

ORIGINAL

El deterioro renal postoperatorio puede ser útil para predecir el resultado y la supervivencia de la reparación de aneurismas de aorta abdominal, tanto abierta como endovascular

F. Álvarez Marcos*, A. Zanabali Al-Sbbai, J.M. Gutiérrez Julián, J.M. Llaneza Coto, A. García de la Torre y A. Valle González

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

Recibido el 4 de agosto de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Aneurisma;
Insuficiencia renal;
Pronóstico;
Reparación por técnicas endovasculares

Resumen

Introducción: El deterioro renal postoperatorio puede ser útil para predecir el resultado y la supervivencia de la reparación de aneurismas de aorta abdominal, tanto abierta como endovascular.

Objetivo: Evaluar la función renal en cirugías de aorta abdominal, y analizar su capacidad predictiva de eventos adversos a corto y largo plazo.

Pacientes: Trescientos diez pacientes con aneurisma de aorta abdominal intervenidos en nuestro centro (cirugía n = 150, reparación endovascular [EVAR] n = 160) entre 2003 y 2007, con seguimiento medio postoperatorio de 37,9 meses.

Métodos: Recogida prospectiva de datos clínicos y función renal cada 12 horas hasta el tercer día posquirúrgico. Análisis univariante y multivariante, curvas COR y funciones de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados: La edad y el riesgo ASA fueron superiores en el grupo endovascular ($p < 0,001$). La mortalidad perioperatoria fue del 4%(4%cirugía, 4,4%EVAR, $p = 0,869$), y la creatinina basal fue similar en ambas técnicas (cirugía $1,10 \pm 0,21$ mg/ dl, EVAR $1,08 \pm 0,25$ mg/ dl; $p = 0,570$). El fallo renal preoperatorio se asoció ($p < 0,001$) a mayor mortalidad perioperatoria, complicaciones y reintervención, pero no se comportó de forma independiente a otros factores. El fallo renal postoperatorio fue más frecuente en cirugías abiertas (39,8%frente a 21,8% *odds ratio* [OR] = 1,82, $p = 0,015$) y predijo significativamente ($p < 0,001$) eventos adversos en cirugía y en EVAR, así como inferior supervivencia a 3 años (log rank $p = 0,038$). El análisis multivariante confirmó su excelente perfil predictivo para ambas técnicas (cirugía OR = 4,7, EVAR OR = 4,4). El riesgo fue máximo a partir de 1,40 mg/ dl de creatinina máxima en los 3 días postoperatorios (COR AUC 0,919).

Conclusiones: El deterioro postoperatorio de la función renal puede indicar qué grupos de pacientes sufrirán más eventos adversos a corto y largo plazo, de forma más precisa e independiente que otros marcadores de riesgo.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franalmar@gmail.com (F. Álvarez Marcos).

KEYWORDS

Aneurysm;
Acute renal failure;
Prognosis;
Blood vessel
prosthesis

Postoperative renal impairment can predict outcomes and survival of open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair

Abstract

Introduction: Postoperative renal impairment can predict outcomes and survival of open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair.

Objectives: To assess renal function in abdominal aortic surgery, and analysing its predictive power for both short and long-term adverse events.

Patients: A total of 310 patients with abdominal aorta aneurysm who underwent surgery in our centre (open aortic repair [OAR] n = 150, endovascular aortic repair [EVAR] n = 160) from 2003 to 2007, with a mean postoperative follow-up of 37.9 months.

Methods: Prospective collection of clinical data, serum creatinine determinations every 12 hours up to 3rd postoperative day. Uni- and multivariate analysis, ROC curves and Kaplan-Meier survival plots.

Results: Mean age and ASA risk score were significantly higher in the endovascular group ($p < 0.001$). Perioperative mortality was 4.2% (4% open repair, 4.4 endovascular, $p = 0.869$), and preoperative creatinine levels were similar in both groups (OAR 1.10 ± 0.21 mg/dl, EVAR 1.08 ± 0.25 mg/dl, $p = 0.570$). Preoperative renal impairment ($p < 0.001$) was found to be associated with higher short-term mortality, complications and reintervention, but without showing independence to other risk factors. Postoperative renal dysfunction was more common in open repair group (39.8% vs 21.8% odds ratio [OR] = 1.82, $p = 0.015$) and successfully predicted ($p < 0.001$) adverse events both in open and endovascular repair, and lower 3-year survival rate (log rank $p = 0.038$). The multivariate analysis confirmed this predictive power for both techniques (open repair OR = 4.7, endovascular OR = 4.4). Risk was higher for serum creatinine values over 1.4 mg/dl on any of the 3 postoperative days (ROC AUC 0.919).

Conclusions: Postoperative renal impairment more precisely identifies groups of patients at increased risk for short and long-term adverse events, and independently of other risk factors or preoperative renal dysfunction.

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

Introducción

El riñón desempeña un papel clave en el éxito de la reparación quirúrgica de los aneurismas de aorta abdominal. Una función renal basal deteriorada aumenta el riesgo de mortalidad y complicaciones posprocedimiento¹⁻³. El empeoramiento de dicha función tras la cirugía ocurre en un 5,4-43% de pacientes^{4,5}, en probable relación con clampajes, microembolizaciones o síndrome de isquemia-reperfusión^{4,6}.

La reparación por técnicas endovasculares (EVAR) elimina la necesidad de clampaje, minimizando además el trauma quirúrgico. No obstante, muchos autores han descrito empeoramiento de la función renal tras EVAR⁷⁻⁹, probablemente causado por isquemia-reperfusión, medios de contraste o *stents* de fijación de la endoprótesis¹⁰.

La utilidad pronóstica de la función renal prequirúrgica es bien conocida^{11,12} y se incluye en la mayoría de *scores* predictivos¹³, incluso en los modelos más recientes^{14,15}. Sin embargo, hasta un tercio de pacientes sanos de más de 70 años presenta alteraciones en el filtrado glomerular (FG)¹⁶⁻¹⁸. Además, revisando la literatura de los últimos 10 años (1999-2010), pueden encontrarse hasta 16 criterios diferentes para definir el deterioro renal^{9,19-22}, lo cual compromete su utilidad clínica y pronóstica.

El deterioro postoperatorio de la función renal ha sido descrito tanto para la cirugía abierta^{2,23} como para los procedimientos endovasculares^{9,24}. Su especificidad *a priori* es

mayor y puede ser un buen marcador de la tolerancia sistémica a la agresión quirúrgica, influyendo en su evolución. Sin embargo, su incidencia es variable⁵, las series disponibles tienen un número limitado de casos^{4,19} y su utilidad pronóstica no está aún bien caracterizada en términos de mortalidad o complicaciones²⁵.

En este estudio analizamos la incidencia y el papel pronóstico del deterioro de la función renal tras la reparación de aneurismas de aorta abdominal, tanto por técnica abierta convencional como endovascular.

Material y métodos

Se planteó un estudio de cohortes retrospectivas seleccionando de forma consecutiva todos los pacientes con aneurisma de aorta abdominal infrarrenal intervenidos en nuestro centro en un período de 5 años (2003-2007), por técnica tanto abierta como endovascular. Se excluyeron cirugías que precisaran clampaje interrenal o suprarrenal al haber demostrado un mayor empeoramiento postoperatorio de la función renal que impediría la homogeneidad de ambos grupos^{7,26}. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Asistencial del centro.

Se recogieron un total de 57 variables relativas a datos demográficos, biométricos, factores-marcadores de riesgo y

datos de la cirugía, de forma prospectiva para ambas técnicas. Los resultados se muestran en la tabla 1.

El estudio de la función renal incluyó determinaciones preoperatorias de creatinina (Cr) sérica y valores seriados cada 12 horas hasta el tercer día posquirúrgico. Los niveles de Cr en plasma se determinaron usando el método Jaffé de segunda generación, en un analizador Hitachi® Cobas 600 (Hitachi Corp., Amsterdam, Holanda). Se calculó el FG ajustado a edad y peso según la fórmula de Cockcroft y Gault²⁷: $(140 - \text{edad}) \times \text{peso} / \text{Cr} \times 72$. El deterioro de la función renal postoperatoria (DFRP) se definió como un valor de Cr sérica superior a 1,4 mg/dl en cualquiera de las determinaciones realizadas hasta el tercer día poscirugía; esta cifra fue la que presentó un mejor perfil predictivo empleando curvas de características operativas del receptor (COR) (área bajo la curva 0,919, $p < 0,001$)²⁸. Para el estudio de función renal se excluyeron 22 pacientes con condiciones nefrourológicas graves: insuficiencia renal crónica ($n = 17$) y nefrectomía ($n = 5$); no fueron excluidos 4 pacientes con trasplante renal y niveles de Cr sérica normalizados.

El seguimiento postoperatorio se prolongó durante una media de $37,9 \pm 19$ meses, y la recogida de datos evolutivos se

completó mediante cuestionación telefónica o visita clínica programada. No hubo pérdidas de seguimiento. Se consideraron complicaciones mayores las de tipo sistémico: síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón, arritmia cardíaca, accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica, fallo hepático, neumonía, sepsis de cualquier origen, insuficiencia renal aguda, síndrome renoureteral o isquemia aguda de miembros inferiores. Además, se definió una variable denominada evento adverso temprano (EAT), que recogió la ocurrencia de muerte, complicaciones mayores o reintervención durante los 30 días posteriores a la cirugía.

El análisis estadístico descriptivo utilizó la media y la desviación típica para distribuciones normales, y la mediana-recorrido intercuartílico para distribuciones asimétricas. Las comparaciones entre variables cualitativas emplearon la prueba de la Chi², la comparación entre dos medias empleó la *t* de Student, y entre medianas, la U de Mann-Whitney. El riesgo se evaluó primeramente mediante análisis univariante; aquellos factores con una probabilidad de error tipo I más pequeña (*p*) se incluyeron en un modelo multivariante (regresión logística binaria) por pasos hacia adelante. Las variables se categorizaron mediante el empleo de curvas

Tabla 1 Datos demográficos y de comorbilidades en los grupos abierto y endovascular

	Cirugía abierta (n = 150)	Endovascular (n = 160)	p
Edad media (años ± DE)	69,2 ± 7	75,2 ± 7	< 0,001
Riesgo ASA III o IV	46 % (n = 69)	62 % (n = 100)	0,096
IMC medio ± DE	28,6 ± 4	27,9 ± 4	0,123
Hábito tabáquico	93,3 % (n = 140)	83,7 % (n = 134)	0,143
Hipertensión arterial	58 % (n = 87)	61,2 % (n = 98)	0,560
Diabetes mellitus	14,7 % (n = 22)	10,6 % (n = 17)	0,284
Dislipidemia	52,7 % (n = 79)	39,4 % (n = 63)	0,019
Enfermedades cardiológicas	39,3 % (n = 59)	53,7 % (n = 86)	0,011
Cardiopatía isquémica	29,3 % (n = 44)	36,5 % (n = 60)	0,128
Fibrilación auricular	10,7 % (n = 16)	10 % (n = 16)	0,847
EPOC	25,3 % (n = 38)	33,7 % (n = 54)	0,105
ACV previo	10 % (n = 15)	9,4 % (n = 15)	0,616
Enfermedad arterial periférica	35,3 % (n = 53)	32,5 % (n = 52)	0,352
Antecedentes nefrológicos	14 % (n = 21)	20 % (n = 32)	0,640
Seguimiento (meses) ± DE	37,8 ± 21	29,4 ± 17	< 0,001
Mortalidad < 30 días	4 % (n = 6)	4,4 % (n = 7)	0,869
Complicaciones mayores	17,3 % (n = 26)	20,62 % (n = 33)	0,378
Reintervención < 30 días	12 % (n = 18)*	5 % (n = 8)	0,026
Reintervención a fin de estudio	16 % (n = 24)	12,5 % (n = 20)	0,256
Muerte a fin de estudio	17,3 % (n = 26)	22,5 % (n = 36)	0,476
Evento adverso temprano (< 30 días)	22,7 % (n = 34)	23,7 % (n = 38)	0,821
<i>Datos quirúrgicos</i>			
Estancia media (días) ± DE	13,4 ± 7	9,7 ± 7	< 0,001
GAS medio ± DE	74,2 ± 11	81,3 ± 10	< 0,001
Tiempo quirúrgico medio (min) ± DE	228 ± 62	161 ± 68	< 0,001
Horas en RQ ± DE	75,1 ± 70	30,6 ± 50	< 0,001

*Reintervenciones < 30 días en el grupo de cirugía abierta: 5 reparaciones de evisceración, 3 tromboembolomías de rama, 3 procedimientos por isquemia aguda de miembro (2 *by-pass* y 1 profundoplastia), 2 laparotomías para revisión de hemostasia, 2 reintervenciones por estenosis de la anastomosis distal, 1 nefrostomía por sepsis de foco renal, 1 hemicolectomía izquierda por isquemia intestinal y 1 drenaje de absceso inguinal.

ACV: accidente cerebrovascular; DE: desviación estándar; DFRP: deterioro de la función renal postoperatoria; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GAS: *Glasgow Aneurysm Score*; IMC: índice de masa corporal (kg/m^2); RQ: Unidad de Reanimación Posquirúrgica.

COR, buscando el punto con mejor relación sensibilidad-especificidad. Se utilizó la prueba de correlación de Pearson. Las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier se compararon usando la prueba log-rank. Se utilizaron los paquetes estadísticos PASW Statistics (SPSS Inc., Chicago, IL) y Stata (StataCorp LP, College Station, TX).

Resultados

Se incluyeron 310 pacientes en el estudio, de los que 300 eran varones. Ciento cincuenta enfermos recibieron tratamiento quirúrgico abierto y 160 fueron tratados de forma endovascular (EVAR) (de ellos, 136 con endoprótesis GORE Excluder®). Ninguna de las dos técnicas mostró diferencias significativas en el conjunto de factores de riesgo o comorbilidades, aunque el grupo endovascular presentó una media de edad significativamente superior, un mayor riesgo quirúrgico ASA (*American Society of Anesthesiologists*) y una prevalencia significativamente superior de cardiopatías ($p = 0,011$) (tabla 1). El perfil de paciente candidato justifica, por tanto, una cifra de mortalidad perioperatoria (< 30 días) levemente superior en dicho grupo (4,4 frente a 4,0%).

Tabla 2 Incidencia de deterioro de función renal preoperatorio y postoperatorio en función de la técnica quirúrgica. Se indican las cifras globales (sin distinguir la técnica quirúrgica) e individualizadas para cirugía y EVAR

	Global	Cirugía	EVAR	p
Deterioro preoperatorio	18,8% (n = 54)	20,4% (n = 29)	17,1% (n = 25)	0,473
DFRP	37,5% (n = 108)	45,8% (n = 65)	29,5% (n = 43)	0,004

DFRP: deterioro de la función renal postoperatoria (creatinina sérica > 1,4 mg/dl); EVAR: reparación por técnicas endovasculares.

El seguimiento se prolongó una media de 3 años y 2 meses en el grupo de cirugía abierta, siendo 8 meses inferior en el grupo endovascular. El grupo EVAR presentó mayor mortalidad final, complicaciones mayores y EAT; por el contrario, el grupo de cirugía abierta tuvo un porcentaje significativamente superior de reintervenciones precoces. Estos y otros datos relativos al acto quirúrgico se resumen en la tabla 1.

La Cr preoperatoria media fue de similar orden en ambos grupos de tratamiento ($1,08 \pm 0,2$ mg/dl EVAR frente a $1,10 \pm 0,2$ mg/dl cirugía; $p = 0,527$), aunque porcentualmente más enfermos del grupo de cirugía abierta alcanzaron la disfunción renal prequirúrgica (tabla 2). La mediana de deterioro fue 0,19 mg/dl (recorrido intercuartílico [RI] 0,34 mg/dl) respecto a la basal, sin hallarse diferencias EVAR/cirugía (Mann-Whitney $p = 0,170$) pese a que, en conjunto, el grupo endovascular siempre mantuviera cifras superiores (fig. 1). Sin embargo, el porcentaje de enfermos que sufrieron DFRP en algún momento de los tres días fue superior en el grupo de cirugía abierta: 45,8% ($n = 65$) frente a 29,5% ($n = 43$) ($\text{Chi}^2 p = 0,004$) (tabla 2). En conjunto, un 37,5% de los pacientes intervenidos ($n = 108$) sufrió DFRP; los principales factores de riesgo que predijeron su aparición fueron un riesgo ASA mayor ($p = 0,017$), hipertensión arterial ($p = 0,026$), diabetes mellitus ($p = 0,046$), antecedentes de cardiopatía isquémica ($p = 0,044$), fibrilación auricular ($p = 0,013$) y un tiempo quirúrgico superior a 247 minutos ($p = 0,035$).

Una Cr preoperatoria superior a 1,4 mg/dl se asoció a mayor estancia media ($14,5 \pm 9$ frente a $10,8 \pm 7$ días, $p = 0,001$), y también a mayor tasa de complicaciones mayores, reintervención y EAT, sin mostrar una asociación significativa con la mortalidad perioperatoria a 30 días o a fin del estudio. Por el contrario, el DFRP se asoció significativamente a todas las variables de resultado, tanto tempranas como tardías (tabla 3). Las funciones de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron la ventaja predictiva del DFRP respecto a la función renal precirugía (fig. 2): el grupo con DFRP presentó una supervivencia global del 84% al año y del 78% a los dos años, frente a cifras del 96% y 92% respectivamente, en el grupo con función renal normal.

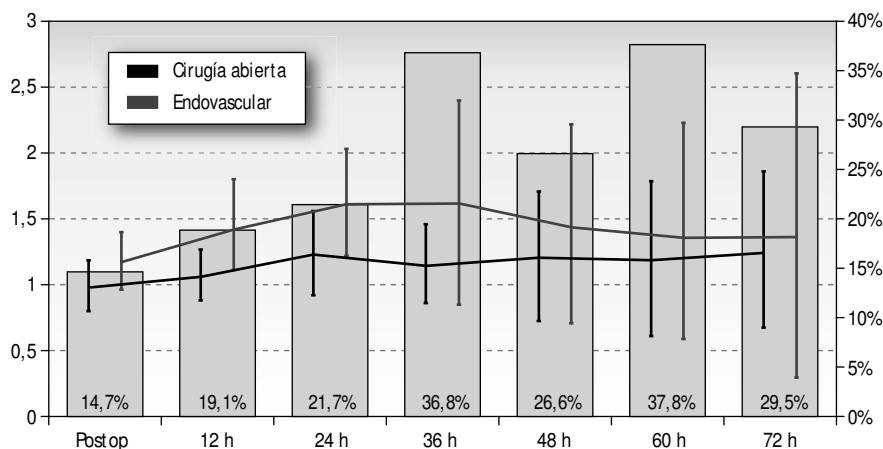


Figura 1 Evolución de las cifras de creatinina sérica (Cr) para los grupos de cirugía abierta y tratamiento endovascular, en las primeras 72 horas postoperatorias. En rojo, mediana y recorrido intercuartílico (RI) para el grupo EVAR; en azul, mediana y RI para el grupo de cirugía abierta. Las barras representan el porcentaje total de pacientes con deterioro de la función renal postoperatoria (DFRP, Cr > 1,4 mg/dl) en cada momento.

Tabla 3 Asociación del deterioro preoperatorio y postoperatorio de la función renal con las variables de resultado

	Deterioro preoperatorio			DFRP		
	Sí (n = 54)	No (n = 234)	p	Sí (n = 108)	No (n = 180)	p
Mortalidad perioperatoria	3	10	0,683*	13	0	< 0,001
Complicaciones	16	31	0,003	35	12	< 0,001
Reintervención precoz	8	18	0,100	19	7	< 0,001
Reintervención fin de estudio	12	30	0,048	27	15	< 0,001
EAT	20	48	0,010	44	24	< 0,001
Muerte a fin de seguimiento	15	40	0,072	29	26	0,010

*Prueba exacta de Fisher; en el resto de comparaciones, prueba Chi².

DFRP: deterioro de la función renal postoperatoria; EAT: evento adverso temprano.

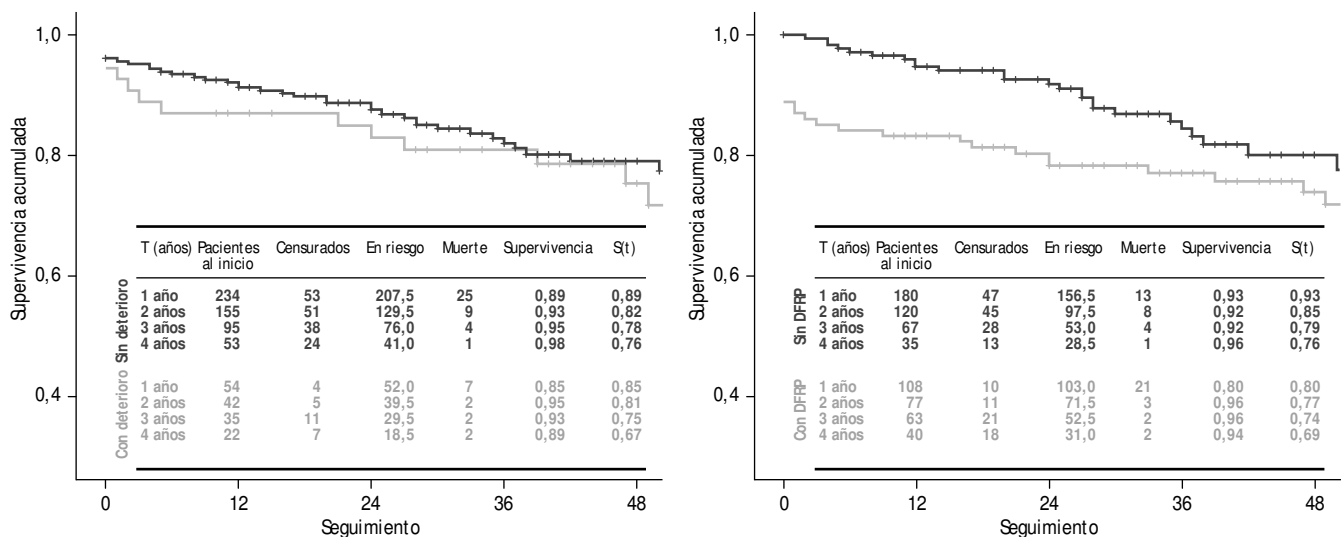


Figura 2 Supervivencia global a 4 años, en función de la presencia de deterioro de la función renal preoperatoria (DFRP) (A) y postoperatoria (B). Eje X: tiempo en meses. Eje Y: supervivencia acumulada. Las diferencias no fueron significativas tomando como base la función renal preoperatoria (A) (log-rank Mantel-Cox $p = 0,603$), sin embargo la supervivencia fue significativamente inferior en los pacientes con DFRP (B) (log-rank Mantel-Cox $p = 0,038$). Se incluyen las tablas de vida.

También se estudió el deterioro renal a través del FG calculado, obteniendo resultados similares a la Cr sérica aislada (datos no mostrados) y un perfil predictivo menos significativo en el análisis multivariante (fig. 3).

En la regresión logística binaria se incluyeron las 6 variables con mayor fuerza de asociación al suceso EAT (fig. 3). Los puntos de corte para categorizar estas variables se determinaron mediante curvas COR. El factor predictor de EAT que se comportó de forma más independiente fue el DFRP, tanto en el grupo de cirugía abierta (*odds ratio* [OR] 4,7, IC 95% 2-11) como en el grupo endovascular (OR 4,4, IC 95% 2-9,5). Un tiempo quirúrgico superior a 247 minutos (unas 4 horas) también se asoció a EAT, pero lo hizo bien con OR menores, bien con intervalos de confianza más próximos a la unidad que la Cr sérica, lo que cuestiona su validez.

Discusión

La incidencia de deterioro renal tras la reparación de aneurismas de aorta abdominal se ha estimado previamente en cifras

que oscilan entre el 5,4%⁹ y el 43%⁵, aunque los valores más usuales rondan el 25% (Tallgren et al, 22%, Ghagheri et al, 23,6%⁸, Ellenberger et al, 26%, Welten et al, 27%³). Nuestra incidencia global es levemente superior a esas cifras (37,5%), aunque la enorme disparidad de criterios hace difícil compararla; de hecho, este es el segundo estudio publicado en emplear un criterio validado en la muestra (curva COR) para definir un punto de corte óptimo³. En cualquier caso, se trata de una complicación frecuente y conocida.

Las causas últimas del DFRP están aún por determinar, pero se han relacionado principalmente con la hipotensión y el bajo gasto cardíaco intraoperatorio y postoperatorio⁴ y, en general, con el grado de agresión quirúrgica³. Nuestra evidencia apoya estos resultados al encontrar asociación con un tiempo quirúrgico superior a las 4 horas ($p = 0,035$) y una incidencia significativamente mayor en el grupo de cirugía abierta (45,8 frente a 29,5% Chi² $p = 0,004$). Cabe considerar, por tanto, al DFRP como un marcador del impacto del procedimiento quirúrgico en la estabilidad sistémica del paciente. La evidencia al respecto de qué técnica es más renovativa es controvertida: varios estudios sugieren un daño

	Cirugía			EVAR		
	0,0	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0
	6,0	7,0		0,0	1,0	2,0
	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	
	Cirugía			EVAR		
	Cirugía abierta			EVAR		
	OR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%	OR	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%
Edad > 75 años	0,096	0,021	2,085	1,012	0,015	2,097
GAS > 80 puntos	1,011	0,018	3,117	1,012	0,015	2,097
Tiempo quirúrgico	2,114	1,001	3,977	5,009	1,107	13,227
Cr preoperatoria	1,109	0,001	3,109	0,992	0,128	3,209
Cr postoperatoria	4,701	1,963	11,181	4,410	2,121	9,498
FG postoperatorio	3,107	0,964	7,187	2,002	1,097	6,175

Figura 3 Odds ratio (OR) calculadas por regresión logística binaria para la variable de resultado evento adverso temprano (EAT), que recoge la ocurrencia de muerte, complicaciones mayores y/ o reintervención en los primeros 30 días poscirugía. Se representa la OR como punto central y su intervalo de confianza (IC) al 95%. El predictor con mayor fuerza de asociación independiente fue la cifra de creatinina (Cr) postoperatoria para ambos grupos (cirugía y reparación por técnicas endovasculares [EVAR]), al ser su intervalo de confianza el más distante de la unidad. FG: filtrado glomerular; GAS: Glasgow Aneurysm Score.

mayor con EVAR¹¹, otros no encuentran diferencias^{19,29,30} y en otros es la técnica EVAR la más respetuosa con el riñón^{10,31}; nuestros resultados apoyan esta opción, aunque la media de Cr sérica sea superior en los pacientes endovasculares.

La asociación entre DFRP y mala evolución tanto a corto^{4,11,32} como a largo plazo²³ es conocida, pero se ha documentado casi exclusivamente en pacientes sometidos a cirugía abierta. Se ha sugerido también su asociación con una inferior supervivencia^{24,33}. Nuestro estudio aporta como novedad un riesgo de mortalidad perioperatoria 4,4 veces superior (IC 95% 2-9,5) para los pacientes con DFRP tratados de forma endovascular, y una supervivencia a 3 años cinco puntos inferior (log-rank $p = 0,038$), confirmando la utilidad pronóstica del DFRP en EVAR. Este resultado se ve avalado por el análisis multivariante, que despista otros factores pronósticos intercurrentes como un tiempo quirúrgico prolongado o una edad mayor de 75 años. Además, muestra la ventaja pronóstica del DFRP sobre el deterioro renal preoperatorio, que no se asoció a mortalidad precoz ni a reintervenciones pese a una incidencia muy superior a la de los últimos grandes estudios publicados (18,8 frente a 8,4% ensayo DREAM²⁴). Aun así, de nuevo la disparidad de criterios hace difícil comparar los resultados entre los distintos trabajos.

La ausencia de un estudio etiológico del DFRP limita las conclusiones de este trabajo. No se recogieron datos del volumen de contraste radiológico empleado en cada procedimiento, y el manejo de flúidos no fue estandarizado, lo que añade heterogeneidad a la muestra. A la luz de nuestros resultados, sería útil plantear un estudio causal que permitiera

sugerir estrategias de mejora y, por tanto, reducir la incidencia de DFRP, mejorando así el pronóstico de los pacientes sometidos a reparación, tanto abierta como endovascular.

Conclusiones

El DFRP es una complicación frecuente (30,8%) de la reparación de aneurismas de aorta abdominal. Afecta a más a pacientes intervenidos por cirugía abierta (39,8%) en probable relación con la agresión quirúrgica, pero queda documentado también en el grupo EVAR con similares implicaciones pronósticas. Sufrir DFRP multiplica por 4 el riesgo de mortalidad y complicaciones a corto plazo y disminuye la supervivencia a largo plazo. Un valor de 1,4 mg/ dl de Cr sérica es válido como punto de corte en nuestra población, y puede ser útil en la práctica clínica diaria.

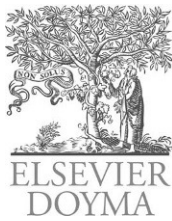
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Powell RJ, Fbddy SP, Meier GH, Gusberg RJ, Conte MS, Sumpio BE. Effect of renal insufficiency on outcome following infrarenal aortic surgery. *Am J Surg*. 1997;174:126-30.

2. Vasquez J, Rahmani O, Lorenzo AC, Wolpert L, Podolski J, Gruenbaum S, et al. Morbidity and mortality associated with renal insufficiency and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a 5-year experience. *Vasc Endovascular Surg.* 2004; 38:143-8.
3. Ellenberger C, Schweizer A, Diaper J, Kalangos A, Murith N, Katchatourian G, et al. Incidence, risk factors and prognosis of changes in serum creatinine early after aortic abdominal surgery. *Intensive Care Med.* 2006;32:1808-16.
4. Tallgren M, Niemi T, Poyhia R, Raininko E, Railo M, Salmenpera M, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33: 550-5.
5. Walsh SR, Tang T, Sadat U, Varty K, Boyle JR, Gaunt ME. Preoperative glomerular filtration rate and outcome following open abdominal aortic aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2007;41:225-9.
6. Neimark MI, Merkulov IV, Flat MK. Renal protective function in surgical treatment for chronic infrarenal aortic aneurysms. *Anesteziol Reanimatol.* 2005;4:18-22.
7. Marrocco-Trischitta MM, Melissano G, Kahlberg A, Vezzoli G, Calori G, Chiesa R. The impact of aortic clamping site on glomerular filtration rate after juxtarenal aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2009;23:770-7.
8. Davey P, Peaston R, Rose JD, Jackson RA, Wyatt MG. Impact on renal function after endovascular aneurysm repair with uncovered supra-renal fixation assessed by serum cystatin C. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:439-45.
9. Waasdorp E, van't Hullenaar C, van Herwaarden J, Kelder H, van de Pavoordt E, Overtom T, et al. Renal function after endovascular aortic aneurysm repair: a single-center experience with transrenal versus infrarenal fixation. *J Endovasc Ther.* 2007;14:130-7.
10. Wijnen MH, Cuypers P, Buth J, Vader HL, Rbumen RM. Differences in renal response between endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21:171-4.
11. Gawenda M, Brunkwall J. Renal response to open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: a prospective study. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:1-4.
12. Soong CV, Makar RR, O'Donnell ME, Badger SA, Lee B, Sharif MA. Effect of preoperative renal dysfunction on mortality and postoperative renal failure following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2008;42: 427-32.
13. Patterson BO, Holt PJ, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM. Predicting risk in elective abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review of current evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;36:637-45.
14. Egorova N, Giacovelli JK, Gelijns A, Greco G, Moskowitz A, McKinsey J, et al. Defining high-risk patients for endovascular aneurysm repair: A national analysis. *J Vasc Surg.* 2009;50: 1271-9.e1.
15. Giles KA, Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Cotterill P, Jhaveri A, Pomposelli FB, et al. Risk prediction for perioperative mortality of endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysms using the Medicare population. *J Vasc Surg.* 2009;50:256-62.
16. Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int.* 2006; 70:800-6.
17. Hagiwara S, Saima S, Negishi K, Takeda R, Miyauchi N, Akiyama Y, et al. High incidence of renal failure in patients with aortic aneurysms. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1361-8.
18. Tiao JY, Semmens JB, Masarei JR, Lawrence-Brown MM. The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery. *Cardiovasc Surg.* 2002;10:445-51.
19. Garcia JM, Monzon EO, Martinez AP, Palones FJ, Mompo JI, Estebanez JL, et al. Comparative analysis of renal function after treatment of infrarenal abdominal aortic aneurysms with a suprarenal fixation device as opposed to open surgery. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:513-9.
20. Ghaheri H, Kazemzadeh GH, Beigi AA. Temporary worsening of kidney function following aortic reconstructive surgery. *Iran J Kidney Dis.* 2008;2:143-8.
21. Mills JL Sr, Duong ST, Leon LR Jr, Goshima KR, Ihnat DM, Wendel CS, et al. Comparison of the effects of open and endovascular aortic aneurysm repair on long-term renal function using chronic kidney disease staging based on glomerular filtration rate. *J Vasc Surg.* 2008;47:1141-9.
22. Taylor PR, Feidy J, Scoble JE. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair and renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2362-5.
23. Welten GM, Schouten O, Chonchol M, Hoeks SE, Feringa HH, Bax JJ, et al. Temporary worsening of renal function after aortic surgery is associated with higher long-term mortality. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:219-28.
24. Azizzadeh A, Sanchez LA, Miller CC 3rd, Marine L, Rubin BG, Safi HJ, et al. Glomerular filtration rate is a predictor of mortality after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2006;43:14-8.
25. Van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Hoeks SE, Winkel TA, Verhagen HJ, et al. Temporary perioperative decline of renal function is an independent predictor for chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1198-204.
26. Wahlberg E, Dimuzio PJ, Stoney RJ. Aortic clamping during elective operations for infrarenal disease: The influence of clamping time on renal function. *J Vasc Surg.* 2002;36:13-8.
27. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
28. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004;8:R204-12.
29. Aho PS, Niemi T, Lindgren L, Lepantalo M. Endovascular vs open AAA repair: similar effects on renal proximal tubular function. *Scand J Surg.* 2004;93:52-6.
30. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362:1863-71.
31. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2005;352:2398-405.
32. Nakamura S, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Nakahama H, Inenaga T, et al. Renal function in patients with abdominal aortic aneurysm. Comparison with hypertensive patients. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29:67-73.
33. Hertzner NR, Mascha EJ, Karafa MT, O'Hara PJ, Krajewski LP, Beven EG. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: the Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg.* 2002;35:1145-54.
34. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010;362:1881-9.



ORIGINAL

Estudio genético del complejo enzimático succinato deshidrogenasa en los paragangliomas carotídeos. Implicaciones diagnósticas

F.S. Lozano Sánchez^{a,*}, M. Núñez Lozano^b, P. Santos Gorjón^c,
A. Masegosa Medina^d, Á. Muñoz Herrera^c y R. González Sarmiento^b

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascul ar, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^bUnidad de Medicina Molecular, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^cServicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^dServicio de Angiología y Cirugía Vascul ar, Hospital Universitario de Albacete, Albacete, España

Recibido el 31 de agosto de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Paragangliomas carotídeos;
Paragangliomas familiares;
Paragangliomas múltiples;
Paragangliomas malignos;
Mutaciones genéticas;
Complejo succinato deshidrogenasa

Resumen

Introducción: Los paragangliomas (PG) en general y los carotídeos (PGC) en particular son tumores infrecuentes, generalmente únicos y de evolución benigna, que presentan controversias en su comportamiento biológico e historia natural.

Objetivo: Correlacionar la presencia de mutaciones de los genes del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH) con la aparición de presentaciones atípicas de PG (bilaterales, multicéntricos y malignos).

Pacientes y método: Estudio genético en 20 pacientes, 18 con PGC esporádico y 2 con PGC familiar; 2 pacientes presentaban localizaciones múltiples y 3 fueron de evolución maligna. Después de consentimiento informado específico, se obtuvo sangre periférica de los pacientes para realizar un estudio genómico según protocolo estándar.

Resultados: Se detectaron mutaciones en 6 pacientes (30% de la serie), repartiéndose de forma homogénea (2 por subunidad B, C o D). Las mutaciones fueron del 100% en las formas familiares (2/2) y del 22,2% en las esporádicas (4/18). Los 2 pacientes con PG múltiples presentaron mutaciones (SDHB y SDHC). En 2 de 3 pacientes con PG de evolución maligna se presentaron mutaciones en SDHB. En los casos familiares se estudió a 3 hijos de los pacientes, resultando positivo (SDHB) un caso. Finalmente, 3 de las 6 mutaciones descritas por nosotros no han sido referidas previamente en la literatura consultada (SDHB c.472 del A, SDHC c.A377G y SDHC c.A21G).

Conclusiones: La mutación de las subunidades de SDH es responsable de la tendencia a padecer un PG tanto en las formas familiares como en las esporádicas, teniendo una importante relevancia en la presencia de formas múltiples y el pronóstico evolutivo de estos tumores.

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

*Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Carotid paragangliomas; Familial paragangliomas; Multiple paragangliomas; Malignant paragangliomas; Gene mutations; Succinate dehydrogenase complex

Genetic study of the succinate dehydrogenase enzyme complex in carotid paragangliomas: diagnostic implications

Abstract

Introduction: Carotid paragangliomas (CPGs) are uncommon tumours which tend to be isolated and benign. However, there are controversies over their biological behaviour and natural history.

Aim: To correlate the presence of mutations of succinate dehydrogenase (SDH) complex genes with the appearance of atypical CPGs (bilateral, multicentral and malignant).

Patients and methods: We carried out mutation analyses in 18 patients with sporadic CPGs and 2 patients with familial CPGs. Two patients had multiple locations and three had a malignant outcome. After obtaining informed consent, peripheral blood was obtained to perform a genomic study according to a standard protocol.

Results: We identified SHD mutations in six patients (30%, 100% in familial CPGs (2/2) and 22.2% in sporadic CPGs (4/18). Both patients with multiple CPGs showed mutations in SDH (SDH subunit B and SDH subunit C). Two of three patients with CPGs and malignant outcome showed mutation in the SDH subunit B gene. In familial CPGs, we studied three children and we found a positive case (SDHB). Finally, we identified three novel SHD mutations (SDHB c.472 del A, SDHC c.A377G; and SDHC c.A21G).

Conclusion: SDH mutations are responsible for the trend to suffer CPGs in both familial and sporadic forms and may play an important role in multiple CPGs and malignant PGs.

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

Introducción

Los paragangliomas (PG) son tumores poco frecuentes, distribuidos desde la base del cráneo hasta el suelo pélvico, afectando con algo más de frecuencia a la región cervicocéfálica. Por orden de frecuencia, asientan en el cuerpo carotídeo (60-70%), el bulbo yugular, el nervio vago, etc.¹.

Los tumores que asientan sobre el cuerpo carotídeo se denominan actualmente paragangliomas carotídeos (PGC) y sus características habituales son: baja incidencia, únicos, muy vascularizados, no funcionantes, delimitados pero no encapsulados y benignos. Afortunadamente sólo en muy pocas ocasiones invaden la pared de las arterias carótidas².

Entre las controversias de los PG en general y los PGC en particular está su comportamiento biológico e historia natural. En este sentido, también existen presentaciones atípicas: bilaterales (5-10%) y multicéntricas tanto sincrónicas

(2%) como metacrónicas a la localización carotídea, e incluso situaciones de evolución maligna (10%)³. Todas esas posibilidades modifican el planteamiento diagnóstico y complican el tratamiento de los PG.

Estudios llevados a cabo en los últimos años sobre los patrones de herencia y las características clínicas de los feocromocitomas y el resto de PG han puesto de manifiesto que pueden aparecer bien en síndromes hereditarios caracterizados por la presencia de otros tumores, como son la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2), la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL) y la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), bien en síndromes en los que la manifestación principal es el PG, como son los síndromes PGL1, PGL2, PGL3 y PGL4 (tabla 1). De los cuatro síndromes de PG, tres, PGL1, PGL3 y PGL4, muestran una asociación muy fuerte con mutaciones germinales en los genes de las subunidades del complejo enzimático succinato deshidrogenasa (SDH)⁴.

Tabla 1 Genes implicados en el desarrollo de paragangliomas y feocromocitomas

Síndrome	Gen	Localización	Proteína
MEN 1	MEN 1	11q13	Menin
MEN 2	RET	10q11	Ret
Von Hippel Lindau	VHL	3p26	VHL
Neurofibromatosis 1	NF1	17q11	Neurofibromina
PGL1	SDHD	11q23	Subunidad D de SDH
PGL2	?	11q13	?
PGL3	SDHC	1q21	Subunidad C de SDH
PGL4	SDHB	1p36	Subunidad B de SDH

MEN: neoplasia endocrina múltiple; SDH: succinato deshidrogenasa.

Tabla 2 Datos moleculares y clínicos de los pacientes con mutaciones

Gen	Exón	Secuencia ADN	Secuencia proteína	Diagnóstico (localización)	Historia familiar	Evolución del tumor
SDHB	5	c.472 del A	STOP codon	1 PG = C	No	Maligno
SDHB	6	c.T574C	p.C192R	2 PG = C + V	Sí*	Maligno
SDHC	5	c.A377G	p.Y126C	1 PG = C	No	—
SDHC	1	c.A21G	No	3 PG = 2 C + Y	Sí	—
SDHD	3	c.C204T	No	1 PG = C	No	—
SDHD	3	c.C204T	No	1 PG = C	No	—

*Paciente que tiene uno de sus hijos afectado por la misma mutación.
C: carótida; PG: paraganglioma; V: vago; Y: yugular.

El objetivo del presente trabajo es investigar la relación entre la presencia de estas mutaciones (SDH) y la existencia o aparición de presentaciones atípicas de PG, sobre todo en los que se refieren a las formas bilaterales, multicéntricas (sincrónicas y/o metacrónicas) y de evolución maligna.

Material y métodos

Se realiza un análisis genético en 20 pacientes diagnosticados de un PGC en el Hospital Universitario de Salamanca (13 casos) y el Hospital Universitario de Albacete (7 casos). Excepto 2 casos, el resto no tenía historia familiar y por tanto fueron considerados como formas esporádicas de PG.

Presentaron un PGC unilateral o único 18 pacientes, y los 2 pacientes restantes mostraron PG múltiples: un caso con 2 localizaciones (carótida y vago) y otro con 3 (carótideo bilateral y yugulotimpánico). En 2 pacientes se registró una evolución maligna del PG.

Previo al inicio de la investigación genética se obtuvo un consentimiento informado específico para dicho estudio. Conjuntamente, en los 2 casos familiares, se realizó estudio genético a 3 de los hijos de los pacientes.

Se obtuvo sangre periférica (10 ml) para estudiar el genoma ADN en búsqueda de mutaciones en los genes SDHB, SDHC y SDHD. Se realizó una amplificación de 8 (SDHB), 6 (SDHC) y 4 exones (SDHD) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El producto del PCR se amplificó mediante análisis con electroforesis en gel sensible a conformación (CSGE) y finalmente se procedió a una secuenciación (migración anormal de las bandas del ADN).

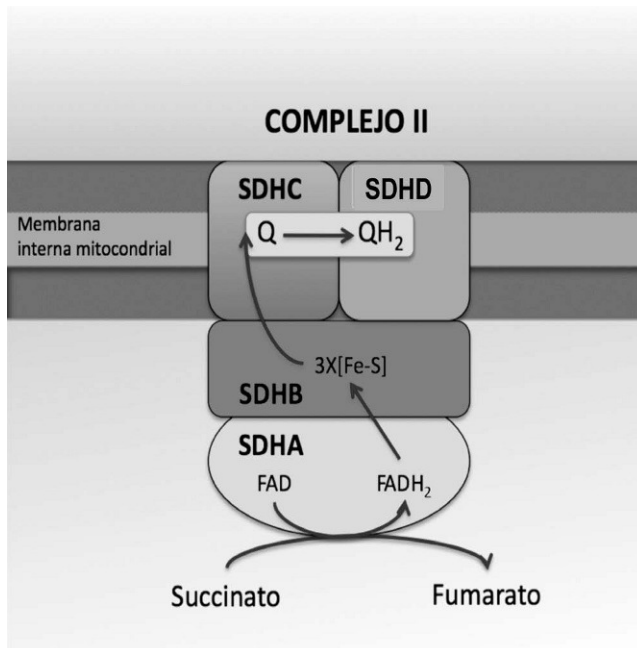


Figura 1 Estructura del complejo succinato deshidrogenasa (SDH), donde se aprecia la disposición de sus cuatro subunidades. A y B forman parte del núcleo catalítico y se colocan hacia la parte exterior de la membrana mitocondrial interna (estroma). C y D son las subunidades de anclaje del complejo a dicha membrana. Conjuntamente, en la figura se aprecia la reacción catalizada por el complejo SDH en el ciclo de Krebs.

Resultados

Se detectaron mutaciones en 6 pacientes (30% de la serie), repartiéndose de forma homogénea (2 por subunidad SDHB, SDHC o SDHD). Las mutaciones existieron en el 100% de las formas familiares (2/2) y el 22,2% de las esporádicas (4/18). Los 2 pacientes con PG múltiples presentaron mutaciones (SDHB y SDHC). Entre los pacientes con PG de evolución maligna, 2 de los 3 presentaron mutación SDHB.

En las formas familiares se estudió a 3 hijos de los pacientes, resultando positivo un caso (mutación a nivel SDHB).

Finalmente, 3 de las 6 mutaciones no han sido referidas previamente en la literatura revisada (SDHB c.472 del A, SDHC c.A377G y SDHC c.A21G).

Las diferentes características moleculares y clínicas pueden apreciarse en la tabla 2.

Discusión

Los PG muestran una intensa asociación con mutaciones germinales en los genes de 3 de las 4 subunidades del complejo enzimático SDH⁵.

El complejo enzimático SDH (fig. 1) está localizado en la membrana mitocondrial, forma parte de la cadena transportadora de electrones (complejo II) y participa en el ciclo de Krebs^{6,7}. Como otras secuencias enzimáticas, está codificado genéticamente.

La causa de que mutaciones en los genes SDH produzcan PG todavía no se ha aclarado definitivamente, habiéndose postulado varias teorías⁸⁻¹³.

Las mutaciones en los genes SDHB y SDHD son las principales responsables de la aparición de PG, contribuyendo al 70% de los casos familiares y quizá hasta un 8% en los aparentemente esporádicos^{14,15}. La frecuencia de mutaciones en SDHC es muy variable, determinándose una baja frecuencia o incluso no encontrándose esta mutación¹⁴⁻¹⁷, lo que contrasta con lo encontrado en nuestra serie. Con la aplicación de nuevas técnicas, se ha puesto de manifiesto la existencia de grandes deleciones en los genes SDH, habiéndose sugerido que este tipo de alteración puede llegar a representar hasta el 12% de las alteraciones en el gen SDHB. Este tipo de alteración sólo se ha descrito, hasta el momento, en pacientes portadores de PG esporádico¹⁸.

Existe una base de datos que pretende ser una herramienta útil para el estudio clínico de PG¹⁹. Dicha base incluye 120 variantes de las secuencias germinales de los genes, de las cuales 98 se cree son patogénicas y 22 corresponderían a variantes no funcionales o polimorfismos. Las mutaciones de cambio de aminoácido (missense) son relativamente frecuentes en el gen SDHB, agrupándose en torno al sitio catalítico de la subunidad, mientras que las mutaciones truncantes son más frecuentes en SDHD, afectando en este caso a los tres dominios transmembrana. SDHC, como ya se ha apuntado, muestra un menor número de mutaciones registradas que los anteriores genes. Tres de nuestras mutaciones no estaban recogidas en esta base de datos.

Aunque cada vez se describe un mayor número de mutaciones en estos genes en pacientes con PG esporádico y hereditario, no se ha encontrado una correlación con el fenotipo de los pacientes²⁰. De hecho, inicialmente no se encontraron mutaciones en el gen SDHD en pacientes con feocromocitoma, mientras que las mutaciones en SDHB parecían ser recurrentes tanto en pacientes con feocromocitoma como con PG; posteriormente también se han descrito mutaciones en el gen SDHD en pacientes con feocromocitoma. Hasta la fecha, estudios poblacionales han intentado determinar diferentes características clínicas de los pacientes diagnosticados tanto de PG como de feocromocitoma, observándose que los individuos portadores de mutaciones en el gen SDHD desarrollan tumores de forma más frecuente²¹, mientras que la aparición de mutaciones en SDHB se asocia con la aparición de PG o feocromocitomas más agresivos y malignos²².

Un amplio estudio europeo y americano, que incluyó 83 PG de cabeza y cuello²², llegó a las siguientes conclusiones: *a*) en la mutación SDHD son más frecuentes los PG multifocales, incluidos los silentes, y *b*) en la mutación SDHB son más frecuentes las situaciones malignas. Este último hecho ha sido corroborado en otra amplia serie²³. Nuestra mantiene esta misma línea.

Otra característica significativa de las mutaciones germinales en el gen SDHD es que solamente desarrollan fenotipo tumoral cuando el alelo se hereda por vía paterna. En este sentido, los alelos maternos también se heredan, pero la primera generación originaría portadores asintomáticos. Este hecho se debe a un efecto de transmisión autosómica dominante con impronta materna, a la cual parece estar sujeto este gen²⁴, hecho relevante en el consejo genético de familias portadoras de estos síndromes.

Así las cosas, ¿qué implicaciones diagnósticas tiene el estudio genético? hasta ahora sabíamos que las distintas formas (esporádicas, hiperplásicas o familiares) presentan mayor o menor frecuencia de presentaciones atípicas (bilateralidad, sincronismo y malignización), a saber:

1. Formas esporádicas (80-90% del total). Más frecuente en mujeres. La bilateralidad y el sincronismo son infrecuentes. Pocos casos son malignos.
2. Formas hiperplásicas (3-5%). Distribución igual por sexos. Propia de personas que viven en altitud o pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La bilateralidad es muy frecuente (90%) y la malignización, una excepción. Baja historia familiar.
3. Formas familiares (7-9%). Frecuentemente son bilaterales (1/3 de casos) y malignos (1/4). Con cierta frecuencia se asocian a otros PG cervicocefálicos, feocromocitomas o incluso otros tumores del sistema APUD. Frecuente en pacientes jóvenes e igualdad de sexos.

Ante estas posibles peculiaridades, es lógico que se realicen las siguientes pruebas diagnósticas adicionales en los casos familiares, obviando el resto:

1. Búsqueda de un tumor contralateral o sincrónico: exploración otorrinolaringológica, tomografía computarizada/resonancia magnética, gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) u octreotide (esta última de supuesta mayor sensibilidad), etc.
2. Despistaje en formas familiares o búsqueda de PG meta-crónicos: gammagrafía con MIBG u octreotide.

El valor añadido del estudio genético (incluso preoperatorio) es el descubrimiento de mutaciones genéticas tanto en las formas familiares como en las esporádicas, ampliando el campo diagnóstico referido a formas esporádicas que son posiblemente formas familiares ocultas. Al igual que muestra nuestra serie, alrededor de un tercio de pacientes con PG tiene una predisposición hereditaria²⁵ que es preciso investigar. Así las cosas, el conocimiento preoperatorio de esta información cambia el manejo global (diagnóstico y terapéutico) de estos pacientes, tanto en las formas familiares como esporádicas.

En conclusión, la mutación de las subunidades de SDH es responsable de la tendencia a padecer un PGC tanto en las formas familiares como en las esporádicas, teniendo una importante relevancia en la presencia de formas múltiples y el pronóstico evolutivo de estos tumores. Por todo ello, pensamos que en el momento actual está plenamente justificado realizar estudios genéticos en los pacientes diagnosticados de PG en general y PGC en particular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Ayuda a la investigación de la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, 2007 (código: 166/ A/ 07).

Bibliografía

1. Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, et al. Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5210-6.
2. Netterville JL, Feilly KM, Robertson D, Feiber ME, Armstrong WB, Childs P. Carotid body tumors: a review of 30 patients with 46 tumors. *Laryngoscope.* 1995;105:115-26.
3. Lozano Sánchez F, Muñoz Herrera A. Tratamiento quirúrgico de los paragangliomas carotídeos. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009; 60 Supl 1:80-96.
4. Núñez Lozano M, González Sarmiento R. Bases genéticas y moleculares de los paragangliomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60 Supl 1:24-8.
5. Mariman EC, van Beersum SE, Cremers CW, van Baars FM, Roppers HH. Analysis of a second family with hereditary non chromaffin paraganglioma locates the underlying gene at the proximal region of chromosome 11q. *Hum Genet.* 1993;91:357-61.
6. Baysal BE, Rubinstein WS, Tachener PE. Phenotypic dichotomy in mitochondrial complex II genetic disorder. *J Mol Med.* 2001; 79:498-503.
7. Rustin P, Munnich A, Potig A. Succinate dehydrogenase and human disease: new insights into a well-known enzyme. *Eur Hum Genet.* 2002;10:289-91.
8. Baysal BE. On the association of succinate dehydrogenase mutations with hereditary paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:453-9.
9. Lee S, Nakamura E, Yang H, Wei W, Linggi MS, Sajjan MP, et al. Neuronal apoptosis linked to EglN3 prolyl hydroxylase and familial pheochromocytoma genes: developmental culling and cancer. *Cancer Cell.* 2005;6:33-43.
10. Giménez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Mourad JJ, Plouin P, Corvol P, et al. The R22X mutation of SDHD gene in hereditary paraganglioma abolishes the enzymatic activity of complex II in the mitochondrial respiratory chain and activates the hypoxia pathway. *Am J Hum Genet.* 2001;69:1186-97.
11. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell.* 2005;7:77-85.
12. King A, Selak MA, Gottlieb E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene.* 2006;25:4675-82.
13. Eleno N, Düwel A, Muñoz A, Paz-Bouza J, López-Novoa JM, Lozano F. Endoglin as a marker in cervical paragangliomas. *Head Neck.* 2010;32:737-43.
14. Baysal BE, Willet-Brozick J, Lawrence EC, Drovdic C, Savul S, McLeod D, et al. Prevalence of SDHB, SDHC and SDHD in clinic patients with head and neck paragangliomas. *Med Genet.* 2002; 39:178-83.
15. McWhinney SR, Pilarski RT, Forrester SR, Schneider MC, Sarquis MM, Dias EP, et al. Large germ line deletions of mitochondrial complex II subunits SDHB and SDHD in hereditary paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5694-9.
16. Niemann S, Müller U. Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma. *Nat Genet.* 2000;26:141-50.
17. Astuti D, Hart-Holden N, Latiff F, Laloo F, Black G, Lim C, et al. Genetic analysis of mitochondrial complex II subunits SDHD, SDHB and SDHC in paraganglioma and pheochromocytoma susceptibility. *Clin Endocrinol.* 2003;59:728-33.
18. Baysal BE, Willet-Brozick JE, Filho PA, Lawrence EC, Myers E, Ferrel RE. An alu-mediated partial SDHC deletion causes familial and sporadic paraganglioma. *J Med Genet.* 2004;41:703-9.
19. Bayley J, Devilee P, Taschner P. The SDH mutation database: an online resource for succinate dehydrogenase sequence variants involved in pheochromocytoma, paraganglioma and mitochondrial complex II deficiency. *BMC Med Genet.* 2005;6:39.
20. Neumann HP, Bausch B, McWhinney S, Bender B, Grimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;347:854-5.
21. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA.* 2004;8:943-51.
22. Giménez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Fleubland C, Crespín M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003;63:5615-21.
23. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Fieder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:126-9.
24. Renald L, Godfraind C, Boon LM, Vikkula M. A novel mutation in the SDHD gene in a family with inherited paraganglioma-implications of genetic diagnosis for follow up and treatment. *Head Neck.* 2003;25:480-6.
25. Knight TT Jr, Gonzalez JA, Pary JM, Rush DS. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. *Am J Surg.* 2006;191:104-10.



ORIGINAL

Evolución del diámetro iliaco tras resección de aneurisma aórtico e interposición de injerto aorto-aórtico

F. Sena Ruiz*, P. Lozano Vilardell, O.A. Merino Mairal y R. Riera Vázquez

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Baleares, España

Recibido el 4 de agosto de 2010; aceptado el 2 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Arteria;
Aneurisma de aorta abdominal;
Injerto protésico recto

Resumen

Introducción: Los aneurismas de arteria iliaca después de la reparación de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) son poco comunes y no se ha protocolizado el seguimiento del diámetro iliaco.

Objetivo: Evaluar la evolución del tamaño de las arterias iliacas mediante eco-doppler en pacientes intervenidos de AAA e interposición de injerto recto.

Material y métodos: Estudio transversal de pacientes intervenidos de AAA entre enero de 1999 y marzo de 2008 a los que se les realiza un eco-doppler para valorar el diámetro de las arterias iliacas. Se recogen 45 pacientes. Variables estudiadas: diámetro iliaco preoperatorio (angio-tomografía computarizada) y postoperatorio, así como factores de riesgo vascular y comorbilidades. Se realizan las pruebas de la t de Student, χ^2 y tablas de supervivencia.

Resultados: Media de edad: 69 años (desviación estándar [DE] 6,8). Seguimiento medio: 4,5 años (DE 1,89). Tamaño preoperatorio medio de arterias iliacas: 13 mm (DE 0,45), en el seguimiento: 17 mm (DE 0,52), $p = 0,001$. Un 19% de las iliacas presentó crecimiento durante el seguimiento. Se observó un menor crecimiento en pacientes con diabetes mellitus (0/24% riesgo relativo [RR] 0,76; intervalo de confianza [IC] 95% 0,7-0,9). No se ha podido determinar una correlación tiempo/ crecimiento. Ningún paciente precisó tratamiento durante el seguimiento.

Conclusión: Aunque en nuestra serie se demuestra un crecimiento significativo durante el seguimiento, no está justificado un protocolo de seguimiento ecográfico de arterias iliacas en este contexto por la baja/ nula necesidad de tratamiento quirúrgico posterior.

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

KEYWORDS

Iliac artery;
Abdominal aortic aneurysm;
Prosthetic graft tube

Follow-up of iliac diameter in patients after open abdominal aortic aneurysm repair with an aorto-aortic prosthetic graft

Abstract

Introduction: Iliac artery aneurysms are uncommon and there is current no protocol for the follow-up.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fsr_palma@hotmail.com (F. Sena Ruiz).

KEYWORDS

Iliac artery;
Abdominal aortic
aneurysm;
Prosthetic graft tube

Aim: To evaluate the progress of the diameter of the iliac arteries by echo-doppler in patients undergoing abdominal aortic aneurysm (AAA) open repair with an aorto-aortic prosthetic graft.

Material and methods: A cross-sectional study of patients undergoing AAA between January 1999 and March 2008, on whom an echo-doppler was performed to assess the diameter of iliac arteries. A total of 45 patients were included. The variables studied were: pre- and post-operative iliac diameter (angio-computerized tomography), vascular risk factors and comorbidities. Student t test, Chi-square test were performed and survival tables constructed.

Results: The mean age was: 69 years (SD 6.8). Follow-up: 4.5 years (1.89). Preoperative mean size of iliac arteries: 13 mm (0.45), follow-up: 17 mm (0.52), $p = 0.001$. Overall, the diameter increased in 19% iliac arteries during growth monitoring. There was a lower expansion rate in diabetic patients (0% vs 24% relative risk [RR] 0.76, 95% confidence interval [CI]: 0.7-0.9). We were unable to determine a time/ expansion rate correlation. No patient required a repeat operation during the follow-up.

Conclusion: Although our series showed a significant growth, the iliac arteries ultrasound follow-up is not justified, in this context, due to the low/ no need for a subsequent surgical procedure.

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

Introducción

La incidencia de aneurismas de arteria iliaca después de la reparación de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) se ha considerado insignificante^{1,2} y no se ha protocolizado el seguimiento de la evolución del tamaño de las arterias iliacas tras esta intervención, a pesar de que se piensa que su evolución natural es el continuo crecimiento y la rotura. Cuando un cirujano se enfrenta a un AAA y decide realizar un procedimiento quirúrgico abierto debe elegir no sólo las dimensiones y material del injerto, sino el tipo del mismo (recto frente a bifurcado). Esta elección se realiza tomando como base el estudio de imagen preoperatorio, los hallazgos intraoperatorios, la edad y la expectativa de vida del paciente, las patologías asociadas y la dificultad técnica, ventajas e inconvenientes asociados a cada tipo de injerto³. Así, el injerto recto aorto-aórtico tiene la ventaja de ser más rápido y técnicamente más fácil que el bifurcado⁴, preserva el flujo anterógrado en los vasos iliacos, disminuye el riesgo de lesión ureteral, del eje iliaco venoso y la disfunción eréctil postoperatoria y tiene una menor tasa de complicaciones relacionadas con el injerto⁵. Sin embargo, tiene la desventaja de dejar a su evolución natural a las arterias iliacas⁶ con la posibilidad de expansión hasta la rotura. Este hecho lo evita precisamente el injerto bifurcado al realizarse la anastomosis distal sobre la arteria iliaca común (AIC) o externa, además de preservar el flujo en la arteria hipogástrica, bien por flujo anterógrado, bien por flujo retrógrado. Por otro lado, esta técnica conlleva mayor tiempo operatorio, mayor hemorragia y mayor morbimortalidad asociada^{5,7}.

La mayoría de los estudios realizados sobre la evolución de los aneurismas iliacos se realizó en las décadas de los ochenta y noventa. A pesar de que se demostró una tasa de crecimiento anual de hasta 4 mm^{8,9}, no se protocolizó un seguimiento de las arterias iliacas¹⁰⁻¹³.

El objetivo de este estudio es evaluar la evolución del tamaño de las arterias iliacas mediante eco-doppler en pacientes sometidos a resección de AAA e interposición de injerto recto.

Material y métodos

Entre enero de 1999 y marzo de 2008 se intervinieron de forma programada 80 pacientes con AAA a los que se les practicó resección del aneurisma e interposición de injerto recto aorto-aórtico. La indicación desde el punto de vista del tamaño arterial para este tipo de cirugía fue la existencia de una arteria aorta mayor de 55 mm en varones y 50 mm en mujeres y ambas arterias iliacas comunes menores de 30 mm. Los pacientes con enfermedad arteriosclerótica avanzada (estadios IIb, III y IV de la clasificación de Fontaine) o con AIC mayores o iguales a 30 mm fueron sometidos a resección del aneurisma e interposición de injerto bifurcado.

De los 80 pacientes intervenidos, 10 no fueron localizados, 4 no aceptaron participar en el estudio y 21 fallecieron. De los pacientes que fallecieron, uno de ellos fue al mes y medio de la cirugía debido a una neumonía; los restantes fallecieron pasados los primeros 6 meses de la intervención, todos ellos de causa no vascular. A ninguno se le había practicado ningún control postoperatorio de imagen para determinar la evolución del tamaño arterial. Entre las causas de fallecimiento, el cáncer fue la más frecuente en los distintos órganos, predominando el de pulmón.

De este modo, en este estudio transversal reclutamos a 45 pacientes (90 iliacas) a los que se practicó resección de AAA e interposición de injerto aorto-aórtico con carácter programado entre enero de 1999 y marzo de 2008.

Se registraron el diámetro iliaco preoperatorio (determinado por tomografía axial computarizada [TAC]), los factores de riesgo vascular clásicos (tabaquismo activo y ex fumadores de menos de 5 años, hipertensión arterial definida como tensión arterial > 140/ 90 mmHg, diabetes mellitus [DM] definida como glucemia basal > 120 mg/ dl, alteración del metabolismo lipídico definido como colesterol total > 200 mg/ dl) diagnosticados y/ o verificados en el estudio preoperatorio, las comorbilidades asociadas y la existencia de aneurismas arteriales a otros niveles. Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 1.

El diámetro aórtico medio preoperatorio fue de 64 mm (rango, 50-120 mm; desviación estándar [DE] 1,42). La Sociedad de Cirugía Vascul y la Sociedad Internacional de Cirugía Cardiovascular establecieron unos criterios para definir un diámetro iliaco normal (menor a 12 mm), ectásico (entre 13 y 18 mm) y aneurismático (por encima de 19 mm)¹⁴. Según estos criterios nuestra serie se componía de 54 (60%) arterias iliacas normales (media 10 mm, rango 8-12 mm; DE 0,11); 23 (26%) ectásicas (media 16 mm, rango 13-18 mm; DE 0,16) y 13 (14%) aneurismáticas (media 21 mm, rango 19-25 mm; DE 0,23).

Se escogió como prueba de imagen para el estudio la eco-doppler. Todos los estudios fueron efectuados por un único experto (para evitar el posible sesgo interexplorador) con un ecógrafo Vivid 4, *General Electrics Healthcare*, programa vascular abdominal. Se realizó una única exploración a cada paciente para la recogida de datos al final del periodo de inclusión, por lo que el momento del seguimiento en el que se realizó la prueba tras la cirugía fue muy diferente entre los pacientes. Se hicieron mediciones del diámetro de la AIC en su zona media tanto en proyección transversal como longitudinal, y se escogió para el análisis el valor más alto.

Se definió crecimiento iliaco como el aumento en el tamaño de AIC mayor o igual a 5 mm determinado por ecografía respecto al observado en la TAC preoperatoria.

El análisis estadístico se realizó usando el programa SPSS 16 para Windows® mediante tablas de supervivencia, análisis de Kaplan-Meier, prueba de la t de Student y de Chi². Se definió la significación estadística como $p < 0,05$.

Resultados

La media de edad fue de 69 años. El tiempo medio transcurrido entre ambas mediciones (TAC y ecografía) fue de 4,5 años (rango 1,2-8,7 años; DE 1,84). Observamos un crecimiento mayor o igual a 5 mm en 17 (19%) arterias iliacas. Este crecimiento fue unilateral en 7 pacientes (8%) y bilateral en 10 (11%). El diámetro iliaco medio preoperatorio era de 13 mm (rango 7-25 mm; DE 0,45) y el hallado en el seguimiento de 17 mm (rango, 8-40 mm; DE 0,52) con significación estadística ($p = 0,001$).

Tabla 1 Características demográficas de la población

	Pacientes (n = 45)	Porcentaje
Sexo masculino	41	91
HTA	50	25
Tabaquismo	8	17,8
DM	9	20
DLP	24	53,3
Cardiopatía	18	40
EPOC	18	40
IRC	10	22
EAP (estadios I, IIa)	7	15,5
Aneurisma poplíteo	2	4,4

Cardiopatía: cualquier tipo de cardiopatía (valvular, isquémica y/o arrítmica); DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EAP (estadios I, IIa): enfermedad arterial periférica en estadio I o IIa de la clasificación de Fontaine; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica definida como creatinina sérica $> 1,3$ mg/dl.

En la tabla 2 se reflejan la relación entre cada variable analizada, las arterias iliacas con crecimiento mayor o igual a 5 mm y la significación estadística correspondiente. De todas las variables analizadas tan solo encontramos significación estadística en la diabetes, donde los pacientes con esta patología tenían un riesgo relativo (RR) de 0,76 frente a los que no la padecían (0 y 24% respectivamente, RR 0,76; intervalo de confianza [IC] 95% 0,7-0,9), siendo considerada esta un factor protector.

No se demostró correlación entre tiempo de seguimiento y crecimiento del diámetro arterial, es decir, no hemos podido establecer un límite en el tiempo a partir del cual exista mayor riesgo de crecimiento (a partir del primer año postoperatorio, a los 5 años, etc.) (fig. 1).

Entre las variables analizadas, la DM fue la única que presentó significación estadística, así, a los 5 años, el 22% de los pacientes con DM presentará crecimiento arterial frente al 52% de aquellos sin DM ($p = 0,015$) (fig. 2).

Presentó crecimiento el 28% de las arterias iliacas clasificadas inicialmente como normales, el 4,3% de las arterias

Tabla 2 Relación entre las variables y el crecimiento de las arterias iliacas

Variable	n = 90 iliacas	Variable sí crecimiento ≥ 5 mm (%)	Variable no crecimiento ≥ 5 mm (%)	p
Sexo masculino	82 (41)	15 (28)	2 (25)	0,47
HTA	50 (25)	16 (32)	12 (30)	0,25
Tabaquismo	16 (8)	4 (25)	13 (18)	0,35
DM	18 (9)	0 (0)	17 (24)	0,015
DLP	48 (24)	11 (23)	6 (14)	0,22
Cardiopatía	36 (18)	8 (22)	9 (17)	0,35
EPOC	36 (18)	9 (25)	8 (15)	0,17
IRC	20 (10)	2 (10)	15 (21)	0,20
EAP (estadios I, IIa)	14 (7)	1 (7)	16 (21)	0,20
Aneurisma poplíteo	4 (2)	0 (0)	17 (20)	0,43

Cardiopatía: cualquier tipo de cardiopatía (valvular, isquémica y/o arrítmica); DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EAP (estadios I, IIa): enfermedad arterial periférica en estadio I o IIa de la clasificación de Fontaine; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IRC: insuficiencia renal crónica definida como creatinina sérica $> 1,3$ mg/dl.

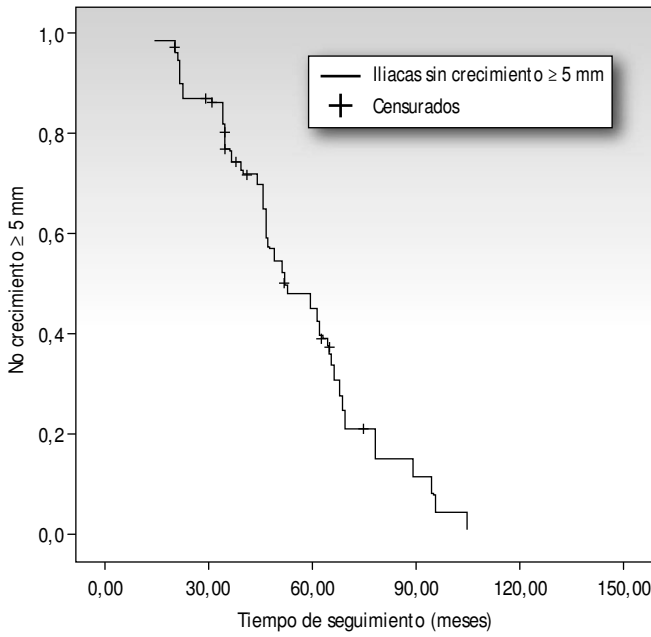


Figura 1 Relación entre el tiempo de seguimiento y el crecimiento de las arterias iliacas tras la exclusión de aneurisma aórtico abdominal e interposición de injerto recto.

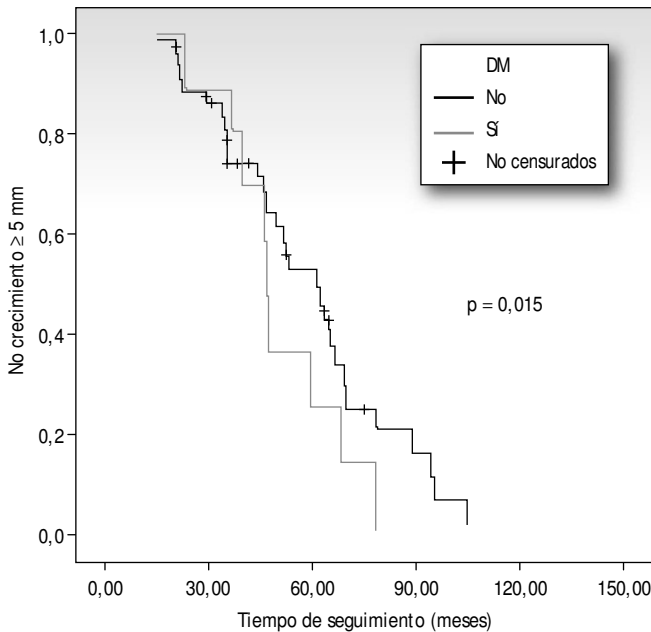


Figura 2 Relación entre el tiempo de seguimiento y el crecimiento de las arterias iliacas en pacientes diabéticos y no diabéticos. DM: diabetes mellitus.

clasificadas como ectásicas y el 7,7% de las clasificadas como aneurismáticas (tabla 3). Al analizar las curvas de supervivencia, a 5 años crecerá el 53% de las arterias iliacas clasificadas como normales, lo hará el 21% de las clasificadas como ectásicas y el 54% de las clasificadas como aneurismáticas (fig. 3). Relacionándolas entre ellas, solo se

Tabla 3 Relación entre el crecimiento arterial y el diámetro preoperatorio de las arterias iliacas comunes

Tamaño AIC	n = 90 iliacas	Crecimiento > 5 mm (%)	No crecimiento > 5 mm (%)
Normal	54	15 (28)	39 (72)
Ectásica	23	1 (4)	22 (96)
Aneurismática	13	1 (8)	12 (92)

Coefficiente de correlación de Pearson 0,03. Rango logarítmico (log rank) 0,0003. AIC: arterias iliacas comunes.

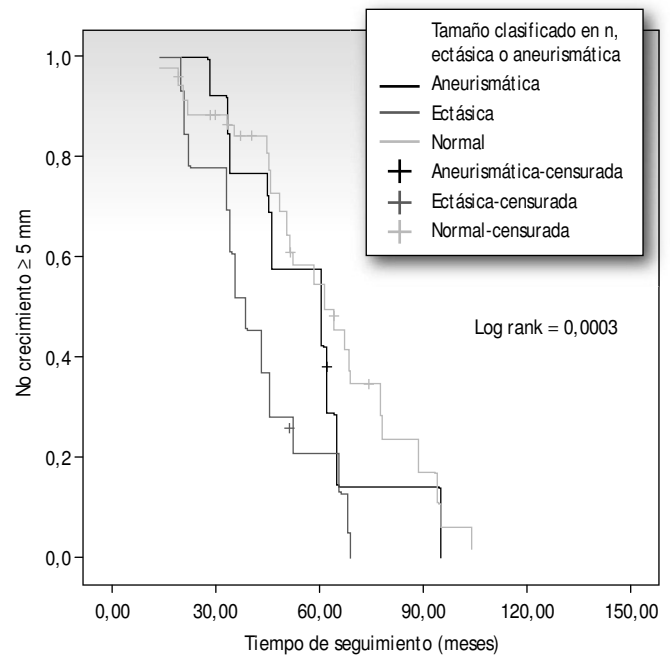


Figura 3 Relación entre el tiempo de seguimiento y el crecimiento de las arterias iliacas teniendo en cuenta el diámetro basal (tamaño arterial clasificado en normal, ectásico y aneurismático según los criterios citados en el texto). Coeficiente de correlación de Pearson 0,03. Rango logarítmico (log rank) 0,0003.

estableció significación estadística entre las arterias iliacas clasificadas como normales y aquellas clasificadas como ectásicas ($p = 0,0000$).

En el seguimiento, tan solo el paciente con un aneurisma iliaco de 40 mm precisó reparación quirúrgica, la cual rechazó por presentar otras patologías asociadas que conllevarían un elevado riesgo quirúrgico.

Discusión

Los aneurismas iliacos generalmente son una prolongación distal de los AAA (33% de los AAA), asentando más frecuentemente en iliaca primitiva. Suelen ser asintomáticos debido a su localización intrapélvica⁹, y su hallazgo es fortuito al realizar un estudio de imagen por otra patología (general-

mente urológica), aunque en algunas series se ha encontrado una alta tasa de presentación del aneurisma con sintomatología específica¹⁵.

Tienen una alta tasa de rotura¹⁶⁻²⁰. En la serie publicada por Richardson et al¹⁹, hasta en el 33% de los casos la rotura fue su forma de presentación, lo que conlleva a su vez una alta tasa de mortalidad. Minato et al²¹ indican una tasa de mortalidad operatoria en torno al 50% en caso de cirugía urgente frente al 1-5% en cirugía programada.

Por todo lo expuesto anteriormente estaría justificado el seguimiento del diámetro iliaco en aquellos pacientes sometidos a interposición de injerto recto para el tratamiento de AAA. Para realizarlo se escogió la ecografía porque es un método inocuo para el paciente, repetible, poco costoso y que, al no precisar de ayuda por parte de otros servicios, evitaría sobrecarga asistencial y la posible demora que ello podría conllevar. Tiene, por otro lado, el inconveniente de ser operador-dependiente y de ser técnicamente difícil al estar las arterias localizadas profundamente en la pelvis, en pacientes obesos, con cirugía abdominal previa o con presencia de gas intestinal interponiéndose en la imagen. Por esta razón las mediciones las realizó un único explorador y, en caso de existir duda, el tamaño arterial era confirmado por otro explorador.

La tasa de crecimiento es impredecible. Así, el grupo de la Clínica Mayo⁸ en 1983 registró una tasa media de expansión de 4 mm al año, mientras que Dosluoglu et al¹, al comparar el crecimiento de las arterias iliacas aneurismáticas de un grupo de pacientes con reparación de AAA previa ($n = 9$; media $2,7 \pm 0,8$ cm de diámetro basal) frente a un grupo sin dicha reparación ($n = 4$; $2,6 \pm 0,9$ cm de diámetro basal), no encontraron diferencias significativas en el crecimiento arterial, encontrando una incidencia de aneurisma de arteria iliaca (AAI) tras reparación de AAA del 1,2%, similar a la incidencia de los AAI aislados. Además descubrieron que el tiempo requerido para la formación de un AAI tras reparación de AAA es mayor de 5 años en la mayoría de sus casos. Otros autores²² predijeron una tasa de crecimiento medio de las AIC de 5,7% anual, afirmando que tenían mayor tendencia a la expansión aquellas arterias con diámetro basal mayor de 16 mm. En nuestro estudio no hemos podido establecer un límite temporal a partir del cual se incrementa el riesgo de crecimiento arterial, si bien encontramos que casi la mitad de las arterias iliacas crecerá más de 5 mm a los 5 años del diagnóstico. Al ser un estudio transversal no hemos podido conocer la tasa de crecimiento ya que al haber realizado una única medición sería una tasa aproximada, no real. Calculando un crecimiento medio de 4 mm en 51 meses de seguimiento podríamos establecer una tasa de 0,94 mm al año, aunque esta sería aproximada y no sabemos qué tasa real tendríamos si hubiéramos realizado una medición secuencial protocolizada.

Según Buckley et al²³ el incremento del diámetro iliaco depende del diámetro basal de la AIC y afirman que la tasa media de expansión es casi imperceptible (0,11 mm/año) para aneurismas menores de 30 mm y 2,5-3 mm/año en caso de AIC con diámetro mayor a 30 mm; esto es similar a lo que demostraron Santilli et al²: tasa media de crecimiento de 0,5-1,5 mm/año en AIC menores o iguales a 30 mm y de 2,6 mm/año en AIC de 30-50 mm de diámetro ($p < 0,003$). Estos autores coinciden con el estudio multicéntrico de Hassen-Khodja et al¹¹, quienes al analizar el diámetro iliaco

de 147 pacientes sometidos a reparación de AAA e interposición de injerto recto encontraron tras casi 5 años de seguimiento que la mayor tasa de crecimiento ocurre en las arterias iliacas con mayor diámetro preoperatorio ($p < 0,01$). También Ballotta et al³ demostraron que las AIC con un diámetro normal crecen con una tasa de 0,16 mm/año; las AIC ectásicas con una tasa de 0,25 mm/año y las AIC aneurismáticas con una tasa de crecimiento de 0,32 mm/año. En este mismo trabajo hallaron que la mayoría de las arterias iliacas no se expanden después de la inserción de un injerto aorto-aórtico para la reparación de AAA, y si lo hacen, el grado de dilatación es mínimo. En nuestro estudio crecen en mayor proporción las arterias clasificadas como normales que las ectásicas o aneurismáticas; quizá podría estar debido al control exhaustivo de los factores de riesgo vascular en aquellos pacientes con mayor concienciación al conocer la existencia de una anomalía en sus arterias.

Observamos crecimiento en el 19% de las arterias iliacas, que a su vez tuvo escasa relevancia clínica, ya que tan solo un paciente presentó un diámetro superior a 30 mm durante el seguimiento y el paciente estaba asintomático en el momento del hallazgo. El tratamiento quirúrgico electivo en este tipo de patología está indicado en pacientes con aneurismas iliacos mayores de 30 mm de diámetro^{19,24}, aunque algunos autores como Ballotta³ implantan de forma rutinaria injertos bifurcados si el AAA se asocia con AIC de diámetro igual o superior a 25 mm.

Es conocido que existen diversos factores que contribuyen a la expansión arterial y, por tanto, a incrementar el riesgo de rotura. Estos factores son el sexo femenino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la hipertensión arterial, etc. En nuestra serie encontramos significación estadística únicamente en pacientes con DM, los cuales presentaban menor riesgo de crecimiento arterial. Este hecho podría estar relacionado con la asociación de DM y calcificación arterial, la cual contribuiría más a la enfermedad oclusiva que la aneurismática. Nuestro estudio coincide con el de Vega de Céniga et al²⁵. Los AAA se asocian a aneurismas de arteria femoral o poplítea en un 3,5% de los casos, similar a lo que ocurre en nuestra serie (3,8% de los casos).

Este estudio tiene diversos inconvenientes: el primero es el pequeño tamaño muestral, lo cual podría estar relacionado con las diferencias encontradas con respecto a los estudios publicados en relación al crecimiento arterial respecto del diámetro basal arterial, y el segundo, es que al ser un estudio transversal y al haberse realizado una única medición en el seguimiento, no hemos podido conocer la tasa de crecimiento real de las arterias iliacas.

Conclusiones

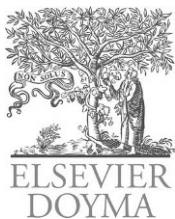
De acuerdo con lo citado anteriormente podemos concluir que, a pesar de haber encontrado en nuestra serie un crecimiento significativo del diámetro de las arterias iliacas durante el seguimiento, este ha tenido escasa o nula repercusión clínica y, por lo tanto, podemos afirmar que la interposición de un injerto recto aorto-aórtico en pacientes con AAA es una técnica duradera y segura, y no está justificado un protocolo de seguimiento de las arterias iliacas en este contexto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dosluoglu HH, Dryjski ML, Harris LM. Isolated iliac artery aneurysms in patients with or without previous abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Surg.* 1999;178:129-32.
- Santilli SM, Wernsing SE, Lee ES. Expansion rates and out-comes of iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2000;31:114-21.
- Ballotta E, Da Giau G, Gruppo M, Mazzalai F, Toniato A. Natural history of common iliac arteries after aorto-aortic graft insertion during elective open abdominal aortic aneurysm repair: A prospective study. *Surgery.* 2008;144:822-6.
- Branchereau A, Nazet J, Colavolpe JC, Scotti L. Combined mortality and morbidity of direct surgical treatment of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 1990;4:10-4.
- Purdy RT, Beyer FC 3rd, McCann WD, Smith ID, Mann RH. Reduced aortic cross-clamping time in high risk patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1986;3:820-3.
- Dorigo W, Pulli R, Troisi N, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Azas L, et al. The treatment of isolated iliac artery aneurysm in patients with non-aneurysmal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35:585-9.
- Wilson SE, White G, Williams RA. Straight segmental versus bifurcation grafts for repair of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg.* 1993;1:23-6.
- McCready RA, Pairolero PC, Gilmore JC, Kazmier FJ, Cherry KJ, Hollier LH. Isolated iliac artery aneurysms. *Surgery.* 1983;93:688-93.
- Kasirajan V, Hertzner NR, Beven EG, O'Hara PJ, Krajewski LP, Sullivan TM. Management of isolated common iliac artery aneurysms. *Cardiovasc Surg.* 1998;6:171-7.
- Conrad MF, Crawford RS, Pedraza JD, Brewster DC, La-Muraglia GM, Corey M, et al. Long-term durability of open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2007;46:669-75.
- Hassen-Khodja R, Feugier P, Favre JP, Nevelsteen A, Ferreira J. Outcome of common iliac arteries after straight aortic tube graft placement during elective repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2006;44:943-8.
- Lavee J, Schneiderman J, Bass A, Amsterdam E, Walden R, Adar R. Tube graft replacement of abdominal aortic aneurysm: is concomitant iliac disease a contraindication? *J Cardiovasc Surg.* 1988;29:449-2.
- Provan JL, Fialkov J, Ameli FM, St Louis EL. Is tube repair of aortic aneurysm followed by aneurysmal change in the common iliac arteries? *Can J Surg.* 1990;33:394-7.
- Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier LA, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg.* 1991;13:452-8.
- Krupski WC, Selzman CH, Florida R, Strecker PK, Nehler MR, Whitehill TA. Contemporary management of isolated iliac artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 1998;28:1-13.
- Bolin T, Lund K, Skau T. Isolated aneurysms of the iliac artery: what are the chances of rupture? *Eur J Vasc Surg.* 1988;2:213-5.
- Lowry WF, Kraft RO. Isolated aneurysms of the iliac artery. *Arch Surg.* 1978;113:1289-93.
- Plate G, Hollier LA, O'Brien P, Pairolero PC, Cherry KJ, Kazmier FJ. Recurrent aneurysms and late complications following repair of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg.* 1985;120:590-4.
- Richardson JW, Greenfield LJ. Natural history and management of iliac aneurysms. *J Vasc Surg.* 1988;8:165-71.
- Weimann S, Tauscher TH, Flora G. Isolated iliac artery aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1990;4:297-301.
- Minato N, Itoh T, Natsuaki M, Nakayama Y, Yamamoto H. Isolated iliac artery aneurysm and its management. *Cardiovasc Surg.* 1994;2:489-94.
- Richards T, Dharmadasa A, Davies R, Murphy M, Perera R, Walton J. Natural history of the common iliac artery in the presence of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009;49:881-5.
- Buckley CJ, Buckley SD. Technical tips for endovascular repair of common iliac artery aneurysms. *Semin Vasc Surg.* 2008;21:31-4.
- Wolf F, Loewe C, Cejna M, Schoder M, Rand T, Kettenbach J, et al. Endovascular management performed percutaneously of isolated iliac artery aneurysms. *Eur J Radiol.* 2008;65:491-7.
- Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Barba A. Growth rate and associated factors in small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31:231-6.



REVISIÓN

Influencia de la mutación C677T del gen de la metilentetrahidrofolato reductasa en la enfermedad tromboembólica venosa

J.R. González-Porras^{a,*}, E. Pérez-López^a, I. Alberca^a y F.S. Lozano^b

^aServicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^bServicio de Cirugía Vasculat, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 4 de agosto de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad tromboembólica venosa;
C677T MTHFR;
Trombofilia

KEYWORDS

Venous thromboembolism;
C677T methylenetetrahydrofolate reductase;
Thrombophilia

Resumen

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es considerada como una enfermedad multifactorial. Es necesaria la presencia de factores genéticos, que predisponen al individuo a la trombosis, y factores ambientales, que desencadenan la trombosis (interacción gen-ambiente). En los últimos años se han descrito numerosos polimorfismos asociados con un mayor o menor riesgo a padecer una enfermedad trombótica en sus distintas variantes. Una de estas mutaciones de interés es la C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), que consiste en la sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677. Este cambio de aminoácido genera una variante de MTHFR termolábil con capacidad reducida para metabolizar la homocisteína, pudiendo aparecer una hiperhomocisteinemia leve-moderada, factor de riesgo conocido en la ETV. Por tanto, C677T MTHFR podría predisponer a la aparición y recurrencia de la ETV. Este artículo pretende analizar el papel concreto desempeñado por este polimorfismo en la ETV, así como su aplicabilidad clínica.

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

Influence of the C677T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene in venous thromboembolic disease

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is a multifactorial disease in which both environmental and genetic factors are involved. The presence of mutations in genes coding for haemostatic, fibrinolytic and, also, inflammatory proteins is associated with an increased risk of first episode and recurrence of venous thrombosis. So, in the last years, several polymorphisms associated

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jrpg@usal.es (J.R. González-Porras).

with thrombosis have been reported. Recently, the 677C > T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene (a C > T substitution at base pair 677 leading to the exchange of alanine to valine) has been proposed by some studies to be a thrombophilic risk factor. This mutation causes moderate hyper-Hcy, and Hyper-Hcy is well known to cause VTE. We analysed the role of C677T MTHFR in VTE, as well as its clinical applicability.

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

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una patología frecuente y grave que constituye una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo occidental¹. La incidencia anual de la trombosis venosa se estima en 1 de cada 1.000 personas en países desarrollados². No obstante, la incidencia se incrementa notablemente con la edad; de 1 por 100.000 personas año en la infancia a 1% en ancianos³. Esta enfermedad se manifiesta habitualmente como trombosis venosa profunda (TVP) de las extremidades inferiores o como embolismo pulmonar. Menos frecuentemente, la trombosis ocurre en otras localizaciones (senos cerebrales, venas de los brazos, retina, mesenterio, etc.).

La ETV es considerada como una enfermedad multifactorial. Es necesaria la presencia de factores genéticos, que predisponen al individuo a la trombosis, y factores ambientales, que desencadenan la trombosis (interacción gen-ambiente). La importancia de los factores genéticos en el riesgo de aparición de la ETV queda reflejada por la elevada presencia de un componente familiar en dichos casos. De tal modo, en los últimos años se ha observado un interés creciente en la definición de la influencia genética en la enfermedad trombótica para un mejor conocimiento de la fisiopatología y el desarrollo de estrategias terapéuticas y profilácticas.

El hecho de que la trombosis pudiera ser un rasgo hereditario no se reconoció hasta 1965, año en el que se describe el déficit de antitrombina⁴. Posteriormente, se describieron el déficit de proteína C⁵ en 1981, el déficit de proteína S en 1984⁶, la mutación factor V Leiden en 1994⁷ y la mutación G20210A del gen de la protrombina en 1996⁸.

En 1995 Frost et al⁹ describieron un nuevo gen candidato para el riesgo trombótico, la mutación C677T del gen de la 5, 10-metil-tetrahidrofolato reductasa (C677T MTHFR). Esta mutación sería responsable de una hiperhomocisteinemia leve-moderada, factor de riesgo establecido para la trombosis, tanto arterial como venosa.

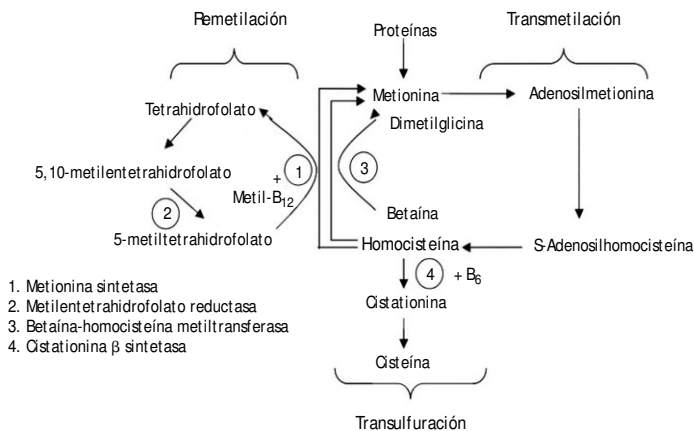


Figura 1 Metabolismo intracelular de la homocisteína. Remetilación: la homocisteína se metila para formar metionina mediante dos rutas metabólicas independientes. Una de ellas es catalizada por la metionina sintetasa, que requiere al 5-metil-tetrahidrofolato como donante de grupos metilo y la vitamina B₁₂ como cofactor. Así, el 5-metil-tetrahidrofolato es convertido en tetrahidrofolato por la 5, 10-metil-tetrahidrofolato reductasa, entrando en el ciclo de los folatos para formar de nuevo 5-metil-tetrahidrofolato. Transulfuración: si hay un exceso de metionina o se precisa sintetizar cisteína, la homocisteína entra en la vía de la transulfuración uniéndose a un residuo de serina para formar cistationina catalizado por la cistationina-β-sintetasa que requiere vitamina B₆ como cofactor. La cistationina es hidrolizada posteriormente a cisteína, que se puede incorporar al glutatión o bien sufrir nuevas reacciones metabólicas hasta que el sulfato se excreta por la orina.

Fuente: De Stefano et al¹⁰.

Objetivos

C677T MTHFR podría predisponer a la aparición y recurrencia de la ETV. Sin embargo, el papel concreto desempeñado por este polimorfismo en la ETV y su aplicabilidad práctica es muy discutido. Pretendemos revisar la prevalencia de la mutación C677T del gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa en diferentes zonas geográficas y su influencia en el desarrollo de la ETV.

Desarrollo

Mutación C677T del gen de la metil-tetrahidrofolato reductasa

La 5, 10-MTHFR es una enzima que interviene en el metabolismo de la homocisteína, aminoácido sulfurado producto intermedio del metabolismo de la metionina, que a su vez procede de las proteínas de la dieta. La homocisteína se metaboliza por dos vías posibles: remetilación o transulfuración (fig. 1).

Desde hace más de 40 años se sabe que la hiperhomocisteinemia grave se asocia a arterioesclerosis y trombosis arterial prematura, pero no ha sido hasta hace unos años

cuando la hiperhomocisteinemia leve-moderada se describe como factor de riesgo independiente de aterosclerosis y trombosis¹¹. A principios de la década de los sesenta, se comunica la presencia de homocisteína en la orina de pacientes con retraso mental y trombosis arterial prematura^{12,13}. Años más tarde, se demuestra que la enzima cistationina-β-sintetasa era deficiente en estos pacientes y que los trastornos tromboembólicos eran muy frecuentes (homocistinuria clásica tipo I)¹⁴. A finales de los sesenta, se concluye que los trastornos vasculares en este tipo de pacientes estaban asociados a los niveles elevados de homocisteína¹⁵. Posteriormente, se describe la homocistinuria por déficit de MTHFR (homocistinuria clásica tipo II)¹⁶.

Las alteraciones genéticas asociadas con hiperhomocisteinemia leve (16-24 mmol/l) o moderada (25-100 mmol/l) se describen más tarde, en la década de los noventa, fundamentalmente, la mutación C677T o variante termolábil de la MTHFR y el déficit heterocigoto de cistationina-β-sintetasa. La primera de ellas constituye la forma genética más común de hiperhomocisteinemia leve-moderada.

Como se observa en la tabla 1, la hiperhomocisteinemia no solo puede deberse a defectos genéticos en el metabolismo de la homocisteína, sino también a causas adquiridas. La causa adquirida más común es la carencia de folatos, piridoxina o cobalamina.

El gen de la MTHFR se localiza en el cromosoma 1p36.2 y la mutación C677T descrita por Frost⁹ consiste en la sustitución de una citosina por una timina en el nucleótido 677. Tal mutación origina la sustitución de una alanina por una valina en la posición 223 (fig. 2).

Este cambio de aminoácido genera una variante de MTHFR termolábil, caracterizada por una reducción del 50% de su actividad a 37°C, en comparación con la variante normal. En consecuencia, se reduce la capacidad del metabolismo de la homocisteína y puede aparecer una hiperhomocisteinemia leve-moderada, sobre todo cuando la mutación se encuentra en homocigosis, y especialmente si se asocian bajas concentraciones séricas de folatos.

Los mecanismos por los cuales la hiperhomocisteinemia actúa como aterogénica y trombogénica son parcialmente conocidos: a) incremento en la proliferación de las células musculares e inhibición de la síntesis de ADN endoteliales^{17,18}; b) aumento de la respuesta vasomotora y reducción de la expresión de la trombosmodulina¹⁹; c) aumento de la expresión de factor tisular²⁰; d) inhibición de la expresión de heparan-sulfato²¹; e) disminución de la liberación de óxido nítrico²² y prostacilinas²³, y f) reducción de la unión del activador tisular del plasminógeno a su receptor endotelial²⁴.

Por tanto, la variante termolábil de la MTHFR (mutación C677T) ocasiona una hiperhomocisteinemia leve-moderada, que a su vez ha sido relacionada con la ETV²⁵. Con estos datos se ha sugerido que la variante genética C677T MTHFR y la ETV podrían estar relacionadas.

Prevalencia general de C677T MTHFR

La mutación C677T MTHFR es un hallazgo frecuente en la población caucásica, encontrándose hasta en el 38% de los sujetos no seleccionados²⁶, pero es poco frecuente en raza negra, nativos de América del Sur y aborígenes de Oceanía. En el área geográfica de Salamanca la prevalencia es del

52% y la frecuencia alélica del 31% cifras similares a las del resto de España y Europa (tabla 2).

C677T MTHFR y riesgo de trombosis venosa

Aunque la presencia del alelo T del polimorfismo C677T de la MTHFR se asocia con unos niveles más altos de homocisteína, tanto en la población sana como en la población con ETV, no existe una asociación sólida entre este polimorfismo y la ETV. Inicialmente, esta mutación fue asociada con un riesgo aumentado de ETV^{39,40}. Sin embargo, no hubo confirmación en estudios posteriores^{41,42}.

Bajo nuestra experiencia no existe asociación entre C677T MTHFR y ETV. En una muestra de 300 pacientes consecutivos con un primer episodio de ETV comparada con 300 controles sanos pareados uno a uno según edad (± 2 años) y sexo, comprobamos que la distribución de los diferentes genotipos del polimorfismo C677T del gen MTHFR y la frecuencia alélica T fue similar en ambas poblaciones, pacientes y control (*odds ratio* [OR] = 1,0, intervalo de confianza [IC] 95% 0,7-1,5) (tabla 3).

Nuestros resultados concuerdan con aquellos procedentes de dos metaanálisis de 65 estudios^{41,42} que incluyeron en total 21.882 pacientes con trombosis y 26.664 controles. Ninguno de los dos estudios demostró una asociación

Tabla 1 Principales causas de hiperhomocisteinemia

Congénitas

Déficit de cistationina-β-sintetasa (homocistinuria congénita clásica tipo I)
Deficiencia de MTHFR (homocistinuria congénita clásica tipo II)
Variante termolábil de MTHFR

Adquiridas

Envejecimiento
Déficit nutricional de folatos, cobalamina y/o piridoxina
Insuficiencia renal crónica
Hipotiroidismo
Anemia perniciosa
Neoplasias
Tóxicos (tabaco)
Fármacos
Antifolatos: metotrexato, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos, trimetropin
Anticobalamina: óxido nítrico
Antipiridoxina: azabrina, isoniacida, carbamacepina, teofilina, cicloserina

MTHFR: 5, 10-metilentetrahidrofolato reductasa.

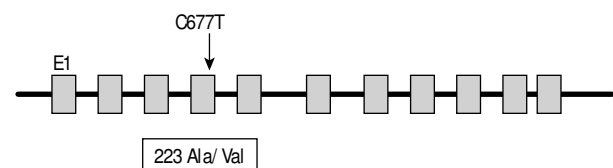


Figura 2 Polimorfismo C677T del gen metilentetrahidrofolato reductasa.

Tabla 2 Prevalencia del polimorfismo C677T del 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa en varios países del mundo

Región	N	Heterocigotos		Homocigotos		Prevalencia	Frecuencia alélica
		N	%	N	%		
Europa							
Grecia ²⁷	160	87	54,4	13	8,1	62,5	35,3
Francia ²⁸	133	70	53,3	13	10	62	36,1
Suecia ²⁹	220	84	38,2	22	10	48,1	29,9
Italia ³⁰	1.210	620	51,2	252	20,8	72	46
España							
Zaragoza ³¹	159	80	50	24	15	65,8	40,2
Valencia ³²	716	374	52,2	113	15,8	68	41,9
Salamanca	300	123	41	33	11	52	31
América							
Brasil Amazonas ²⁶	100	10	20	1	2	11	6
EE.UU. ^{33,34}							
Judíos Asquenazí	155	66	42,6	41	26,5	69,1	47,7
Caucasianos	187	65	32,5	25	12,5	48	30,7
Hispanos	100	26	52	5	10	62	36
Afroamericanos	526	89	16	8	1,5	19	10
África							
Zaire/ Camerún ²⁶	134	7	10,4	0	0	10,4	5,2
Asia							
Jordania ³⁵	200	32	16	16	8	24	16
China ³⁶	1.832	824	45	398	21,7	66	44,2
Japón ³⁷	778	360	46,4	79	10,2	56,7	33,2
Oceanía							
Australia ³⁸	225	113	50,2	24	10,7	60,8	36

Tabla 3 Distribución de los genotipos y frecuencia alélica del polimorfismo C677T en la población ETV y su grupo control

	ETV, n = 300	Controles, n = 300	OR: IC 95% p univariante	OR: IC 95% p multivariante
677T MTHFR				
CC (n)	147	142		
CT (n)	119	123		
TT (n)	34	33		
Prevalencia	51	52		
Frecuencia alélica T	31,1	31	OR: 1 (0,7-1,5); p = 0,44	ns

ETV: individuos consecutivos no seleccionados diagnosticados de un episodio de enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda de extremidades y/o embolismo pulmonar) por medios objetivos (eco-doppler, gammagrafía ventilación/perfusión o angio-tomografía computarizada).

Población control: personas sanas que carecían de historia personal de enfermedad trombótica, donantes de sangre de Salamanca. IC: intervalo de confianza; MTHFR: 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa; ns: no significativo; OR: *odds ratio*.

estadísticamente significativa entre homocigotos TT 677 MTHFR y ETV (OR = 1,2; IC 95% 0,92-1,37; OR = 1,09; IC 95% 0,97-1,24, respectivamente). Por el contrario, se han comunicado resultados discrepantes procedentes de otros metaanálisis^{43,44} que objetivaron una asociación estadísticamente significativa entre TT MTHFR y ETV, pero dicha asociación fue muy débil (tabla 4). Finalmente, en un estudio prospectivo con 9.238 sujetos libres de ETV que fueron seguidos durante 23 años, el ser homocigoto para TT MTHFR

no se asoció con el desarrollo de ETV (log-rank = 0,29)⁴⁵. Por tanto, el valor de TT MTHFR en ETV no se ha demostrado de forma concluyente.

El riesgo de ETV se ha evaluado específicamente en determinados subgrupos de pacientes portadores de TT MTHFR. Así, el riesgo de ETV en presencia del genotipo T677T MTHFR se ha relacionado en pacientes portadores también del factor V Leiden^{46,47}. Sin embargo, un metaanálisis⁴⁸ que específicamente ha evaluado la posible interacción entre TT

Tabla 4 Metaanálisis de T677T MTHFR frente a C677C MTHFR en la enfermedad tromboembólica venosa

Autor, año	N.º estudios	N.º casos	N.º controles	OR (IC 95%)
Brattström ⁴¹	13	5.869	6.644	1,1 (0,9-1,3)
Gohil ⁴²	50	16.013	20.020	1,09 (0,97-1,24)
Wald ⁴³	26	3.439	5.063	1,3 (1,1-1,5)
Ray ⁴⁴	31	4.901	7.886	1,2 (1,1-1,4)

IC: intervalo de confianza; MTHFR: 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa; OR: *odds ratio*.

MTHFR y factor V Leiden concluyó que no existe interacción entre ellos para la ETV; el exceso de riesgo relativo debido a la interacción (REPI) fue de 0,13 (IC 95%—3,60 a 3,86).

Se ha sugerido que la relación de C677T MTHFR y ETV no es igual en los diferentes grupos étnicos. Así, Gohil et al⁴² en su metaanálisis encuentran una asociación estadísticamente significativa entre TT MTHFR y ETV en la población china y tailandesa (OR= 1,57 [IC 95%1,23-2,00]). Según sus resultados, TT MTHFR tiene escaso valor en población caucásica, pero puede tener importancia en otros determinados grupos étnicos.

Por otro lado, la influencia de C677T MTHFR en la recurrencia de la ETV no ha sido demostrada. Tras un seguimiento prospectivo de una población de 259 pacientes tras un primer episodio de ETV, demostramos que el ser portador de CT MTHFR o TT MTHFR no se asocia con un aumento de la recurrencia trombótica⁴⁹. Ivanov et al⁵⁰, tras analizar de forma retrospectiva 51 pacientes con historia de ETV recurrente, concluyen resultados muy similares a los nuestros. Además, una interacción sólida entre TT MTHFR y factor V Leiden en la recurrencia trombótica no ha sido demostrada^{47,48}.

Recomendaciones finales

1. ¿Debe incluirse el estudio del polimorfismo C677T en los estudios de trombofilia?

La mayoría de los estudios no han mostrado una asociación entre C677T y la ETV. Por tanto, en pacientes con ETV y que cumplan criterios para descartar la presencia de trombofilia (por ejemplo, edad de aparición inferior a 40 años), la determinación rutinaria de C677T no está justificada. Además, la búsqueda de C677T MTHFR en portadores asintomáticos no es una medida coste-eficaz.

2. ¿Debe descartarse la presencia de C677T en pacientes con ETV e hiperhomocisteinemia?

Es difícil llegar a conclusiones claras con respecto a este interrogante, dada la gran cantidad de factores, incluyendo dietéticos, que pueden influir en la expresión de la hiperhomocisteinemia provocada o favorecida por dicha mutación. Pero, como C677T MTHFR, de forma aislada o asociada a otros defectos trombofílicos, no ha mostrado una influencia clara en la ETV, no se justifica la búsqueda de tal mutación.

Más interesante es aclarar si en los pacientes con ETV y C677T MTHFR puede recomendarse suplementación con ácido fólico para disminuir los niveles de homocisteína. La evidencia sobre si la suplementación con ácido fólico en pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma y ETV reduce el riesgo de recurrencia es

inconcluyente. Varios estudios observacionales muestran la asociación que hay entre hiperhomocisteinemia y ETV. No se ha establecido un punto de corte, pero habitualmente se considera hiperhomocisteinemia los niveles plasmáticos superiores a 16 mmol/l. Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de los suplementos de ácido fólico o vitamina B en pacientes con ETV y que presentaban niveles elevados de homocisteína en plasma. Aunque todos ellos mostraron descensos, más o menos marcados, en los niveles plasmáticos de homocisteína, no hubo una reducción del riesgo de recurrencia trombótica en los pacientes que recibieron suplementos de ácido fólico frente a los que recibieron placebo^{51,52}. Por tanto, hasta la fecha de hoy no hay evidencia científica para tratar de forma sistemática a los pacientes con ETV y C677T MTHFR con suplementos de ácido fólico mediante vitaminas del complejo B para prevenir la trombosis venosa.

Conclusión

La prevalencia del polimorfismo C677T del gen MTHFR es muy frecuente en nuestro medio, siendo similar a la de los países de nuestro entorno. Sin embargo, esta variación genética, al menos en población de origen caucásico, no constituye un factor de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa ni se relaciona con un incremento del riesgo de recurrencia. Por tanto, no se recomienda la búsqueda rutinaria de C677T MTHFR en la ETV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet*. 1997;349:1269-76.
2. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med*. 1992;232:155-60.
3. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Semin Hematol*. 1997;34:171-87.
4. Egeberg O. Thrombophilia caused by inheritable deficiency of blood antithrombin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1965;17:92.

5. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68:1370-3.
6. Comp PC, Esmon CT. Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S. *N Engl J Med.* 1984;311:1525-8.
7. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Rode H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369:64-7.
8. Poort SR, Rosendaal FR, Peitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood.* 1996;88:3698-703.
9. Frost P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10:111-3.
10. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood.* 1996;87:3531-44.
11. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997;90:1-11.
12. Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Field CM, Neill DW, Westall RG. Homocystinuria: a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Child.* 1963;38:425-36.
13. Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA. The identification of homocysteine in the urine. *Biochem Biophys Res Commun.* 1962;9:493-6.
14. Laster I, Mudd SH, Finkelstein JD, Irreverre F. Homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency: the metabolism of l-methionine. *J Clin Invest.* 1965;44:1708-19.
15. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-28.
16. Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972;46:905-12.
17. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest.* 1986;77:1370-6.
18. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:6369-73.
19. Lentz SR, Sobey CG, Plegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 1996;98:24-9.
20. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:1327-3.
21. Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K. Homocysteine, a thrombogenic agent, suppresses anticoagulant heparan sulfate expression in cultured porcine aortic endothelial cells. *J Clin Invest.* 1993;92:1381-6.
22. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani IE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest.* 1993;91:308-18.
23. Wang J, Dudman NP, Wilcken DE. Effects of homocysteine and related compounds on prostacyclin production by cultured human vascular endothelial cells. *Thromb Haemost.* 1993;70:1047-52.
24. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest.* 1993;91:2873-9.
25. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:2101-6.
26. Franco RF, Araújo AG, Guerreiro JF, Elion J, Zago MA. Analysis of the 677 C→T mutation of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in different ethnic groups. *Thromb Haemost.* 1998;79:119-21.
27. Antoniadi T, Hatzis T, Kroupis C, Economou-Petersen E, Petersen MB. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in a Greek population of blood donors. *Am J Hematol.* 1999;61:265-7.
28. Couturaud F, Oger E, Abalain JH, Chenu E, Guis B, Floch HH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration.* 2000;67:657-1.
29. Brattström I, Zhang Y, Hurtig M, Refsum H, Ostensson S, Fransson I, et al. A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity. *Atherosclerosis.* 1998;141:315-9.
30. Sacchi E, Tagliabue I, Duca F, Mannucci PM. High frequency of the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in northern Italy. *Thromb Haemost.* 1997;78:963-4.
31. Gutiérrez Revilla JI, Pérez HF, Calvo Martín MT, Tamparillas SM, Gracia RJ. [C677T and A1298C MTHFR polymorphisms in the etiology of neural tube defects in Spanish population]. *Med Clin (Barc).* 2003;120:441-5.
32. Guillén M, Corella D, Portolés O, González JI, Mulet F, Sáiz C. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C > T mutation in the mediterranean Spanish population. Association with cardiovascular risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:255-1.
33. Rady PL, Tying SK, Hudnall SD, Vargas T, Kellner LH, Nitowsky H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): the incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet.* 1999;86:380-4.
34. Conroy JM, Trivedi G, Sovd T, Caggana M. The allele frequency of mutations in four genes that confer enhanced susceptibility to venous thromboembolism in an unselected group of New York state newborns. *Thromb Res.* 2000;99:317-4.
35. Eid SS, Rihani G. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in 200 healthy Jordanians. *Clin Lab Sci.* 2004;17:200-2.
36. Li Z, Sun I, Zhang H, Liao Y, Wang D, Zhao B, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a multicenter case-control study in China. *Stroke.* 2003;34:2085-90.
37. Morita H, Taguchi J, Kurihara H, Kitaoka M, Kaneda H, Kurihara K, et al. Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation.* 1997;95:2032-6.
38. Wilcken DE, Wang XL, Sim AS, McCreddie RM. Distribution in healthy and coronary populations of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:878-82.
39. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiapparini LC, Annichino-Bizzacchi JM, Costa FF. The mutation ala677→val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost.* 1997;77:818-21.
40. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, Taioli E, Zighetti ML, Bignell M, et al. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1662-6.
41. Brattström I, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin I. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyper-

- homocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation*. 1998;98:2520-6.
42. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving ≈ 120.000 cases and 180.000 controls. *Thromb Haemost*. 2009;102:360-70.
 43. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002;325:1202.
 44. Ray JG, Shmorgun D, Chan WS. Common C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of venous thromboembolism: meta-analysis of 31 studies. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32:51-8.
 45. Frederiksen J, Juul K, Grande P, Jensen GB, Schroeder TV, Tybjaerg-Hansen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (C677T), hyperhomocysteinemia, and risk of ischemic cardiovascular disease and venous thromboembolism: prospective and case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. *Blood*. 2004;104:3046-51.
 46. Agoşton-Coldea L, Rusu ID, Bobar C, Rusu ML, Mocan T, Procopciuc IM. Recurrent thromboembolic risk in patients with multiple thrombophilic disorders. *Fbm J Intern Med*. 2008;46:261-6.
 47. Suárez García I, Gómez Cerezo JF, Ríos Blanco JJ, Barbado FJ, Vázquez JJ. La homocisteína. ¿E factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Interna*. 2001;18:212-4.
 48. Keijzer MB, Borm GF, Blom HJ, Bos GM, Rosendaal FR, den Heijer M. No interaction between factor V Leiden and hyperhomocysteinemia or MTHFR 677TT genotype in venous thrombosis. Results of a meta-analysis of published studies and a large case-only study. *Thromb Haemost*. 2007;97:32-7.
 49. González-Porrás JR, García-Sanz R, Alberca I, López ML, Balanzategui A, Gutiérrez O, et al. Risk of recurrent venous thrombosis in patients with G20210A mutation in the prothrombin gene or factor V Leiden mutation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17:23-8.
 50. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Kovacheva K, Ivanov Y, Stoyanova A, Ivanov I, et al. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. *Lung*. 2008;186:27-36.
 51. Den Heijer M, Willems HPJ, Blom HJ, Gerrits WBJ, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood*. 2007;109:139-44.
 52. Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E; Heart outcomes prevention evaluation 2 (hope-2) investigators. Homocysteine lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:761-7.



CARTA CIENTÍFICA

Trombosis arterial aguda de etiología inusual[◊]

Acute arterial thrombosis of unusual origin

P.A. Betancor Heredia*, S. de Varona Frolov, G. Volo Pérez y E. Martel Almeida

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 31 de mayo de 2010; aceptado el 4 de noviembre de 2010

Se trata de una mujer de 40 años de edad, que consulta por empeoramiento de la clínica de trombosis venosa profunda a nivel de vena ilíaca externa en miembro inferior derecho, diagnosticada cinco días atrás, a pesar de anticoagulación oral con acenocumarol. Previamente había recibido tratamiento con enoxaparina (60 mg/ 12 horas) durante tres días. Entre los antecedentes se encontraban:

- Síndrome antifosfolípido primario desde hacía dos años.
- Carcinoma de endocérvix estadio IB2 diagnosticado dos años atrás, tratado con quimioterapia radical y radioterapia previas a exenteración pélvica, con realización de neovejiga en Y con íleon. Recidiva locorregional en el primer año tratada con quimioterapia (cisplatino y topotecan) sin respuesta, por lo que inicia nueva línea de quimioterapia semanal (taxol).
- Trombosis venosa yugular interna derecha y femoral común derecha por vía venosa central hacía 6 meses.
- Accidente isquémico transitorio cerebeloso bihemisférico hacía 8 años.
- Fumadora.
- Un aborto.

Dentro de la exploración física inicial destacaba un miembro inferior derecho con presencia de pulso femoral y ausen-

cia de poplíteo y distales, curvas doppler trifásicas con índice tobillo-brazo (ITB) de 0,9 en vasos distales y relleno venocapilar conservado. La movilidad y la sensibilidad estaban conservadas, con edema de todo el miembro y cianosis acra.

Entre los estudios complementarios, se objetivó una anemia de 10,3 g/dl y una leucocitosis de 26.000/ul con desviación izquierda y plaquetopenia de 27.000/ul. Se encontraba con una ratio internacional normalizada (INR) de 8 y un índice de Quick del 8%. Destacaba un deterioro de la función renal (creatinina: 1,7 mg/dl). La tomografía computarizada (TC) de miembros inferiores y de tórax realizada al ingreso objetivó una trombosis venosa en ambas yugulares internas y subclavias, de vena cava superior y aurícula derecha, con circulación colateral a expensas del sistema hemiacigos y plexos paravertebrales. Además, se halló un tromboembolismo pulmonar que afectaba a la arteria interlobar y dos ramas segmentarias del lóbulo inferior derecho, y trombosis venosa desde la vena poplíteo hasta la ilíaca externa derecha. La TC craneal reveló dos infartos antiguos hemisférico-cerebelosos derecho e izquierdo.

El día del ingreso y ante la sospecha de síndrome compartimental se realizó fasciotomía del compartimento tibial anterior y posterior; se instauró anticoagulación con heparina de bajo peso molecular a dosis terapéuticas (enoxaparina 60 mg cada 12 horas), se pautó elevación de miembro infe-

[◊]Presentado como póster en el 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul ar. Junio 2009.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: airambetancor82@gmail.com (P.A. Betancor Heredia).



Figura 1 Trípodete femoral permeable.

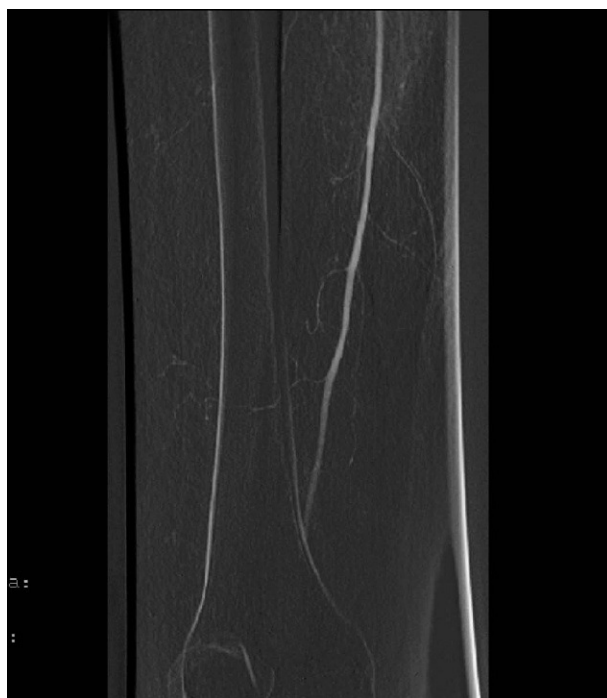


Figura 2 Oclusión de arteria femoral superficial en anillo de Hunter.

rior derecho en férula de Brown y deflazacort oral (60 mg/ d). Tras 6 horas de ingreso en planta se trasladó a la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) por cuadro sugestivo de tromboembolismo pulmonar y probable crisis comicial, descartada posteriormente tras anamnesis dirigida a la paciente y su familiar. Transcurridas 12 horas de estancia en UMI la paciente presentó pérdida de movilidad y sensibilidad distal en el miembro inferior derecho, conservando pulso femoral y asociado a la ausencia de flujo arterial en vasos distales. Se realizó arteriografía urgente, en la que se objetivó trombosis de la femoral superficial a nivel del anillo de Hunter y de todos los vasos distales a la misma (figs. 1 y 2). De manera urgente se realiza trombectomía arterial de tercera porción de poplítea, tibial anterior y tronco tibio-peroneo, además de trombectomía venosa poplítea. Se encontraron unas arterias pálidas propias de un cuadro de isquemia arterial aguda, con material trombótico fresco en su interior y una congestión venosa marcada. La paciente evolucionó mal postoperatoriamente sufriendo un fracaso renal agudo que requirió depuración extrarrenal, trombopenia grave a pesar de corticoterapia con metilprednisolona intravenosa a dosis de 2 mg/ kg/ día, obstrucción intestinal por bridas y compresión adenopática tratada mediante colostomía de descarga. Asimismo sufrió una necrosis del miembro a pesar de la anticoagulación sistémica, que requirió amputación supracondílea. Trasladada al Servicio de Medicina Interna, fue *exitus* a los 46 días tras su ingreso en el contexto de fallo multiorgánico por síndrome antifosfolípido catastrófico y oclusión intestinal por carcinomatosis peritoneal.

El síndrome antifosfolípido catastrófico es una variante aguda del síndrome antifosfolípido (1%), caracterizada por un fallo agudo multiorgánico, de al menos tres órganos diferentes, en un período de días o semanas, y oclusiones vascu-

lares múltiples y simultáneas por todo el organismo, con histopatología de oclusión macrovascular y microvascular¹. El riñón es el órgano más comúnmente afectado, seguido de los pulmones, el sistema nervioso central, el corazón y la piel². En un 25% de los pacientes ocurre una coagulación intravascular diseminada. Tiene una mortalidad en torno al 50% y generalmente es debida a ictus isquémicos³. La trombosis venosa es más frecuente que la arterial y existen publicadas alrededor de 32 trombosis arteriales de miembros y 67 trombosis venosas profundas debidas a este síndrome, recogidas todas en un registro internacional conocido como CAPS Registry³. El desencadenante más frecuente son las infecciones, pero pueden provocarlo otras causas, como son los traumatismos, las intervenciones quirúrgicas, las neoplasias malignas o la falta de anticoagulación⁴. La base fisiopatológica aún no está aclarada, pero parece depender de una activación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral- α y de una unión masiva de los anticuerpos antifosfolípidos a factores anticoagulantes como la antitrombina y membranas celulares como las plaquetarias⁵. El tratamiento debe ser rápido e incluir anticoagulación sistémica con heparina sódica e inmunosupresión con metilprednisolona a dosis de 1-2 mg/ kg/ día o bolus en los casos más graves. En caso de empeoramiento o situaciones de riesgo vital se considerará la plasmáferesis, ciclofosfamida o gammaglobulina. En definitiva, el síndrome antifosfolípido catastrófico debe sospecharse en pacientes jóvenes con anticuerpos antifosfolípidos y que comiencen con trombosis venosas o arteriales y fallo multiorgánico. En nuestro caso, consideramos que la actuación fue correcta, la decisión de llevar a cabo una trombectomía venosa fue tomada por la gran congestión venosa hallada en el campo quirúrgico y por la alta sospecha clínica de trombosis del lecho distal, con la intención de

evitar la retrombosis arterial y mejorar el retorno sanguíneo de la extremidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Incalzi RA, Gemma A, Moro L, Antonelli M. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting with multiorgan failure and gangrenous lesions of the skin. *Angiology*. 2008;59:517-8.
2. Espinosa G, Bucciarelli S, Asherson RA, Cervera R. Morbidity and mortality in the catastrophic antiphospholipid syndrome: pathophysiology, causes of death, and prognostic factors. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:290-4.
3. Bohórquez Sierra JC, Martínez León JI, Sánchez Guzmán AR, Arribas Aguiar F, Rodríguez Piñero M, Bohórquez Sierra C. Vascular features associated to primary antiphospholipid syndrome. *Angiología*. 1997;1:33-8.
4. Asherson RA. The primary, secondary, catastrophic and seronegative variants of the antiphospholipid syndrome: a personal history long in the making. *Semin Thromb Hemost*. 2008;34:227-35.
5. Bonnie LB, Doruk E, Peter HS. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome. Review of the literature. Disponible en: www.uptodate.com



CARTA CIENTÍFICA

Tratamiento endovascular secuencial de aneurisma gigante de arteria esplénica

Staged endovascular treatment of a giant splenic artery aneurysm

J.M. Domínguez Bahamonde*, I. Hernández Lahoz, R. García Casas, D.J. Caicedo Valdés y H. Cubillas Martín

Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido el 19 de agosto de 2010; aceptado el 10 de noviembre de 2010

Los aneurismas de la arteria esplénica (AAE) son los aneurismas de arterias viscerales más frecuentes, representando el 60%. Aunque su prevalencia no está claramente definida, su frecuencia en autopsias llega al 10% en algunas series. En las últimas décadas las técnicas de imagen han permitido el diagnóstico de un mayor número de ellos. Su complicación es la rotura, que se produce en el 5% de los casos².

Presentamos el caso clínico de un varón de 51 años con hallazgo de aneurisma asintomático de arteria esplénica. Como antecedentes personales destacan hábito tabáquico y enólico activos, pancreatitis crónica y dislipidemia. La exploración física se encontraba dentro de la normalidad. Durante el estudio de su pancreatitis se realizó tomografía computarizada abdominal que informa de imagen peripancreática de 6 cm sugestiva de aneurisma sacular de arteria esplénica (fig. 1). El diagnóstico es confirmado mediante arteriografía de aorta abdominal.

Se procede al tratamiento endovascular con carácter programado. Bajo anestesia local y sedación, mediante punción percutánea femoral se canaliza la arteria esplénica con guía *stiff* de 0,035 pulgadas (Terumo®) y catéter-guía RDC (Cordis®) 6F, embolizándose el saco aneurismático y la arteria proximal y distal al mismo con 40 *target fibered platinum coils* (Boston®) de 9 mm. Tres días después se realiza angio-



Figura 1 Angio-tomografía computarizada abdominopélvica. Aneurisma de arteria esplénica de 6 cm de diámetro máximo.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemabahamonde@hotmail.com (J.M. Domínguez Bahamonde).

grafía de control que muestra persistencia de flujo en el interior del aneurisma. Se decide embolizar selectivamente el *ostium* de la arteria esplénica con tapón *Amplatzer® vascular plug II* de 22 × 18 mm. La arteriografía final demuestra una adecuada exclusión aneurismática y permeabilidad del resto de vasos del tronco celiaco (fig. 2). El paciente fue dado de alta dos días después, tras angio-tomografía de control que demostró trombosis completa del saco aneurismático y dos imágenes compatibles con pequeños infartos esplénicos que no tuvieron repercusión clínica. Tras dos años de seguimiento clínico y ecográfico seriado, el paciente permanece asintomático.

Los AAE están presentes en el 1% de las angiografías. Generalmente son saculares y afectan a las bifurcaciones, siendo múltiples en el 20% de los pacientes. Tienen predilección por el sexo femenino (4:1) entre la sexta y séptima décadas de la vida^{1,2}. Aunque se desconoce con exactitud su etiología, su desarrollo se atribuye a cambios degenerativos de la pared arterial que son favorecidos por varios fenómenos. Entre ellos, destacan la aterosclerosis, la fibrodisplasia, la hipertensión portal con esplenomegalia y la gestación (por aumento de la circulación esplénica), así como los procesos inflamatorios adyacentes a la arteria esplénica, particularmente la pancreatitis crónica.

El diagnóstico de los AAE asintomáticos es generalmente como hallazgo casual durante la realización de pruebas de imagen. Su rotura ocasiona dolor abdominal en hipocondrio izquierdo, y en el 25% de los casos es contenida en el retroperitoneo durante varias horas, hasta producirse finalmente inestabilidad hemodinámica (fenómeno de la "doble rotura")^{1,2}.

El tratamiento habitual de los AAE rotos es la reparación quirúrgica urgente con control de la hemorragia mediante ligadura de la arteria esplénica, asociándose casi siempre esplenectomía. La mortalidad operatoria media se sitúa en el 40% si bien puede alcanzar el 75% en gestantes y el 50% en pacientes cirróticos tras trasplante hepático^{3,4}. Si la rotura es contenida y la situación hemodinámica del paciente lo permite, es posible en ocasiones realizar un tratamiento endovascular con menor morbimortalidad.

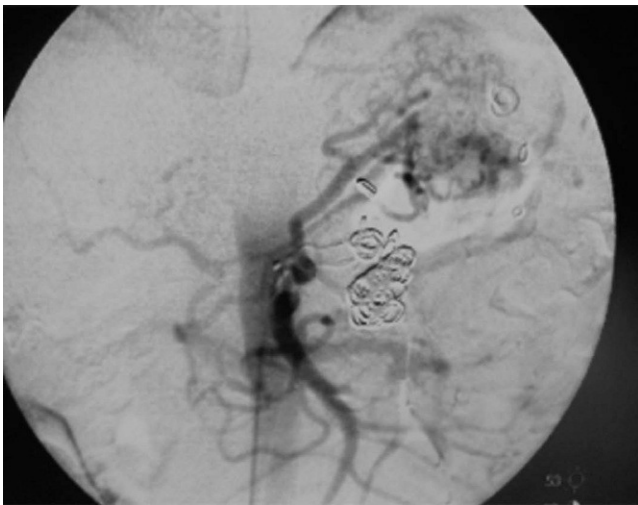


Figura 2 Arteriografía de control. Exclusión de arteria esplénica y saco aneurismático.

Cada vez son más los casos publicados a este respecto en la literatura^{5,6}.

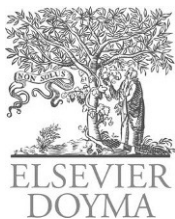
Las indicaciones para el tratamiento de los AAE asintomáticos son un tamaño mayor de 2 cm, o bien cualquier tamaño en gestantes y mujeres en edad fértil, en pacientes con hipertensión portal que van a recibir trasplante hepático, y en pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina^{2,3}. El manejo clásico consiste en la ligadura-exclusión del aneurisma, con o sin aneurismectomía, siendo excepcional la restauración de la continuidad arterial. Cuando los aneurismas afectan al hilio, actualmente se intenta evitar la esplenectomía para no inmunocomprometer al paciente³. También se han descrito técnicas laparoscópicas para la exclusión de AAE, si bien es necesario que la lesión no afecte al hilio esplénico⁷.

El manejo endovascular representa una alternativa al tratamiento clásico. Sus complicaciones consisten fundamentalmente en infartos esplénicos (con posible abscesificación) y la posibilidad de recanalización del saco aneurismático con posterioridad al procedimiento, siendo preciso un control clínico-radiológico periódico. Constituye, sin embargo, un tratamiento mínimamente invasivo, con una elevada tasa de éxito técnico (de hasta el 92% en algunas series⁶) y que permite la preservación de la circulación esplénica, evitando la esplenectomía y la consiguiente inmunosupresión. Por estas razones son muchos los autores que recomiendan el manejo endovascular como primera opción de tratamiento si es técnicamente posible^{5,6}. De entre las diferentes técnicas endovasculares, la más utilizada universalmente (también nuestro grupo) es la embolización con *coils*. Otras opciones descritas en la literatura son la embolización con pegamentos (N-butil-cianoacrilato), inyección percutánea de trombina y exclusión mediante endoinjerto. En nuestro caso esta última técnica fue desestimada debido a la extrema tortuosidad de la arteria esplénica.

Los AAE son los aneurismas viscerales más frecuentes, y su principal complicación es la rotura, que ocasiona una elevada mortalidad. Las técnicas endovasculares, en continuo desarrollo, representan una alternativa mínimamente invasiva al tratamiento quirúrgico clásico cuando son técnicamente factibles, con una menor morbimortalidad.

Bibliografía

1. Stanley JC, Wakefield TW, Graham LM, Whitehouse WM, Zelenock GB, Lindenauer SM. Clinical importance and management of splanchnic artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 1986;3:836-40.
2. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, Gliviczki P, Oldenburg WA, Pairolero PC, et al. Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo Clinic. *Ann Vasc Surg.* 2002;16:442-9.
3. Pectenwald JE, Stanley JC, Upchurch GR. Splanchnic artery aneurysms. En: Hallett JW, editor. *Comprehensive vascular and endovascular surgery.* Mosby; 2009. p. 358-70.
4. Holdsworth RJ, Gunn A. Ruptured splenic artery aneurysm in pregnancy. A review. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:595-7.
5. Hernández-Lahoz I, Vilariño-Rico J, Vidal-Insua J, Beraza-Milicua A, Segura-Iglesias RJ. Tratamiento endovascular urgente de aneurisma esplénico roto. *Angiología.* 2005;57:353-6.
6. Gabelmann A, Gorich J, Merkle EM. Endovascular treatment of visceral artery aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2002;9:38-47.
7. Matsumoto K, Ohgami M, Shirasugi N, Nohga K, Kitajima M. A first case report of the successful laparoscopic repair of a splenic artery aneurysm. *Surgery.* 1997;121:462-4.



CARTA CIENTÍFICA

Isquemia aguda en caso de degeneración aneurismática tardía de injertos venosos en pacientes jóvenes

Acute ischaemia in a case of late aneurysmal degeneration of venous grafts in young patients

A. Garrido, P. Surcel, C. Lisbona, A. Martorell y J.M. Callejas

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 22 de abril de 2010; aceptado el 22 de noviembre de 2010

La vena safena interna es el material más utilizado para la realización de los *bypass* infrainguinales. La formación de un aneurisma en el injerto venoso es una complicación infrecuente, y la verdadera incidencia es todavía desconocida. También es incierta la etiología de los mismos, incluyéndose diferentes causas como arteriosclerosis, infección, consumo de tabaco o predisposición a padecer enfermedad aneurismática¹. La arteriosclerosis en el injerto se ha asociado con la hiperlipidemia y con la hipertensión arterial²⁻⁵. Presentamos dos casos clínicos con esta patología.

Primer caso: paciente varón de 39 años, fumador de un paquete al día, con el antecedente de un traumatismo en la extremidad inferior izquierda por accidente de moto a la edad de 16 años, que requirió un *bypass* femoropoplíteo con vena safena interna invertida homolateral a tercera porción de arteria poplítea. Sin antecedentes de diabetes mellitus ni hipertensión arterial ni dislipidemia.

El paciente acude a urgencias 23 años después con clínica de isquemia aguda de la extremidad, mostrando pulso femoral presente, poplíteo expansivo y tibial posterior débil.

Se realiza arteriografía por sustracción digital intraarterial encontrándose dilatación aneurismática del injerto venoso con presencia de trombo en su interior, ausencia de opacificación de tibial anterior, correcta permeabilidad del

tronco tibioperoneo, tibial posterior y peronea (fig. 1). Se coloca catéter recto multiperforado dentro del injerto venoso para la realización de fibrinólisis intraarterial. Tras la realización de la fibrinólisis se realiza una nueva arteriografía de control en la que se evidencia el *bypass* aneurismático permeable sin trombo en su interior, con recanalización de tibial anterior.

El paciente es intervenido quirúrgicamente practicándose un *bypass* con vena safena interna ipsilateral proximal de primera a tercera porción de poplítea en la extremidad inferior izquierda, y ligadura del aneurisma venoso proximal y distalmente. Al finalizar, presenta pulso pedio y tibial posterior.

Tras 6 meses de seguimiento, el paciente permanece asintomático, con *bypass* permable y *bypass* aneurismático previo trombosado diagnosticado mediante eco-doppler.

Segundo caso: paciente varón de 38 años, fumador de 1,5 paquete/día, con el antecedente de un traumatismo inguinal izquierdo a la edad de 15 años, con pérdida de sustancia, que requirió *bypass* iliofemorales izquierdo con vena safena interna invertida homolateral.

Acude a urgencias 23 años postintervención con clínica de isquemia aguda en la extremidad inferior izquierda. En la exploración física muestra pulso femoral presente, poplíteo, pedio y tibial posterior débiles, disminución de la tem-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agarridoes@hotmail.com (A. Garrido Espeja).



Figura 1 Caso 1, arteriografía del *bypass* prefibrinolisis.



Figura 2 Caso 2, arteriografía que muestra *bypass* aneurismático y trombo en su interior.

peratura distal, repleción capilar disminuida respecto a contralateral, sin impotencia funcional ni pérdida de sensibilidad ni lesiones. Índice tobillo/ brazo 60/ 130.

Se realiza una arteriografía por sustracción digital intraarterial encontrándose permeabilidad aortoiliaca, *bypass* iliofemoral en la extremidad inferior izquierda aneurismático con imágenes de trombo en su interior, permeabilidad del eje femoropoplíteo, imágenes de trombo a nivel de la bifurcación poplíteo izquierda, troncos distales permeables (fig. 2).

El paciente es intervenido quirúrgicamente practicándose exclusión del aneurisma del injerto venoso iliofemoral previo, trombectomía femoropoplíteo mediante Fogarty y *bypass* iliofemoral a femoral superficial con prótesis de politetrafluoroetileno anillado de 8 mm, e implantación de la femoral profunda en el injerto. Al finalizar recupera pulso pedio con un índice tobillo/ brazo igual a 1.

En ambos pacientes la analítica general es estrictamente normal, con ausencia de dislipidemia. También se realizó estudio de la coagulación, que resultó normal.

La formación de aneurismas en los injertos venosos es muy infrecuente y la etiología es todavía desconocida. La manifestación clínica más frecuente es la palpación de una masa pulsátil, y puede asociarse a complicaciones como la trombosis aguda del *bypass*, embolización distal, ulceración de la piel y ruptura del aneurisma⁶⁻⁸.

Uno de los factores de riesgo más importantes para padecer aneurisma del injerto venoso infrainguinal es padecer enfermedad aneurismática en otros niveles. Loftus et al, en un estudio prospectivo de 221 *bypass* infrainguinales con vena safena, encontraron un 42% de incidencia de aneurismas en pacientes intervenidos de aneurismas de arteria poplíteo, frente a un 2% de incidencia en aquellos pacientes intervenidos por isquemia crónica. La presencia de un aneurisma poplíteo fue el único factor de riesgo asociado al desarrollo de aneurismas del injerto en este estudio, por lo que los autores concluyen que existe una predisposición sistémica en este tipo de pacientes⁹.

Otros factores de riesgo relacionados con la formación de aneurismas del injerto venoso infrainguinal han sido la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial y el abuso de tabaco. Nuestros dos pacientes eran fumadores importantes, no presentaban trastornos de la coagulación, hipertensión arterial ni hipercolesterolemia, por lo que el tabaco ha sido el único factor de riesgo aparente implicado en la formación de los aneurismas del injerto venoso. Tampoco se identificaron aneurismas en otros territorios ni enfermedades del tejido conectivo.

El manejo de estos aneurismas en el injerto venoso debería estar sujeto al mismo criterio que se aplica para aneurismas en otras localizaciones. Por tanto, ante el diagnóstico de este tipo de aneurismas, la reparación debe ser tan rápida como sea posible^{6,10}.

Aunque la dilatación aneurismática del injerto venoso es rara, esta ocurre, por lo que deberían realizarse protocolos de seguimiento, preferentemente con ultrasonidos y en pacientes con factores de riesgo implicados en la formación de aneurismas. Esto nos podría ayudar al diagnóstico precoz y así evitar futuras complicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Dra. Rosa Lerma Pbig, Dr. Carlos Esteban Gracia, Dra. Paulina Pérez Ramírez, Dra. Patricia Rodríguez Cabeza, Dr. Albert Brillas Bastida, Dr. Óscar Foset Balada, Dra. M.^a Ángeles Jiménez Olivera.

Bibliografía

1. Alexander JJ, Liu YC. Atherosclerotic aneurysm formation in an in situ saphenous vein graft. *J Vasc Surg.* 1994;20:660-4.
2. Szilagyi DE, Eliot JP, Hageman JH, Smith RF, Dall'olmo CA. Biologic fate of autogenous vein implant arterial substitutes. *Ann Surg.* 1973;178:232-46.
3. Wyatt AP, Taylor GW. Vein grafts: changes in the endothelium of endogenous free vein grafts used as arterial replacements. *Br J Surg.* 1996;53:943-7.
4. Wyatt AP, Gonzales IE. Atheromatous lesions in arterialized vein grafts. *Br J Surg.* 1969;56:193-9.
5. Jones M, Conkle DM, Ferrans VJ, Roberts WC, Levine FH, Melvin DB, et al. Lesions observed in arterial autogenous vein grafts: light and electron microscopic evaluation. *Circulation.* 1973;48:198-210.
6. Cassina PC, Hailemariam S, Schmid RA, Hauser M. Infrainguinal aneurysm formation in arterialized autologous saphenous vein grafts. *J Vasc Surg.* 1998;28:944-8.
7. Bikk A, Rosenthal MD, Wellons ED, Hancock SM, Rosenthal D. Atherosclerotic aneurysm formation in a lower extremity saphenous vein graft. *Vascular.* 2006;14:173-6.
8. Corriere MA, Passman MA, Guzman RJ, Dattilo JB, Naslund TC. Mega-aneurysmal degeneration of a saphenous vein graft following infrainguinal bypass. A case report. *Vasc Endovasc Surg.* 2004;38:267-71.
9. Loftus IM, McCarthy MJ, Lloyd A, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Prevalence of true vein graft aneurysms: Implications for aneurysm pathogenesis. *J Vasc Surg.* 1999;29:403-8.
10. Bevers RFM, Rijksen JFWB. Femoral occlusion in a young racing cyclist and nonatherosclerotic aneurysms in the autogenous saphenous vein graft used. A case report. *Vasc Surg.* 1988;22:268-73.



IMAGEN CLÍNICA

Sorprendente migración torácica de un proyectil abdominal de arma de aire comprimido

Surprising thoracic migration of an abdominal projectile of a compressed air weapon

R. González López*, M. Alvite Canosa, M.I. Pérez Moreiras y J.F. Arija Val

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo, España

Recibido el 8 de octubre de 2010; aceptado el 19 de octubre de 2010

Presentamos el caso de un varón de 36 años que sufre herida abdominal por arma de aire comprimido. En tomografía computarizada (TC) abdominal objetivamos proyectil alojado a 3 mm de la vena cava inferior, con lesión de la cabeza pancreática (fig. 1). Se interviene de manera urgente por peritonismo, objetivándose: contusión pancreática y hematoma paraduodenal sin sangrado activo y sin encontrarse el proyectil.

En el postoperatorio presenta empeoramiento clínico, repitiéndose la TC abdominal con datos de pancreatitis aguda necrohemorrágica, con migración del proyectil por el torrente sanguíneo y cámaras cardíacas derechas al lóbulo pulmonar inferior izquierdo (fig. 2). Se reinterviene realizándose necrosectomía pancreática y colocación de drenajes de lavado. Evolución posterior favorable.

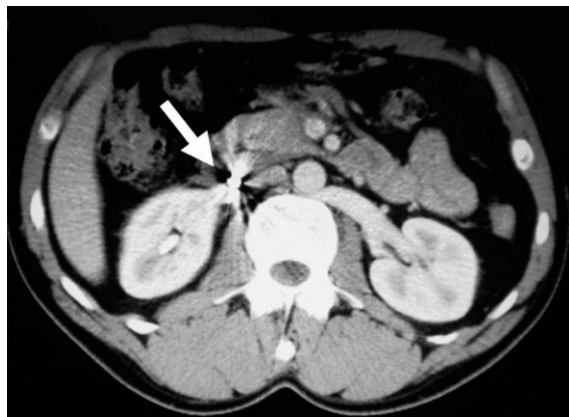


Figura 1 Proyectil alojado a 3 mm de la vena cava inferior.

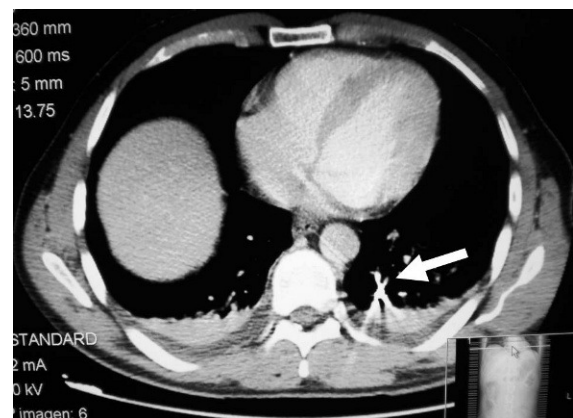
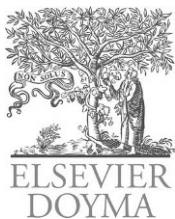


Figura 2 Migración del proyectil en el torrente circulatorio hasta el lóbulo pulmonar inferior izquierdo.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgonlop@gmail.com (R. González López).



Angiología

www.elsevier.es/angiologia



COMENTARIO BIBLIOGRÁFICO

Bypass frente a angioplastia en la isquemia severa de los miembros y el “nacimiento” de la evidencia para la isquemia avanzada

Conte MS. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. J Vasc Surg. 2010;51(5 Suppl):69S-75S

El estudio *Bypass frente a angioplastia en la isquemia severa de los miembros (BASIL)* es el único estudio controlado aleatorizado que compara la cirugía abierta de *bypass* con el tratamiento endovascular para la isquemia severa de los miembros. En su publicación inicial de 2005, los investigadores del BASIL publicaron que los principales resultados clínicos (supervivencia global y supervivencia libre de amputación) no eran diferentes, a los dos años de la aleatorización, realizándose angioplastia o cirugía de *bypass* como primera estrategia de tratamiento. Sin embargo, después de dos años parece que existe un beneficio para la cirugía de *bypass*, lo que ha impulsado la continuación del estudio. El análisis final de los resultados a largo plazo del BASIL se presenta en una serie de artículos revisados en este comentario. Se confirma el beneficio de la aleatorización a cirugía para pacientes que viven ≥ 2 años (70% de la cohorte BASIL). Cuando los resultados se analizaron por tratamiento recibido, los pacientes en los que se había realizado un *bypass* protésico (25% del brazo quirúrgico) fueron peor que los tratados con *bypass* de vena. Los pacientes tratados con *bypass* después de una angioplastia fallida también fueron significativamente peor que los tratados con *bypass* de entrada. En su conjunto, las medidas de calidad de vida y costes no fueron significativamente diferentes. Existe mucha controversia en torno al estudio BASIL y a su interpretación, que aquí revisamos. Esto incluye la elección de la población estudiada, los criterios de valoración examinados y la naturaleza de los procedimientos realizados. El BASIL confirma la superioridad de la cirugía de *bypass* de vena para la mayoría de los pacientes con isquemia severa y plantea cuestiones sobre las secuelas de las intervenciones endovasculares que

fracasan. Son necesarios más estudios multicéntricos con objeto de llenar el hueco de evidencia en la elección del tratamiento para estos pacientes.

Comentario

Entre los años 1999 y 2004, en el Reino Unido, fueron reclutados para el estudio BASIL 452 pacientes con enfermedad oclusiva infrainguinal, de los cuales el 50% fue tratado sin revascularización. De los pacientes revascularizables (el restante 50%), solo el 30% fue candidato real a la distribución aleatoria, debido principalmente a extremidades que no eran aptas para angioplastia y cirugía de *bypass* al mismo tiempo; esto es, ¡solo el 10% de todos los pacientes con isquemia severa que acudieron a los centros del estudio. Es este uno de los puntos más controvertidos y cuestionables del BASIL, la extrapolación de los resultados a todos los pacientes con isquemia crítica de miembros inferiores por enfermedad infrainguinal.

Los resultados del estudio BASIL publicados en el 2005 establecieron la equivalencia de ambos tratamientos, cirugía de *bypass* y angioplastia, a los dos años, en términos de supervivencia global y supervivencia libre de amputación, siendo la cirugía 1/3 más cara y estando asociada a una mayor morbilidad en los primeros 12 meses. En 2010, el análisis *post hoc* demuestra que, después de dos años, la cirugía de *bypass* se asocia a un incremento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de amputación (de 7 y 6 meses, respectivamente). Los resultados por tratamiento recibido (análisis por protocolo) deben ser interpretados con cautela, ya que se pierde el poder de la aleatorización a la que tanto se apela desde la medicina basada en la evidencia; en cualquier caso, lo obtenido fue, primero, una inferioridad del *bypass* protésico con respecto al de vena (¡esto ya lo sabíamos!), y segundo, con mayores implicaciones prácticas por contravenir nuestra creencia actual: según BASIL 2010, el *bypass* realizado tras una angioplastia fallida sí tiene peores resultados que el realizado como primera opción, de lo que podría desprenderse que la angioplastia no es un procedimiento inocuo para realizar de forma indiscriminada. En este punto, creemos que son necesarios estudios ulteriores que determinen si este resultado es atribuible a que ha existido una selección de pacientes que, con independencia

del tratamiento recibido, van a tener peores resultados, o si, en efecto, la angioplastia fallida tiene un efecto deletéreo sobre el lecho vascular lastrando la cirugía de *bypass* posterior.

La cohorte objeto del ensayo BASIL presenta isquemia severa; esta queda definida como el síndrome clínico que incluye dolor de reposo con o sin pérdida de tejido, para cualquier valor de presión en tobillo (mayor o menor de 50 mmHg). La amplitud del espectro de la denominada "isquemia severa", que incluye pacientes con muy diferentes grados de insuficiencia arterial, constituye un punto débil del estudio ya que los resultados no fueron analizados para cada nivel de severidad. Los *end points* elegidos, supervivencia global y supervivencia libre de amputación, deberían variar según el grado de isquemia severa, que se ignora en el estudio. Por otra parte, la distinción entre "isquemia crítica", referida más frecuentemente en la literatura, e "isquemia severa" dificulta la generalización de los resultados.

Para la clasificación de las lesiones se utiliza la escala de Bollinger y no la clasificación TASC II. Aquella valora la extensión y severidad de la enfermedad aterosclerosa por segmentos, especialmente de la enfermedad infrapoplítea. Sin ahondar en la superioridad de una u otra clasificación, solo queremos reseñar el carácter universal de la clasificación TASC, y así lo refrenda la literatura. En cualquier caso, los resultados no se analizan según los patrones anatómicos de enfermedad (por ejemplo, enfermedad infrapoplítea independientemente de una estenosis de la arteria femoral superficial), siendo la extensión y la localización de la enfermedad factores clave ya conocidos que influyen en los resultados del procedimiento quirúrgico o endovascular.

Como el autor, nos planteamos: ¿es la supervivencia libre de amputación el mejor *end point* para comparar dos estrategias de revascularización? El principal problema es que la

mayoría de los eventos que suceden en los primeros dos años (aproximadamente dos tercios) son muertes probablemente no relacionadas con los dos tratamientos que se comparan, sino con otros factores (por ejemplo, edad avanzada). El segundo problema es que este *end point* ignora las reintervenciones, que sí son directamente atribuibles al procedimiento inicial. Aunque reconocemos la dificultad de utilizar la permeabilidad como criterio de valoración, la eficacia del tratamiento debería ser medida con parámetros hemodinámicos, que evalúen la magnitud y la durabilidad del efecto de la revascularización.

Puesto que el 70% de los pacientes BASIL estaba vivo a los dos años de la aleatorización, parece lógico pensar que la primera estrategia quirúrgica en isquemia severa de los miembros ha de ser la cirugía de *bypass* con vena. Solo en aquellos pacientes en los que se espere una supervivencia inferior a los dos años se realizará angioplastia como primera opción (menor coste, menor morbilidad), ya que en este grupo de pacientes no se podrán obtener los beneficios a largo plazo de la cirugía. Hasta que la cuestión se aclare, la angioplastia no debe ser considerada una estrategia inocua que se plantee indiscriminadamente como primera opción. En todo caso, los pacientes han de recibir el mejor tratamiento médico con estatinas y antiagregantes.

En espera de estudios que llenen los huecos planteados, BASIL 2010 pone de relieve la supremacía de la cirugía de *bypass* sobre el tratamiento endovascular en la isquemia severa de los miembros inferiores, y es, hasta el momento, el único estudio con evidencia al respecto.

M. Ballesteros-Pomar

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España
Correo electrónico: mballesterosp@telefonica.net

Nota de agradecimiento a los revisores de 2010

El Director y el Editor Jefe agradecen el esfuerzo de los revisores, que han evaluado los manuscritos enviados para su publicación en la revista *Angiología* durante el año 2010. La contribución y cooperación de los revisores es esencial para el mantenimiento de los estándares de nuestra publicación. Por ello, damos las gracias a los profesionales que aparecen en el siguiente listado, por el tiempo y el esfuerzo que han dedicado al proceso de revisión, por sus aportaciones y por el envío de sus comentarios lo antes posible. Asimismo, nuestro más sincero reconocimiento por la labor realizada a todo el Comité Editorial, Comité de Redacción y Comité Consultivo.

Agustín Arroyo Bielsa
Ángel Barba Velez
Sergi Bellmunt Montoya
Estrella Blanco Cañibano
José Ignacio Blanes Mompó
Albert Clara Velasco
Joaquín de Haro Miralles
Lourdes del Río Solá
José M^º Escribano Ferrer
Luis Estallo Laliena
Carlos Esteban Gracia
Álvaro Fernández Heredero
Rafael Fernández-Samos Gutiérrez
Ángel Galindo García
José Antonio González-Fajardo
Elena Iborra Ortega
José Patricio Linares Palomino
Pascual Lozano-Vilardell
Cristina López Espada
Esau Martínez Ruiz
Óscar Antonio Merino Mairal
Guillermo Moñux Ducaju
Pilar Caridad Morata Barrado
Enrique Puras Mallagray
Vicente Rimbau Alonso
Santiago Riera Batalla
Ramón Riera Vázquez
Alejandro Rodríguez-Morata
Antonio Romera Villegas
Josep María Romero Carro
Enrique San Norberto García
Teresa Solanich Valldaura
Álvaro Torres Blanco
Melina Vega de Céniga