etiology, treatment, and prevention. *Adv Intern Med* 1991; 37: 103-32.
14. Calhoun JH, Mader JT. Infection in the diabetic foot. *Hosp Pract* 1992: 81-104.
15. Laing PW, Cogley DI. Neuropathic foot ulceration treated by total contact cast. *J Bone Joint Surg Br* 1992; 74-B: 133-6.
16. Helm PA, Walker SC. Total contact casting in diabetic patients with neuropathic foot ulcerations. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 691-3.
17. Chung SL. Limb salvage of infected diabetic foot ulcer with micro-surgical free muscle transfer. *Ann Plast Surg* 1991; 26: 212-20.
18. Bradley MN, Weimar R. Micro-surgical reconstruction. Experience with free fascia flaps. *Ann Plast Surg* 1991; 27: 1-8.
19. Crenshaw AH. *Campbell's operative orthopaedics*. 5 ed. St. Louis: Mosby; 1971. p. 1832-5.
20. Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Caruto GM. New development in the biomechanics of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 6-10.
21. Chayton ER. Surgical treatment of the diabetic foot. *Diabet Metab Res Rev* 2000; 16: 66-9.
22. Fleischli JE, Anderson RB, Hodges DW. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers. *Foot Ankle Int* 1999; 20: 80-5.
23. Griffiths GD, Wieman TJ. Meticulous attention to foot care improves the prognosis in diabetic ulceration of the foot. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1992; 174: 49-51.
24. Mandracchia VJ, Yoho RM, Buddecke DE, Pendarvis JA. El pie diabético, valoración y educación del paciente. *Tiempos Médicos* 1999; 54: 21-9.
25. Lavery L, Gazewood JD. Assessing the feet of patients with diabetes. *J Fam Pract* 2000; 49: 509-14.
26. Rosenblum BJ. Maximizing foot salvage by a

- combined approach to foot ischaemia and neurophatic ulceration in patients with diabetes. A 5 years experience. *Diabetes Care* 1994; 17: 983-7.
27. Helm PA. Recurrence of neuropathic ulceration following healing in a total contact cast. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; 72: 23-6.
28. Chantelau PH. An audit of cushioned diabetic footwear: relation to patient compliance. *Diabet Med* 1994; 11: 114-6.
29. Walker SC, Helm PA. Total contact casting and chronic diabetic neuropathic foot ulcerations: Healing rates by wound location. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 217-21.
30. Borssén FL. Plaster cast in the management of advanced ischaemic and neuropathic diabetic foot lesions. *Diabet Med* 1989; 6: 720-3.
31. Keyser JE. Foot wounds in diabetic patients. *Postgrad Med* 1992; 91: 11-9.

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL MAL PERFORANTE PLANTAR

**Resumen.** *Objetivos. Demostrar que la técnica quirúrgica de osteotomía metatarsiana es eficaz y que las complicaciones son pocas y leves. Pacientes y métodos. Se realiza una técnica quirúrgica sencilla utilizando como anestesia el bloqueo del nervio ciático o anestésicos locales, lo que permite realizar la técnica de forma ambulatoria, sin preparación preoperatoria previa. Resultados. De 238 pacientes tratados con úlceras plantares, 150 presentaron recidivas (63%). A estos pacientes se les realizó un tratamiento quirúrgico con osteotomía. Con esta técnica se demuestra la rapidez de curación de las úlceras (1,4 semanas); además, hasta la realización de este trabajo, hubo pocas recidivas (9,33%) y escasas complicaciones (todas leves, como hematomas y una discreta sepsis de la herida). Conclusiones. La técnica quirúrgica de osteotomía metatarsiana es una técnica eficaz en el tratamiento del mal perforante plantar. Se apreciaron muy pocas complicaciones al aplicarla. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 77-83]*

**Palabras clave.** *Mal perforante plantar. Osteotomía metatarsiana. Recidiva.*

#### TRATAMENTO CIRÚRGICO DO MAL PERFORANTE PLANTAR

**Resumo.** *Objetivos. Demonstrar que a técnica cirúrgica da osteotomia metatarsica é eficaz e que as complicações são poucas e ligeiras. Doentes e métodos. Realiza-se uma técnica cirúrgica simples utilizando como anestesia o bloqueio do nervo ciático ou anestésicos locais, o que permite realizar a técnica de forma ambulatoria, sem preparação pré-operatória prévia. Resultados. De 238 doentes tratados por úlceras plantares, 150 apresentaram recidivas (63%). A estes doentes foi realizado um tratamento cirúrgico com osteotomia. Com esta técnica demonstra-se a rapidez da cura das úlceras (1,4 semanas), e até à realização deste trabalho verificaram-se poucas recidivas, (9,33%) assim como escassas complicações, todas ligeiras, como hematomas e uma discreta sepsis da ferida. Conclusões. A técnica cirúrgica de osteotomia metatarsica é uma técnica eficaz no tratamento do mal perforante plantar. Observaram-se muito poucas complicações. [ANGIOLOGÍA 2003; 55: 77-83]*

**Palavras chave.** *Mal perforante plantar. Osteotomia metatarsica. Recidiva.*

## Publicidad engañosa

---

**J. Maeso-Lebrun**

Hace unos días, en *El Dominical de El Periódico de Catalunya*, apareció una página de publicidad con el título ‘Nuevas soluciones al problema de siempre: varices sin cirugía’, que probablemente no sea la primera vez que se publica en dicho medio. En ella, el director de un centro médico de Madrid –aunque podría ser de Barcelona u otra ciudad de Europa– informa o, mejor dicho, desinforma, sobre el tratamiento de las varices.

El director de este centro nos explica que las grandes novedades en el tratamiento de las varices son ‘la nueva generación de láseres vasculares y la aparición de las microespumas’. El publicitario doctor prosigue afirmando que ‘con la aplicación de las espumas se evita una técnica quirúrgica agresiva y con las nuevas generaciones de láseres se pueden tratar las *varices estéticas*’. En el siguiente apartado, nos informa de que cuando existen varices *graves* se realiza un eco-Doppler y que, si éste es *positivo*, se lleva a cabo una pequeña intervención quirúrgica que, según el citado médico, evita las *recáidas*. La hoja publicitaria finaliza con la

dirección del centro y los precios de los tratamientos completos. En resumen, se trata de una información no del todo exacta, dirigida a captar pacientes que no desean operarse a pesar de tener unas varices tributarias de tratamiento quirúrgico.

La lectura de esta página publicitaria en forma de entrevista pseudocientífica me ha hecho meditar sobre algunas cuestiones que paso a comentar.

La publicidad en medicina es un tema que en España no se ha considerado de forma suficiente. Está claro que el médico, como cualquier otro profesional, tiene que ser remunerado por su labor, y que en cualquier negocio la publicidad es un elemento importante para aumentar el número de clientes. El tema clave es que la publicidad médica es diferente a la de, por ejemplo, un jabón para lavadoras. La importancia de un *engaño* o inexactitud en un jabón es menor que el de una publicidad médica.

En este caso, el título es claro: ‘Varices sin cirugía’. El director de este centro pretende tratar todas las varices sin cirugía. Al leer el artículo podemos ver que en las *varices graves* –sospecho que se refiere a

*Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España.*

Correspondencia:  
*Dr. Jordi Maeso Lebrun. Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascul. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. E-08035 Barcelona. E-mail: jmaeso@hg.vhebron.es*

© 2003, ANGIOLOGÍA

las varices tronculares— se realiza una *pequeña intervención*; supongo que se trata de la ligadura del cayado de la safena. Presumo que el autor usa el adjetivo *pequeño* por el tamaño de la incisión, y no por la importancia de la operación. Todos sabemos la trascendencia del cierre de un cayado de una safena para evitar recidivas. El lector no médico capta sólo el sentido del título. Una persona que esté interesada por el tema de las varices porque las padezca se leerá todo el artículo, pero sólo captará que la operación es muy pequeña.

Cuando analizamos esta hoja (repito, pseudocientífica), nos encontramos con una información inexacta y engañosa. El director de este centro no miente, porque nos informa que es posible que el futuro paciente se tenga que operar. Esta aseveración está en la *letra pequeña*, mientras que el título nos indica ‘Varices sin cirugía’.

La información, aunque escrita para el gran público, es de un cierto nivel médico. Se habla de eco-Doppler, de espumas, de varices tronculares, etc. Estos términos son habitualmente usados por especialistas en angiología y cirugía vascular. ¿El médico responsable de este centro es un especialista en angiología y cirugía vascular?; o bien, ¿ha sido asesorado por un miembro de la SEACV?

El segundo punto que quiero remarcar a raíz de esta publicidad es el gran intrusismo que existe en el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica en la práctica privada. ¿Es legal que un médico no especialista trate una insuficiencia venosa, cuando la puede realizar uno con el título de especialista? Los jueces no se

ponen del todo de acuerdo. Existen, de todas maneras, algunas sentencias en contra del intrusismo. Los miembros de la SEACV debemos intentar no colaborar con médicos que realicen intrusismo.

La tercera cuestión que se me planteó es el control de la publicidad médica. ¿Pueden o deben las sociedades científicas controlar la publicidad médica? ¿Cuál es el papel de los colegios de médicos?

En mi período de secretario de la SEACV tuve en mis manos recortes de periódico con publicidad médica de este tipo, e incluso más escandalosa que ésta. Se trató el tema en reuniones de la Junta Directiva y se remitieron cartas a los periódicos que adjuntaban esta publicidad *no exacta*. La efectividad de estas actuaciones fue probablemente testimonial.

Creo que el papel de las sociedades debe ser, sobre todo, intentar luchar contra el intrusismo. Probablemente, los colegios de médicos deberían controlar más este tipo de publicidad, porque su ámbito es la totalidad de los médicos, especialistas o no. Por otra parte, las asociaciones de consumidores, asesoradas por las sociedades científicas, deberían también poner freno a este tipo de publicidad.

Tras estas reflexiones me he dado cuenta de que el tema de la publicidad, el intrusismo y su control en el ámbito médico es muy complejo. En cualquier caso, debe ser tratado de forma seria en el ámbito de las sociedades médicas, colegios de médicos y asociaciones de consumidores para intentar crear un cierto control y evitar en lo posible la publicidad engañosa. Ésta es la razón de mi carta.

## Comentario sobre el II Curso de Protocolos de Patología Vasculare para Atención Primaria

---

**J. Rancaño-Ferreiro**

Me congratulo de que el esfuerzo que realizó nuestro grupo de trabajo en 1997 y 1998 haya dado su fruto, indudablemente por la 'bendita tozudez' del buen amigo J.M. Estevan.

En términos generales, es un trabajo digno, bien planteado y ejecutado, un brevario de fácil consulta, pragmático, que huye de la erudición que sólo beneficia al ego de quien escribe. Salvo el 'duende' que se ha colado en la portada, en el resto de la obra –vista con lupa y con intención de crítica– hay pasajes que no dudo que provocarán discrepancias entre nuestros compañeros de la especialidad, como las que vivimos en su momento, sobre todo en lo que hace referencia a algunas tomas de decisión de la indicación. Pero no hay duda de que el contenido ha de ser uno, y que no se pueden contemplar todas las opciones y puntos de vista.

A título personal, apuntaré algunas consideraciones. Podría incluirse un pequeño comentario acerca del laboratorio vascular, y explicar la base, la técnica y la utilidad práctica de las exploraciones complementarias. En dos capítulos

aparece un listado de los antiagregantes, y da la impresión de que tanto da uno como otro. Hablando de las úlceras, no se hace hincapié en la importancia de la higiene, teniendo en cuenta de que aún se ven pacientes tratados con multitud de 'pomadas' aplicadas de forma sucesiva que manifiestan que nunca les han dicho que se deben aplicar tras un lavado con agua y jabón. Echo en falta un más detallado diagnóstico diferencial en la isquemia de los miembros inferiores –quizá sería recomendable dedicar un breve capítulo a 'Me duelen las piernas'–. Por último, pienso que los traumatismos vasculares ocupan una parte que podría ser más sucinta, teniendo en cuenta el papel de la atención primaria en esta patología. En mi opinión, queda suficientemente reflejada la gran experiencia de los autores, y es de agradecer el esfuerzo y la intención del curso.

Es cierto que, aún hoy en día, los contenidos científicos de nuestra especialidad son desconocidos por la inmensa mayoría de los médicos de atención primaria, pero también haría extensiva esta

*Servicio de Angiología y Cirugía Vasculare. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de LL., Barcelona, España.*

Correspondencia:  
*Dr. Jorge Rancaño Ferreiro. Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculare. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. E-08907 L'Hospitalet de LL., Barcelona.*

©2003, ANGIOLOGÍA

oferta del II curso a los cirujanos generales que ejercen en las áreas de atención primaria, ya que ellos también generan consultas dirigidas al especialista del hospital.

Personalmente, tras cinco años realizando una consulta semanal como cirujano vascular en un centro de atención primaria, con un promedio de 900 primeras visitas al año, me decepciona que el 62% no tuvieran patología vascular. Estos representan los falsos positivos; pero, ¿qué se hizo de los falsos negativos, es decir, pacientes con patología vascular que no se remitieron a la consulta? Creo que todos conocemos la respuesta.

Por las consideraciones expuestas, considero bienvenida la obra, en cuanto persigue contribuir a corregir la situación actual. Que no quepan recelos de que va a contribuir a la 'no necesidad' de un especialista en el ámbito de los centros de atención primaria. El beneficio de un mejor conocimiento de nuestra patología en el ámbito primario facilitaría y mejoraría la calidad de la asistencia al paciente. No es nada satisfactorio que, tras un año de espera, es nuestro caso, en la primera visita por parte del especialista, se le comunique al paciente que 'no es de la circulación', y que éste tenga que reiniciar la espera en otra especialidad, por sospechar de un síndrome del canal estrecho o anomalías en la arquitectura de apoyo de los pies.

Otro aspecto será el estímulo o el interés, o ambos, que conduzcan a los destinatarios del curso a la lectura o consulta. Con motivo de mi baja laboral

por accidente, he tenido ocasión de conocer a mi médico de cabecera. La carga asistencial programada en el ordenador otorga un minuto y treinta segundos por paciente. No haré comentarios. Afortunadamente, es una estructura administrativo/laboral destinada a ser sustituida por una mejor atención, en los nuevos centros, por parte de los médicos de familia.

Existen otras opciones en la formación continuada. Por ejemplo, que, como ocurre en Suiza o Francia, el médico de familia dispusiera, dentro de su horario laboral, de cuatro horas semanales para visitar a sus enfermos ingresados en el hospital de referencia y poder intercambiar impresiones e información con los especialistas responsables, que asistiera a ciclos de formación continuada en el hospital incentivados por una valoración en el baremo de méritos, la asistencia quincenal en régimen diurno a las guardias médicas o quirúrgicas, consultas externas, etc. Todo ello implica un cambio sustancial en las condiciones actuales de contratación y precisa de más personal, lo que depende de soluciones que debe proveer la Administración.

Este curso, sin duda, levantará, tal como sucedió hace cinco años, reticencias acerca de si es adecuado que el médico de familia controle el crecimiento de los aneurismas pequeños, de las claudicaciones intermitentes no incapacitantes, de la permeabilidad de una derivación, etc., y se pondrá el grito en el cielo ante la posibilidad de que cada médico disponga de un Doppler de bolsillo para valorar los índices. Pienso que todos sabemos que, precisamente el médico

de familia, no es fuente de intrusismo. Independientemente de los cursos, siempre existirá la figura del 'aficionado' a una determinada especialidad que, con escasos conocimientos pero alta autosuficiencia, cree poseer la preparación

y conocimientos para autodeclararse experto en la materia.

De cualquier forma, y a título personal, agradezco la obra y deseo que cumpla los objetivos que se propone. Si así fuere, todos saldremos beneficiados.