

Angiología

2019

Volumen 71. Número 4. Págs. 123-169

Julio/Agosto

▶ **Editorial**

- 123 Cambio de paradigma
R. Vicente Guillén

▶ **Originales**

- 127 Evaluación de la reperusión tras angiogénesis terapéutica con fotopletismografía en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores
D. Caicedo Valdés, P. Devesa Peleteiro, A. Pazos González, L. Romero Vázquez, M. Martínez Pérez, V. M. Arce Vázquez, J. Devesa Múgica
- 135 Factores perioperatorios pronósticos en cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal
J. Fernández Bravo, A. González García, T. L. Reyero Postigo, P. Lorena Torres Lebruno, A. B. Arribas Díaz, C. Aparicio Martínez

▶ **Artículos especiales**

- 144 Investigación cooperativa en la SEACV. La red de investigación vascular
J. de Haro Miralles
- 154 Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (Informe de situación 20 de junio de 2019)
F. Álvarez Marcos, en nombre de la Junta Directiva de la SEACV

▶ **Casos Clínicos**

- 160 Úlcera atípica en paciente con infecciones pulmonares de repetición: estudio de un caso
A. Bartolomé Sánchez, A. Vélez, J. M. Buisán, S. Freire, M. Á. Torralba
- 164 Disección de la arteria femoral común tras artroplastia total de cadera
M. S. Manzano Grossi, M. A. Ayala Strub, T. de Francisco Torres, R. García Pajares, J. M. Lígero Ramos
- 167 Tronco común de arterias renales como variante anatómica muy poco frecuente: a propósito de un caso de embolismo renal
D. Gómez-Arbeláez, A. I. Rodríguez Montalbán, A. Comanges Yéboles, J. A. González Fajardo

Angiología



© Copyright 2019. SEACV y © ARÁN EDICIONES, S.L.
Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.
Publicación bimensual con 6 números al año

Tarifa suscripción anual (precios válidos solo para España): profesional 171,00 € (IVA incluido) -
Instituciones 432 € (IVA incluido)

Esta publicación se encuentra incluida en IBECS, IME, Embase/Excerpta Medica, Biological Abstract, Scopus, Science Direct y Emerging Sources Citation Index (ESCI)

La revista *Angiología* es una revista open access, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de open access.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 1/19-R-CM.
ISSN (versión papel): 0003-3170. ISSN: (versión electrónica): 1695-2987
Depósito Legal: M-3229-2019

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
e-mail: angiologia@grupoaran.com

ARÁN

www.revistaangiologia.es

Angiología

Director

José Antonio González-Fajardo
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Editor-Jefe

Manuel Miralles Hernández
Hospital Universitario La Fe. Valencia, España

Editores

José Ramón March García
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid, España

Rafael Fernández-Samos Gutiérrez
Complejo Asistencial Universitario de León. León, España

Rosa Moreno Carriles
Hospital Universitario La Princesa. Madrid, España

Pascual Lozano Vilardell
Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca, España

Enrique San Norberto García
Hospital Universitario de Valladolid. Valladolid, España

Vicente Rimbau
Hospital Clinic. Barcelona, España

Secretario de Redacción

Manuel Rodríguez Piñero
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España

Consejo Editorial

Manuel Alonso Pérez
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo, España

Joaquín de Haro Miralles
Hospital Universitario de Getafe. Getafe. Madrid, España

Jorge Cuenca Manteca
Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España

Agustín Arroyo Bielsa
Hospital Nuestra Señora de América. Madrid, España

Elena Iborra Ortega
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona, España

Gaspar Mestres
Hospital Clinic. Barcelona, España

Sergi Bellmunt Montoya
Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona, España

Leopoldo Fernández Alonso
Hospital de Navarra. Pamplona, España

Guillermo Moñux Ducaju
Hospital Universitario San Carlos. Madrid, España

José Ignacio Blanes Mompó
Hospital General de Valencia. Valencia, España

Juan Fontcuberta García
Hospital de la Zarzuela-Sanitas. Madrid, España

José Patricio Linares Palomino
Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España

Estrella Blanco Cañibano
Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara, España

Ángel Galindo García
Hospital Universitario San Carlos. Madrid, España

Secundino Llagostera
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona, España

Albert Clará Velasco
Hospital Universitario del Mar. Barcelona, España

José M.ª Escribano Ferrer
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona, España

José Luis Pérez Burckardt
Hospital Universitario de La Laguna. Tenerife, España

Exdirectores

A. Martorell

M. P. Martorell

M.A. Cairols (2001-2005)

F. Acín (2005-2009)

F. Vaquero (2009-2013)

F. Lozano (2013-2017)



seacv
Sociedad Española de
Angiología y Cirugía Vascul

Fundación de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul

Publicación Oficial de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascul, de sus capítulos, secciones y grupos de trabajo: Flebología y Linfología, Diagnóstico no Invasivo, Cirugía Endovascular, Pie Diabético, Medicina Vascul y de Calidad.
www.seacv.es

Órgano Oficial de las Sociedades Autonómicas/Regionales:

Sociedad de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular de Madrid

Sociedad Andaluza de Angiología y Cirugía Vascul

Sociedad Aragonesa de Angiología y Cirugía Vascul

Sociedad Asturiana de Angiología y Cirugía Vascul y Endovascular

Sociedad Canaria de Angiología y Cirugía Vascul

Sociedad Castellano-Leonesa de Angiología y Cirugía Vascul

Societat Catalana d'Angiologia i Cirurgia Vascul i Endovascular

Sociedad Centro de Angiología y Cirugía Vascul

Sociedade Galega de Anxiologia e Ciruxia Vascul

Sociedad Norte de Angiología y Cirugía Vascul

Sociedad Riojana de Cirugía Vascul

Societat Valenciana d'Angiologia i Cirurgia Vascul

Sociedad Vasco Navarra de Angiología y Cirugía Vascul

Sumario

Vol. 71 Julio-Agosto N.º 4

Editorial

Cambio de paradigma R. Vicente Guillén.....	123
--	-----

Originales

Evaluación de la reperusión tras angiogénesis terapéutica con fotopletismografía en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores D. Caicedo Valdés, P. Devesa Peleteiro, A. Pazos González, L. Romero Vázquez, M. Martínez Pérez, V. M. Arce Vázquez, J. Devesa Múgica	127
Factores perioperatorios pronósticos en cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal J. Fernández Bravo, A. González García, T. L. Reyero Postigo, P. Lorena Torres Lebruno, A. B. Aribas Díaz, C. Aparicio Martínez	135

Artículos especiales

Investigación cooperativa en la SEACV. La red de investigación vascular J. de Haro Miralles.....	144
Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (Informe de situación 20 de junio de 2019) F. Álvarez Marcos, en nombre de la Junta Directiva de la SEACV.....	154

Casos Clínicos

Úlcera atípica en paciente con infecciones pulmonares de repetición: estudio de un caso A. Bartolomé Sánchez, A. Vélez, J. M. Buisán, S. Freire, M. Á. Torralba	160
Diseción de la arteria femoral común tras artroplastia total de cadera M. S. Manzano Grossi, M. A. Ayala Strub, T. de Francisco Torres, R. García Pajares, J. M. Liger Ramos	164
Tronco común de arterias renales como variante anatómica muy poco frecuente: a propósito de un caso de embolismo renal D. Gómez-Arbeláez, A. I. Rodríguez Montalbán, A. Comanges Yéboles, J. A. González Fajardo	167

Summary

Vol. 71 July-August No. 4

Editorial

Paradigm shift R. Vicente Guillén.....	123
---	-----

Originals

Evaluación de la reperfusión tras angiogénesis terapéutica con fotopletismografía en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores D. Caicedo Valdés, P. Devesa Peleteiro, A. Pazos González, L. Romero Vázquez, M. Martínez Pérez, V. M. Arce Vázquez, J. Devesa Múgica	127
Perioperative factors in open surgery of juxtarenal abdominal aortic aneurysm J. Fernández Bravo, A. González García, T. L. Reyero Postigo, P. Lorena Torres Lebruno, A. B. Arribas Díaz, C. Aparicio Martínez.....	135

Special Articles

Cooperative Research in the SEACV. The Vascular Research Network (RIV) J. de Haro Miralles.....	144
Long term mortality signal associated to treatment with paclitaxel-eluting devices in peripheral arterial disease. (status report, June 2019) F. Álvarez Marcos, en nombre de la Junta Directiva de la SEACV.....	154

Case Reports

Atypical ulcer in patient with recurrent pulmonary infections: a case study A. Bartolomé Sánchez, A. Vélez, J. M. Buisán, S. Freire, M. Á. Torralba	160
Common femoral artery injury following total hip replacement M. S. Manzano Grossi, M. A. Ayala Strub, T. de Francisco Torres, R. García Pajares, J. M. Liger Ramos.....	164
Common trunk of renal arteries as a very rare anatomic variant: about a case of renal embolism D. Gómez-Arbeláez, A. I. Rodríguez Montalbán, A. Comanges Yéboles, J. A. González Fajardo	167



Cambio de paradigma

Paradigm shift

En la última década, la complejidad de los procedimientos quirúrgicos en la cirugía vascular se ha incrementado debido a las características clínicas de los pacientes unidas a técnicas quirúrgicas cada vez más sofisticadas y complejas. Los procedimientos quirúrgicos actuales, como la reparación endovascular aórtica (EVAR), la reparación de aneurismas torácicos (TEVAR), la cirugía abierta de aorta, la endarterectomía carotídea con el paciente despierto, etc., precisan de una monitorización, manejo y técnicas de imagen intraoperatorias de gran especificidad que exigen una mayor especialización de todos los profesionales.

La anestesiología ha ido evolucionando y adaptándose a las necesidades de estos cambios quirúrgicos y ha requerido un mayor conocimiento de las técnicas empleadas para poder dar respuestas a las alteraciones de la homeostasis que pueden presentarse, así como para realizar maniobras terapéuticas dirigidas a evitar posibles complicaciones que acarreen repercusiones importantes en la salud de los pacientes vasculares. Todo ello exige una mayor planificación del proceso quirúrgico.

¿POR QUÉ REALIZAR UN CONVENIO ENTRE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR (SEDAR) Y LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR (SEACV)?

Podrían enumerarse varios motivos por los que este convenio es muy favorable, pero destacaremos tres puntos que sobresalen: 1) mejora en la atención y, por tanto, en los resultados de pacientes sometidos a procedimientos vasculares; 2) mayor grado de trabajo en equipo multidisciplinar, y 3) proyección futura de investigación y producción científica multicéntrica derivada de esta colaboración multidisciplinar.

Un paso de este convenio es el fomento de la docencia tanto para residentes como para la formación continua de los ya especialistas. La realización de cursos, congresos y jornadas científicas fomenta el intercambio de información y experiencia a través del diálogo, lo que permite profundizar en los aspectos éticos y científicos. Es deseable poder reunirnos de forma periódica para debatir y consensuar protocolos, establecer guías de buenas prácticas clínicas y recomendaciones necesarias para llevar a cabo los procedimientos médico-quirúrgicos de las patologías vasculares.

El convenio facilita el trabajo en común, normaliza esta colaboración y detecta aquellas áreas de mejora en las que resulta necesario trabajar.

La evolución de la medicina, basada en el avance científico y en el tecnológico, hace aflorar nuevas evidencias que deben ser aplicadas en el tratamiento de nuestros pacientes, lo que lleva a que la relación entre ambas especialidades sea cada vez más estrecha, con áreas de colaboración y convergencia.

La elaboración de guías de buena práctica clínica, basadas en la evidencia científica, nos permitirá profundizar en temas de interés común, como la optimización de pruebas y cuidados preoperatorios, programas de alta precoz, criterios de ingreso en UCI quirúrgica, indicaciones de mejoras del tratamiento del paciente quirúrgico, analgesia multimodal, etc., lo que permite disminuir la variabilidad terapéutica y hacer más homogénea la asistencia, disminuyendo la subjetividad en la toma de decisiones.

Los pacientes, cada vez más pluripatológicos, requieren de unos cuidados que no solo se circunscriben a los periodos del intraoperatorio y del posoperatorio.

Necesitamos instaurar tratamientos preventivos de complicaciones desde el preoperatorio. Los programas llamados ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) han supuesto en diferentes cirugías un avance muy importante. Estos protocolos, multimodales y con programas basados en la evidencia, incluyen optimización preoperatoria del estado de los pacientes (la denominada prehabilitación), adecuada selección de la técnica quirúrgica y cuidados posoperatorios (1,2). Ha podido comprobarse que estos programas reducen las complicaciones y las estancias en nuestra unidades de críticos, así como la estancia hospitalaria, lo que conlleva una mejoría en los resultados y en la satisfacción de los pacientes (3).

Los anestesiólogos y cirujanos vasculares tenemos una responsabilidad directa sobre todo el perioperatorio. Nos corresponde poder distinguir a los pacientes de alto riesgo que requieren cuidados especiales e iniciar desde el preoperatorio todas las medidas necesarias dirigidas a disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Este proceder significa un cambio en muchos hospitales. En la mayoría de los centros las visitas preoperatorias se realizan de forma rutinaria y sin contar con una prehabilitación multimodal adecuada. Es hora de modificar aptitudes y adaptarnos a las nuevas evidencias.

La colaboración multidisciplinar es esencial y deberemos recurrir a diferentes especialistas para que el paciente esté perfectamente valorado y controlado según su estado de fragilidad. Nosotros, como especialistas, deberemos estar atentos en las visitas preoperatorias y crear sistemas de alertas con diferentes metodologías para identificar el riesgo quirúrgico y tomar las medidas oportunas para que se minimicen los efectos negativos a los que los pacientes pueden ser sometidos. Nosotros seremos los responsables de modificar nuestras prácticas hasta ahora realizadas, empleando procedimientos de adaptación y consulta con otros especialistas para realizar una evaluación multidisciplinar si así se requiere. Es de gran importancia establecer protocolos validados y consensuados entre ambas especialidades que nos permitan tener un control general del paciente y poder tener así la oportunidad de unos mayores y mejores resultados.

En el periodo intraoperatorio, también, el trabajo en común al que aludimos frecuentemente tiene un gran interés. La complejidad de estas cirugías hace que todos los profesionales que intervenimos en el acto quirúrgico deberemos estar compenetrados y consensuemos los pasos y decisiones que van a adoptarse. Sabemos que

las complicaciones a que nos abocan estas cirugías pueden ser graves y que se requiere tomar medidas rápidas y acertadas para controlar situaciones extremas. Nada sería positivo si entre los responsables de la vida del paciente no trabajáramos en una misma dirección coordinada y de forma eficaz.

Las monitorizaciones empleadas en anestesia han requerido una mayor formación de estas patologías vasculares. Los pacientes pluripatológicos conllevan problemas cardíacos, respiratorios y neurológicos cuyo control más exhaustivo ha llevado a una mayor y más completa utilización de monitores de alta precisión. Esto nos permite determinar con rapidez las alteraciones que se presentan, así como tomar medidas para prevenirlas. Con toda esta información, los cirujanos podrán tomar medidas con anterioridad a la presentación de complicaciones severas e incluso tendrían la posibilidad de corregir determinadas maniobras. Las implicaciones intraoperatorias –cada vez mayores– de otros especialistas –como los de neurofisiología– también son de gran importancia. Las complicaciones neurológicas, tan temidas en la cirugía vascular, pueden evitarse con exploraciones neurológicas que deberían instaurarse en todos los quirófanos que realizan cirugía vascular de alto riesgo.

De igual modo, y a pesar de los avances en anestesia y cirugía, la rotura de un aneurisma es una complicación temida, ya que conlleva una elevada mortalidad. Cada vez más, existe un interés en la organización del “código aneurisma roto”, en el que una correcta organización y rapidez de acción permite obtener una gran eficacia en los resultados. Al igual que en otros códigos ya establecidos en la práctica clínica, como el “código ictus”, en el caso del aneurisma roto, el tiempo es vida y la eficiente colaboración es fundamental. Debemos trabajar conjuntamente para poner en marcha protocolos de actuación consensuados de todos los profesionales sanitarios implicados en este proceso.

Como vemos, trabajo en común, protocolizado y coordinado sigue siendo la meta a seguir.

En el periodo posoperatorio las complicaciones dependen del tipo de patología, del procedimiento quirúrgico y del grado de urgencia, entre otras causas. Nosotros los anestesiólogos nos encontramos con pacientes en nuestras unidades que pueden presentar alteraciones hemodinámicas, pulmonares, renales, neurológicas, hematólogicas, gastrointestinales, etc. (4), y todo ello debe ser compartido con el equipo quirúrgico para que tomemos decisiones conjuntas que permitan orientar su manejo. Establecer de forma consensuada las principales indicaciones de tratamiento en nuestras unidades de críticos debe ser una línea de trabajo entre ambas sociedades.

Por lo tanto, las nuevas guías clínicas y recomendaciones permitirán a nuestras dos sociedades científicas seguir avanzando en este trabajo común. El objetivo es establecer estándares y una validación de criterios que nos permita la identificación y selección adecuada de los cuidados de los pacientes, así como reforzar la seguridad y eficacia de los procedimientos.

También este convenio debe acercarnos a un futuro prometedor. Los trabajos multicéntricos y de investigación deben ser un objetivo. Nuestra estrecha colaboración facilitaría la realización de diferentes estudios con mayor satisfacción entre los profesionales que nos dedicamos a esta área. Debemos mantener líneas de trabajo abiertas.

Con el convenio firmado entre nuestras dos sociedades en Zaragoza el 15 de mayo 2019, pretendemos avanzar por este camino, ya que nos posibilita una mejor y mayor colaboración, formación, integración y unificación de criterios.

Nuestro compromiso es trabajar para mejorar los puntos de convergencias y ampliar las áreas de trabajo entre nuestras especialidades y, así, generar el mayor beneficio posible a nuestros pacientes.

Además, y teniendo en cuenta que la angiología y la cirugía vascular se reconoce como especialidad independiente de la cirugía cardíaca, la Sedar ha decidido que nuestra sección, denominada hasta ahora Sección de Anestesia en Cirugía Cardiovascular y Torácica, modifique su denominación y pasar a llamarse Sección de Anestesia Cardíaca, Vascular y Torácica.

Con este convenio tenemos una oportunidad para avanzar de forma conjunta. Aprovechemos nuestro tiempo para tener capacidad de hacer las cosas de forma diferente.

Rosario Vicente Guillén

Vicepresidenta de la sección de Anestesia Cardíaca, Vascular y Torácica. SEDAR. Equipo de trabajo de la Sección de Anestesia Cardíaca, Vascular y Torácica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engelman DT, Ben Ali W, Williams JB. Guidelines for Perioperative Care in Cardiac Surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations. *JAMA Surg* 2019. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1153
2. Stojanovic MD, Markovic DZ, Vukovic AZ. Enhanced Recovery after Vascular Surgery. *Front Med (Lausanne)* 2018;5:2.
3. Williams JB, McConnell G, Allender JE. One-year results from the first US-based enhanced recovery after cardiac surgery (ERAS Cardiac) program. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;8. pii:S0022-5223(18)33225-2.
4. Daye D, Walker TG. Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2018;8 (Suppl. 1):S138-S56. DOI: 10.21037/cdt.2017.09.17



Original

Evaluación de la reperusión tras angiogénesis terapéutica con fotopleletismografía en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores

Evaluation of the reperfusion after angiogenic therapy with photoplethysmography in a murine model of limb ischemia

Diego Caicedo Valdés¹, Pablo Devesa Peleteiro², Amalia Pazos González¹, Laura Romero Vázquez¹, Manuel Martínez Pérez¹, Víctor M. Arce Vázquez³, Jesús Devesa Múgica⁴

¹Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. ²Departamento de Investigación y Desarrollo. Centro Médico Foltra. Teo, A Coruña. ³Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Centro de Investigación Molecular y Enfermedades Crónicas de la Universidad de Santiago (CIMUS). Santiago de Compostela. ⁴Centro Médico Foltra. Teo, A Coruña

Resumen

Introducción: a pesar del extendido uso de la fotopleletismografía (PPG) en clínica como test diagnóstico no invasivo de la isquemia, su utilización en experimentación animal es escasa.

Objetivo: evaluar el valor de la PPG en el seguimiento de la reperusión angiogénica en un modelo murino de isquemia periférica.

Material y métodos: en ratas macho Sprague Dawley se excluyeron los sectores arteriales iliaco y femoral de la pata trasera izquierda. Como control se utilizó la pata contralateral. Los animales se dividieron en tres grupos: GH (n = 8), placebo (n = 6) y sham (n = 2). La perfusión fue evaluada mediante escalas clínica y funcional y por PPG. Toda recuperación de la onda de PPG mayor del 5% fue considerada significativa. Se diseñaron controles basales, a los 10, 20 y 30 días. Se calculó el cociente de pulsatilidad pata/pata (rpp), así como los cambios morfológicos de la onda de pulso. La relación entre variables cualitativas fue evaluada por test Chi-cuadrado y la de las variables cuantitativas, mediante t de Student.

Resultados: los valores basales de rpp entre patas mostraron gran variabilidad, pero con una correlación significativa positiva: 0,9 (0,74-0,97, IC 95%, p < 0,001). La media de incremento de rpp a 30 días fue mayor en el grupo GH: 0,3 (0-1,1), p = 0,097 frente a 0,03 (0-0,2), p = 0,81. El 62,5% de animales GH presentó una recuperación significativa de la onda frente al 20% en el grupo placebo (recuperación media de la onda: 45% frente a 15,8% [p = 0,086], GH y placebo, respectivamente).

Conclusiones: la fotopleletismografía ha mostrado una sensibilidad adecuada para detectar pequeños cambios de perfusión en el modelo de isquemia propuesto y tras la administración de GH. Dicha prueba podría ser de utilidad como complemento en el seguimiento de la reperusión angiogénica tras isquemia en el modelo de tipo murino.

Palabras clave:

Fotopleletismografía (PPG). Experimentación animal. Modelo murino de isquemia. Hormona de crecimiento. Angiogénesis.

Key words:

Photoplethysmography (PPG). Animal experimentation. Murine model of ischemia. Growth hormone. Angiogenesis.

Abstract

Introduction: despite the widespread use of photoplethysmography (PPG) in clinical practice as a non-invasive diagnostic test for ischemia, it has been little used in animal experimentation.

Objective: to evaluate PPG for the follow-up of angiogenic reperfusion after growth hormone (GH) therapy in a murine model of limb ischemia.

Recibido: 30/11/2018 • Aceptado: 09/06/2019

Caicedo Valdés D, Devesa Peleteiro P, Pazos González A, Romero Vázquez L, Martínez Pérez M, Arce Vázquez VM, Devesa Múgica J. Evaluación de la reperusión tras angiogénesis terapéutica con fotopleletismografía en un modelo murino de isquemia de miembros inferiores. *Angiología* 2019;71(4):127-134.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00006>

Correspondencia:

Diego Caicedo Valdés. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Rúa de la Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela
e-mail: diego.caicedo.valdes@sergas.es

Material and methods: in male Sprague Dawley rats, the iliac and femoral arterial sectors of the left hind limb were excluded. As a control, the contralateral limb was used. The rats were divided into three groups: GH (n = 8), placebo (n = 6) and sham (n = 2). Besides PPG, the perfusion was evaluated by clinical and functional scores. Any recovery of the PPG wave greater than 5% was considered as significant. Controls at baseline, 10, 20 and 30 days were planned. The paw/paw pulsatility ratio (rpp) was calculated, as well as the morphological changes of the pulse wave. The relationship between qualitative variables was evaluated by Chi-square test, and that of quantitative variables by Student's t-test.

Results: the baseline values of rpp between limbs showed great variability, but with a significant positive correlation: 0.9 (0.74-0.97, 95% CI, $p < 0.001$). The mean increase in rpp at 30 days was higher in the GH group: 0.3 (0-1.1), $p = 0.097$ vs. 0.03 (0-0.2), $p = 0.81$. Among GH animals, 62.5% presented a significant recovery of the wave as compared to 20% in placebo group (average recovery of the wave: 45% vs. 15.8% [$p = 0.086$], GH and placebo, respectively).

Conclusions: photoplethysmography has shown a suitable sensitivity to detect small changes of perfusion in the proposed ischemic model and after GH administration. The aforementioned test could be useful as a supplementary tool during the identification of the angiogenic reperfusion process after ischemia in a murine model.

INTRODUCCIÓN

La fotoplethysmografía (PPG) por reflexión es un test diagnóstico no invasivo para detectar procesos isquémicos muy utilizado en la actualidad para la valoración del estado microcirculatorio, medida indirecta del estado macrocirculatorio. La cantidad de luz infrarroja reflejada por los tejidos está directamente relacionada con la cantidad de sangre en el área localizada justo debajo del sensor. Los nuevos sensores de PPG, junto con algoritmos matemáticos, permiten una mayor sensibilidad disminuyendo las posibles interferencias que tradicionalmente han limitado su uso. Además, es un test excelente para hacer determinaciones seriadas. La sencillez de su realización y su fácil interpretación le atribuyen un gran valor para la práctica clínica. Sus principales limitaciones son su gran sensibilidad al movimiento del sujeto, por lo que requiere sujetos en reposo, y su gran dependencia de la temperatura ambiental, entre otros. Sin embargo, dicho test ha sido escasamente utilizado en experimentación animal, relegado por pruebas con mayor sensibilidad y visibilidad como la flujometría por láser doppler asociada a imagen o la tomografía de emisión de positrones-tomografía axial computarizada (PET-TAC). Así, su utilización para la valoración y el seguimiento de la reperfusion en terapias angiogénicas en modelos murinos de isquemia de extremidades inferiores todavía no ha sido convenientemente contrastada.

La trascendencia del modelo de isquemia elegido en los resultados ha sido previamente estudiada con detalle (1). En este sentido, el modelo doble de isquemia periférica es el más recomendado para el estudio de la angiogénesis. La ligadura de la arteria

epigástrica superficial caudal del animal añadida a este modelo (modelo triple) afecta más aún a la gravedad de la isquemia generada, provocando que la reperfusion se produzca mediante vasos colaterales más profundos e intramusculares en su mayoría, lo que enlentece el proceso regenerador.

Por otro lado, como factor angiogénico para este estudio se ha elegido la hormona de crecimiento (GH), que recientemente ha sido descrita como una prohormona capaz de inducir angiogénesis tanto en modelos experimentales como clínicos de isquemia (2-5).

Este artículo es novedoso porque aporta el valor de la PPG como método indirecto de valoración de la reperfusion tras angiogénesis terapéutica en un modelo murino de isquemia periférica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley con un peso de entre 350 y 400 gramos, estabuladas y manejadas de acuerdo a las normas de experimentación animal del centro donde se realizaba el estudio y del Comité de Experimentación Animal (CEEA) de Galicia, en concordancia con las guías del European Community Council.

Cirugía

Mediante sedación profunda con mezcla 50-50 de gas isoflurano y oxígeno (inducción: 3%, mante-

nimiento: 1,5-2%), bajo visión microscópica se procedió a incisión inguinal en la pata trasera izquierda y laparotomía media, disección y control del origen de arteria iliaca común, así como de arteria femoral hasta la bifurcación safeno-poplítea. Dicho sector fue excluido mediante ligadura quirúrgica con seda de 7/0 y electrocoagulación de arterias colaterales. En función de si hubo o no ligadura de la arteria epigástrica superficial caudal, los animales fueron divididos en dos subgrupos. Finalmente, se resecó todo el sector excluido. Toda la cirugía fue llevada a cabo en un solo tiempo, preservando los sectores venoso y nervioso.

Grupos experimentales

Se establecieron tres grupos de animales:

- *Grupo GH*, con administración de hormona de crecimiento tras la cirugía (n = 8), en una sola dosis al día, durante 30 días.
- *Grupo placebo*, con administración de suero fisiológico con el mismo protocolo que para el grupo anterior (n = 6).
- *Grupo sham*: en este grupo de animales las incisiones fueron realizadas de la misma forma, pero sin llegar a realizar ligadura arterial ni recibir ningún tratamiento (n = 2). El objetivo de este grupo es observar la influencia de la cirugía en sí misma y el comportamiento del animal sometido al mismo estrés pero sin isquemia.

Tratamientos

Se utilizó hormona de crecimiento recombinante: Genotonorm miniquick 0,4 mg, Pfizer®, en un volumen total de 0,04 ml de una dilución 1/10 de dicho fármaco (dosis total 15 µg). La administración se hizo por vía s.c. a las 9:00 h para hacerla coincidir con el pico fisiológico del animal, que es el inverso al del ser humano. El suero salino se administró al mismo volumen.

Como analgésico se utilizó buprenorfina (0,03-0,05 mg/kg/24 h, im).

Seguimiento

Se realizaron controles hemodinámicos y clínicos con el siguiente protocolo: basal previo (T0-pre) y posterior a la cirugía (T0-pos) y a los 10 (T10), 20 (T20) y 30 (T30) días.

Fotopletismografía (PPG)

Se realizó bajo sedación leve del animal (isofluorano a 1,5%), en una sala a temperatura constante (24-25 °C) y utilizando la sonda PG-21 con velcro strap para doppler portátil Hadeco (Smartdop, ES-100V3 Bidop, y software V-link, Quermed, SA). Los animales se tapaban durante las sesiones de valoración hemodinámica para evitar las pérdidas de calor. Se procedió al análisis cualitativo, mediante registro grabado de la onda de pulso, y cuantitativo, mediante el cálculo del cociente de pulsatilidad entre la pata isquémica y la pata contralateral o relación pata-pata (rpp).

Se analizaron los cambios de la onda tras el proceso isquémico y su teórica recuperación durante el tratamiento mediante el siguiente esquema:

- PPG con trazo normal: aquel obtenido de la pata contralateral del mismo animal.
- Ausencia de recuperación: curva completamente plana o recuperación menor del 5% del rpp o de la altura de la onda respecto a la del tiempo T0-pos.
- Recuperación leve: curva PPG con recuperación entre el 5 y el 30%.
- Recuperación moderada: recuperación entre el 31 y el 60%.
- Recuperación importante: mayor del 60%.

Se identificaron y corrigieron los casos de sobreestimación tras cálculo automático de pulsatilidad de la onda. Para ello se revisaron todas las ondas y se recalcularon los rpp erróneos.

Escalas de valoración clínica y funcional

Para el seguimiento clínico y funcional de la pata isquémica del animal se usaron escalas similares

a las previamente publicadas (6,7). El daño clínico de los tejidos fue evaluado como sigue: 1 = coloración normal de la pata; 2 = coloración normal con lesiones de decúbito en cara plantar y/o palidez; 3 = cianosis; 4 = necrosis parcial o de garras; 5 = necrosis completa con autoamputación de la pata. Para facilitar el estudio estadístico, se hicieron dos grandes grupos: daño clínico menos severo (agrupando las escalas del 1 al 4) y daño clínico severo (representado por la escala 5).

Por otro lado, el daño funcional de la pata isquémica se evaluó de la siguiente forma: 0 = función normal al deambular o con flexión plantar de las garras al suspender al animal por la cola; 1 = ausencia de flexión plantar en las garras, aunque persistencia en pata; 2 = pérdida de la flexión plantar, pero sin arrastrar pata al caminar; 3 = arrastra la pata al caminar con retracción de la misma en forma de puño (lesión nerviosa completa). Dicha escala también se agrupó en: daño funcional no severo (escalas 0 al 2) y daño funcional severo (escala 3).

Dichas escalas fueron determinadas con el mismo protocolo de seguimiento que para la PPG, tomando siempre fotografías.

Estudio estadístico

Para conocer la normalidad de las variables se realizó el test de Shapiro-Wilk. Para la comparación de las variables categóricas se escogió el test de Chi-cuadrado (X^2) con corrección de Fisher, mientras que para las variables continuas se usó la t de Student para dos muestras independientes o apareadas, según el caso. Para establecer el grado de correlación se usó el test de Pearson.

El cálculo estadístico se llevó a cabo usando los paquetes estadísticos R (versión 3.5.1) y Epidat 4.2.

RESULTADOS

Se analizó la capacidad de la onda de pulso PPG para detectar diferencias de reperforación angiogénica mediante dos modelos de isquemia animal diferentes en ocho ratas piloto sin tratamiento alguno. Se comparó un modelo de isquemia doble (exclusión ilio-femoral), frente a un modelo de isquemia simple (exclusión fémoro-safeno-poplítea) (Fig. 1).

La PPG fue capaz de detectar diferencias a los 30 días entre ambos modelos de isquemia en todos los animales (Fig. 2).

Se observó la existencia de variabilidad de pulsatilidad y morfología de la onda PPG pata-pata pre-isquemia. Para analizar dicha variabilidad se utilizó un gráfico de dispersión, observando la agrupación de los valores de la onda de pulso (Fig. 3). Se estudió el grado de correlación entre dichos valores en los

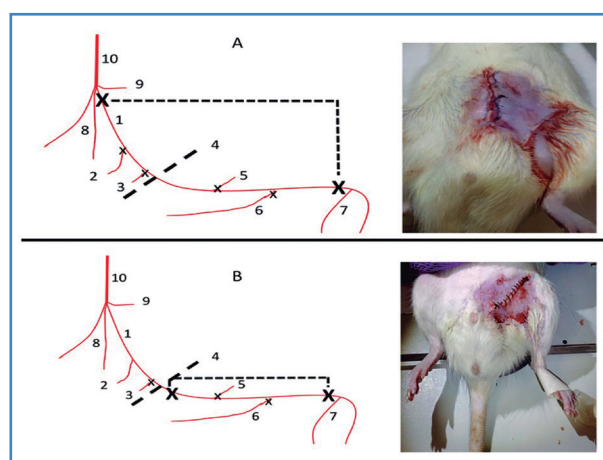


Figura 1. Esquema quirúrgico. A. Modelo de isquemia doble. B. Modelo de isquemia simple. La línea discontinua larga representa el sector arterial extirpado. 1: a. iliaca común; 2: a. iliaca interna; 3: tronco epigástrico-pudendo; 4: ligamento inguinal; 5: a. circunfleja femoral lateral; 6: a. epigástrica superficial caudal; 7: aa. poplíteas y safenas; 8: a. caudal medial; 9: a. lumbar; 10: aorta.

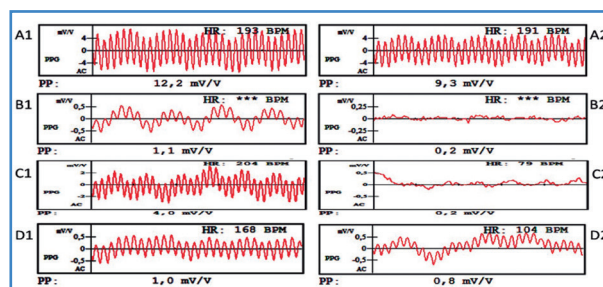


Figura 2. A. Patrón de ondas PPG normales y simétricas en ambas patas traseras de la rata previo a la isquemia (A1: pata derecha, A2: pata izquierda). B. Patrón normal en la pata derecha sin isquemia (B1) y patrón completamente plano en la pata izquierda justo después de inducir la isquemia (B2). C. Patrón de recuperación a los 30 días de la onda PPG en el modelo doble de isquemia (C2). Obsérvese la casi nula recuperación respecto al patrón de control en la pata contralateral (C1). D. Patrón de recuperación a los 30 días en un modelo simple de isquemia (D2). Obsérvese la buena recuperación de la onda (D2) respecto al patrón de control en la pata contralateral (D1). PP: pulsatilidad; HR: frecuencia cardiaca; PPG: fotopletiografía; BPM: latidos por minuto; mv/v: milivoltios/voltio.

14 animales a estudio, así como en el grupo sham. Se aplicó el test de correlación de Pearson de valores basales de pulsatilidad, mostrando una correlación significativa positiva de 0,9 (0,74-0,97, IC 95%, $p < 0,001$).

Se detectaron varios patrones normales de la onda PPG, obtenidos de la pata contralateral sana durante el seguimiento (Fig. 4). Mientras los patrones A y B se asociaron a altas frecuencias cardiacas (generalmente mayores de 150 lpm), los patrones B y C típicamente estuvieron asociados a frecuencias cardiacas más bajas.

Al final del tratamiento (T30), el 62,5% de las ratas tratadas con GH experimentaron una recuperación significativa de la perfusión medida por PPG, frente a un 20% en el grupo placebo ($p = 0,086$). Además, también existieron diferencias en el grado de recuperación, ya que mientras en el grupo GH el porcentaje medio de recuperación de la onda fue de un 45%, en el grupo placebo fue de tan solo un 15,8%.

Se compararon los valores de rpp basales poscirugía (T0-pos) y finales (T30) para cada uno de los grupos. Así, mientras que la recuperación media del rpp en los animales GH fue de 0,30 mv/v (0-1,1, $p = 0,097$), en el grupo placebo fue de 0,03 mv/v (0-0,2, $p = 0,81$). La evolución durante el periodo de tratamiento se muestra en la figura 5.

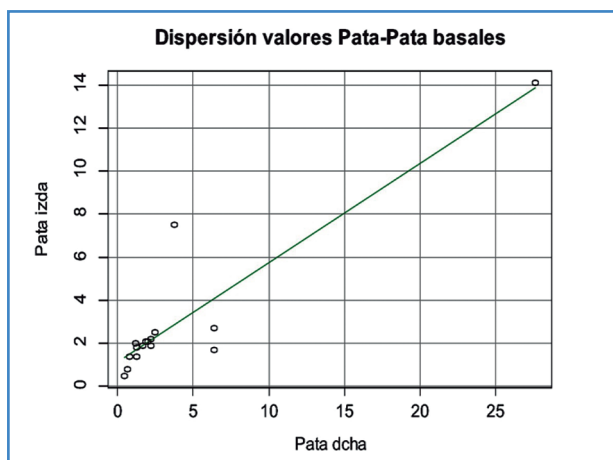


Figura 3. Gráfico de dispersión que muestra la distribución de los valores de pulsatilidad basales entre patas. Obsérvese la existencia de valores atípicos (outliers), pero con una buena agrupación en torno a la línea media.

Las escalas clínica y funcional de valoración del daño isquémico también mostraron una mayor tendencia a una respuesta positiva en el grupo GH. Desde el punto de vista de la escala clínica, el 87,5% de los animales con GH se quedaron en escalas del 1 al 4, frente a un 66,6% en el grupo placebo. Por otro lado, mientras que en el grupo GH el 12,5% padeció una afectación grave de la perfusión (grado 5), en el grupo placebo ello ocurrió en el 33,3% de los animales ($p = 0,35$) (Fig. 6).

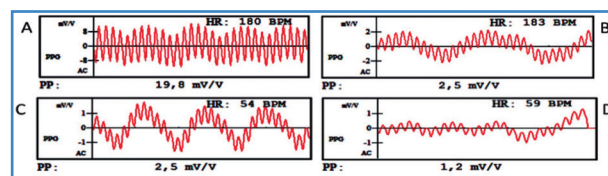


Figura 4. A-D. Patrones normales de ondas PPG. Obsérvese la menor frecuencia cardíaca (HR) en los patrones B y C frente a los A y B.

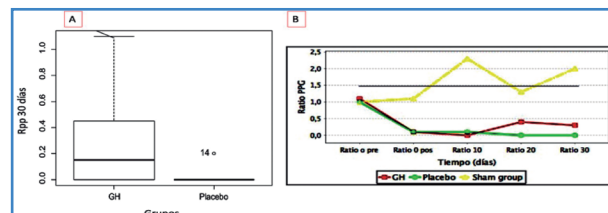


Figura 5. A. Diagrama de cajas que muestra el rpp medio alcanzado al final del tratamiento entre los grupos tratados. B. Evolución gráfica durante el periodo de 30 días de los distintos grupos. La línea azul representa la media del rpp medio del grupo sham.

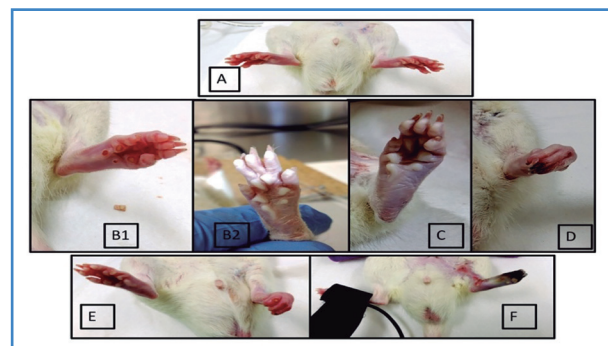


Figura 6. Imágenes fotográficas de los animales durante el seguimiento clínico. A. Patas normales (simetría). B-D. Diferentes estados clínicos de isquemia (estadios 2, 3, 4, respectivamente). E. Daño funcional severo con lesión nerviosa completa (escala 3). F. Daño clínico severo con necrosis completa y autoamputación (escala 5).

Según la escala funcional, el 71,4% de los animales que recibieron GH tuvieron un daño menos severo (escala 0-2), frente a un 25% de los que recibieron placebo, mientras que el daño funcional grave tan solo apareció en el 28,8% de los tratados con GH, y en el 75% de los tratados con placebo ($p = 0,24$) (Fig. 6).

DISCUSIÓN

Los modelos de isquemia animal mediante ligadura con o sin resección arterial usados frecuentemente en los artículos sobre angiogénesis, aunque fuertemente criticados por no imitar el modelo aterosclerótico crónico, siguen siendo utilizados por su facilidad y bajo coste.

En nuestro caso, tras analizar diversos modelos de isquemia publicados (8-10), y teniendo en cuenta la revisión crítica sobre dichos modelos experimentales efectuada por Shireman (11) y la escuela de Leiden, decidimos escoger el modelo de isquemia doble recomendado por estos últimos autores (1), ya que es el único modelo en el que la recuperación fisiológica al mes de la isquemia es lo suficientemente baja (54%, frente al 100% entre siete y 28 días de los modelos simples), como para no sesgar los resultados (1,11,12).

De igual forma, esperar 10-14 días tras la isquemia para convertir el modelo de isquemia aguda en crónica fue descartado de entrada debido a la rápida recuperación fisiológica del animal, casi máxima entre los siete y los 14 días, alcanzando una fase *plateau* el día 21 (10). Por ello, comenzamos el tratamiento el mismo día de la isquemia (1).

Como se ve en la figura 4B, las curvas se amortiguan drásticamente tras la cirugía, comenzando a mejorar a partir del día 10 de isquemia en el grupo GH frente al placebo, momento en el que la molécula angiogénica parece incrementar la angiogénesis fisiológica respecto a aplicar un placebo. Se debe señalar que el grupo GH recibió un modelo de isquemia más agresivo (modelo triple o con ligadura añadida de la arteria epigástrica superficial caudal) con más frecuencia que el grupo placebo: 7 vs. 3 animales. Esto significa que el grupo GH fue tratado en condiciones de isquemia más severas. Esto se explica porque el estudio que presentamos está actualmente en marcha y el azar ha motivado esta situación. Aunque este hecho podría

invalidar parcialmente los resultados por no ser los grupos homogéneos, refuerza la tendencia observada de mejoría angiogénica que la GH induce.

En la revisión bibliográfica realizada no hemos encontrado artículos recientes que valoren el valor de la PPG a en estas circunstancias, sin embargo, su validez ha sido previamente contrastada con la flujometría por láser doppler (13).

A pesar de las limitaciones comentadas con anterioridad, y dado que el animal se encuentra inmóvil por la sedación, el control de la temperatura de la sala es suficiente para alcanzar conclusiones fiables.

A diferencia de la onda de PPG en la práctica clínica, en el animal, debido a su alta frecuencia cardiaca en reposo, no se observa el dicrotismo con claridad, aunque se pueden apreciar el resto de características: presencia o no de la onda, simetría, altura o pulsatilidad. No obstante, el resultado de pulsatilidad no debe ser considerado como una medida objetiva de la cantidad de flujo, sino más bien como una medida relativa y sin unidades del estado de perfusión cutánea. En el animal, la morfología típica de la onda de PPG es en v invertida.

Deben ser vigilados, sin embargo, y corregidos los posibles errores de sobreestimación automática de pulsatilidad, típicos con frecuencias cardiacas lentas del animal y en la reperfusión, como puede adivinarse en la figura 3C, en la que el patrón oscilante de la misma hace calcular de forma errónea la pulsatilidad en 2,5 mv/v, cuando en realidad la onda es de 1 mv/v. En nuestra serie encontramos tan solo dos errores, por lo que es un fenómeno poco frecuente. El utilizar la pata contralateral como testigo de normalidad para la comparación es fundamental, debido a la gran variabilidad, tanto de pulsatilidad como de patrones normales de la onda. No obstante, no se debe obviar la posibilidad del efecto que puede tener la isquemia de la pata afecta en la pata normal por mecanismos no bien conocidos como el reflejo veno-arteriolar (14).

Aunque se aconseja realizar las pruebas hemodinámicas con vasodilatación máxima tras ejercicio del animal (15,16), esta opción quedó descartada desde el inicio tras comprobar que había una gran influencia del comportamiento del animal así como de la cirugía en sí misma en el test *treadmill*, motivando que unos animales corrieran y otros no. En estas circunstancias debe señalarse que la realización

de la PPG en reposo podría pasar por alto la influencia sobre la perfusión del tono adrenérgico cuando se toman determinaciones seriadas (16).

Por tanto, todas las pruebas que miden flujo microcirculatorio deben ser interpretadas en conjunción con otros datos, y no de forma aislada.

CONCLUSIONES

La fotopletismografía ha sido escasamente utilizada para ver reperfusión tras angiogénesis en experimentación animal. En el modelo de isquemia utilizado, dicha prueba puede ofrecer un buen balance entre coste y rendimiento para las determinaciones seriadas del proceso isquémico. Se necesita un estudio de mayor tamaño para corroborar estos datos mediante pruebas más específicas.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Este experimento fue aprobado por el Comité de Ética en Experimentación Animal (CEEA) de Galicia, con número de proyecto ES150780275701, así como por la Xunta de Galicia, adhiriéndose a las directrices del ARRIVE, y se realizó de acuerdo con el Acta de 1986 del Reino Unido sobre Animales (Procedimientos Científicos) y las recomendaciones relacionadas de la Directiva UE 2010/63/UE para experimentos con animales, y la guía sobre el cuidado y utilización de los animales de laboratorio del National Institute of Health (NIH Publications No. 8023, revised 1978).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los autores declaran haber contribuido al artículo como sigue:

- Concepción y diseño del estudio: Diego Caicedo, Pablo Devesa y Jesús Devesa.
- Adquisición, análisis e interpretación de los datos: Diego Caicedo, Pablo Devesa, Amalia Pazos y Laura Romero.
- Borrador del artículo y revisión crítica del contenido intelectual: Diego Caicedo, Jesús Devesa, Manuel Martínez y Víctor M. Arce.

Todos los autores han aprobado la versión definitiva que se presenta.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vasculare (beca de investigación).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hellingman AA, Bastiaansen AJNM, De Vries MR, et al. Variations in surgical procedures for hind limb ischaemia mouse models result in differences in collateral formation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(6):796-803. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.07.009
2. Clapp C, Thebault S, Jeziorski MC, et al. Peptide hormone regulation of angiogenesis. *Physiol Rev* 2009;89(4):1177-215. DOI: 10.1152/physrev.00024.2009
3. Caicedo D, Díaz O, Devesa P, et al. Growth hormone (GH) and cardiovascular system. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):290. DOI: 10.3390/ijms19010290
4. Dobrucki LW, Tsutsumi Y, Kalinowski L, et al. Analysis of angiogenesis induced by local IGF-1 expression after myocardial infarction using microSPECT-CT imaging. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48(6):1071-9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.10.008
5. Caicedo D, Devesa P, Arce VM, et al. Chronic limb-threatening ischemia could benefit from growth hormone therapy for wound healing and limb salvage. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2018;12(2):53-72. DOI: 10.1177/1753944717745494
6. Lejay A, Choquet P, Thaveau F, et al. A new murine model of sustainable and durable chronic critical limb ischemia fairly mimicking human pathology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(2):205-12. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.12.010
7. Stabile E, Susan Burnett M, Watkins C, et al. Impaired arteriogenic response to acute hindlimb ischemia in CD4-knockout mice. *Circulation* 2003;108(2):205-10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079225.50817.71
8. Couffinhal T, Silver M, Zheng LP, et al. Mouse model of angiogenesis. *Am J Pathol* 1998;152(6):1667-79.
9. Layman H, Sacasa M, Murphy AE, et al. Co-delivery of FGF-2 and G-CSF from gelatin-based hydrogels as angiogenic therapy in a murine critical limb ischemic model. *Acta Biomater* 2009;5(1):230-9. DOI: 10.1016/j.actbio.2008.07.024
10. Sachdev U, Cui X, Tzeng E. HMGB1 and TLR4 mediate skeletal muscle recovery in a murine model of hindlimb ischemia. *J Vasc Surg* 2013;58(2):460-9. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.11.071

11. Shireman PK, Quinones MP. Differential necrosis despite similar perfusion in mouse strains after ischemia. *J Surg Res* 2005;129(2):242-50. DOI: 10.1016/j.jss.2005.06.013
12. Orbay H, Zhang Y, Hong H, et al. Positron emission tomography imaging of angiogenesis in a murine hindlimb ischemia model with ⁶⁴Cu-labeled TRC105. *Mol Pharm* 2013;10(7):2749-56. DOI: 10.1021/mp400191w
13. Widmer LW, Vikatmaa P, Aho P, et al. Reliability and repeatability of toe pressures measured with laser Doppler and portable and stationary photoplethysmography devices. *Ann Vasc Surg* 2012;26(3):404-10. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.10.011
14. Silva H, Ferreira HA, Da Silva HP, et al. The venoarteriolar reflex significantly reduces contralateral perfusion as part of the lower limb circulatory homeostasis in vivo. *Front Physiol* 2018;9:1123. DOI: 10.3389/fphys.2018.01123
15. Hoefer IE, Van Royen N, Jost MM. Experimental models of arteriogenesis: Differences and implications. *Lab Anim (NY)* 2006;35(2):36-44. DOI: 10.1038/labon0206-36
16. Bondke A, Hillmeister P, Buschmann IR. Exact assessment of perfusion and collateral vessel proliferation in small animal models. *Circ Res* 2007;100(8). DOI: 10.1161/01.RES.0000266608.88805.8b



Original

Factores perioperatorios pronósticos en cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal

Perioperative factors in open surgery of juxtarenal abdominal aortic aneurysm

Jesús Fernández Bravo, Alejandro González García, Teresa Lidia Reyero Postigo, Patricia Lorena Torres Lebruno, Ana Begoña Arribas Díaz, Cesar Aparicio Martínez

Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Resumen

Introducción: a pesar del desarrollo de la técnica endovascular en el aneurisma de aorta abdominal, la reparación abierta sigue siendo considerada el gold-standard en los aneurismas de aorta abdominal yuxtarenal.

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico del aneurisma de aorta yuxtarenal, así como analizar los posibles factores que puedan influir en dichos resultados y la evolución que pueda presentar la función renal tras la cirugía.

Material y métodos: se realiza un análisis retrospectivo de los pacientes con aneurisma de aorta yuxtarenal operados quirúrgicamente de manera programada desde 2010 hasta 2016. Se analizan factores de riesgo cardiovascular, hemoglobina y creatinina en sangre preoperatoria, tiempo y zona de clampaje, uso de perfusión renal, tiempo de intervención, creatinina postoperatoria y a largo plazo y necesidad de transfusión. También se describen morbilidad y mortalidad a los 30 días y fracaso renal agudo, siguiendo los criterios RIFLE. Por último, se analiza la posible relación de los factores con la morbimortalidad mediante la prueba de Chi-cuadrado.

Resultados: tras el análisis de un total de 51 pacientes, se presenta una mortalidad del 5,8% a los 30 días y fracaso renal agudo del 3,9%. Se observa que una hemoglobina preoperatoria < 13 g/dl y la necesidad de transfusión de más de siete concentrados de hematíes durante el ingreso están asociados con mayor mortalidad y con mayor riesgo de fracaso renal agudo ($p < 0,05$). A su vez, los pacientes con insuficiencia renal crónica y con un nivel de ácido láctico elevado en sangre a las 24 horas se asocian a mayor riesgo de mortalidad a los 30 días ($p < 0,05$).

Conclusión: el estado basal del paciente antes de la cirugía abierta de aorta influye en los resultados de la misma. Es importante la optimización del mismo para disminuir la aparición de complicaciones.

Palabras clave:

Aneurisma. Aorta.
Yuxtarenal.
Clampaje suprarenal.
Función renal.

Abstract

Introduction: despite the development of the endovascular technique in the abdominal aortic aneurysm, open repair is still considered as the gold-standard in juxtarenal abdominal aortic aneurysms.

Objective: to evaluate the results of the surgical treatment of the juxtarenal aortic aneurysm in our center, as well as to analyze the possible factors that may influence such results and the evolution that renal function may have after surgery.

Material and methods: a retrospective analysis of patients with juxtarenal aortic aneurysm surgically operated from 2010 to 2016 was performed, analyzing cardiovascular risk factors, hemoglobin and creatinine in preoperative blood analytics, time and area of clamping, use of renal perfusion, time of intervention, postoperative and long-term creatinine in blood analytics and need for transfusion. Morbidity and mortality at 30 days, and acute renal failure are also described, following the RIFLE criteria. Finally, we analyzed the possible relationship of the factors with morbidity and mortality through the Chi-square test.

Key words:

Aneurysm.
Aorta. Juxtarenal.
Suprarenal
clamping. Renal
function.

Recibido: 04/02/2019 • Aceptado: 09/06/2019

Fernández Bravo J, González García A, Reyero Postigo TL, Torres Lebruno PL, Arribas Díaz AB, Aparicio Martínez C. Factores perioperatorios pronósticos en cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal. *Angiología* 2019;71(4):135-143.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00006>

Correspondencia:

Jesús Fernández Bravo. Servicio de Cirugía Vascular.
Hospital Fundación Jiménez Díaz. Avda. de los Reyes
Católicos, 2. 28040 Madrid
e-mail: jesusfkb@gmail.com

Results: after the analysis of a total of 51 patients, we presented 30 days mortality of 5.8% and acute renal failure in 3.9%. It is observed that a preoperative hemoglobin < 13 g/dl and the need for transfusion of more than seven red cell concentrates during admission are associated with higher mortality at 30 days and with higher risk of acute renal failure ($p < 0.05$). Also, chronic renal insufficiency and a high level of lactic acid in patients' blood at 24 hours are associated with a greater risk of mortality at 30 days ($p < 0.05$).

Conclusion: the baseline status of the patient before open aortic surgery influences the results of the same. It is important to optimize it to reduce the appearance of complications.

INTRODUCCIÓN

Desde que se introdujo en 1991 el tratamiento endovascular para la reparación del aneurisma de aorta abdominal, se ha producido un mayor número de intervenciones mediante esta técnica, siendo en la actualidad usada hasta en el 70% de las intervenciones del aneurisma de aorta abdominal (1).

Sin embargo, hasta un 15% de los aneurismas de aorta abdominal son aneurismas yuxtarenales, que por definición no presentan un cuello infrarenal de suficiente longitud para permitir el clampaje infrarenal o el soporte de una endoprótesis (2).

A pesar del desarrollo de la técnica endovascular con la utilización de endoprótesis fenestradas o uso de chimeneas, muchos estudios siguen considerando la cirugía aórtica el *gold-standard* para los aneurismas yuxtarenales (2-4).

En este estudio se analizan de forma retrospectiva los resultados en nuestro centro de la reparación mediante cirugía abierta del aneurisma de aorta yuxtarenal.

El objetivo principal de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento quirúrgico programado del aneurisma de aorta yuxtarenal en nuestro centro.

Como objetivos secundarios se analizan los posibles factores que puedan influir en dichos resultados y la evolución a corto y largo plazo que pueda presentar la función renal tras la cirugía.

MÉTODOS

Población a estudio

Se realizó en nuestro centro un análisis retrospectivo de pacientes con aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal tratados de manera programada mediante cirugía abierta desde el 1 de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2016, ambos incluidos. El diagnós-

tico de aneurisma yuxtarenal se realizaba mediante tomografía axial computarizada (TAC) abdominal que presentaban todos los pacientes. Fueron considerados como tales aquellos aneurismas que no afectaban a las arterias renales pero no presentaban un cuello suficiente para el clampaje infrarenal.

Se excluyeron los pacientes en los que, habiendo sido catalogados como aneurisma de aorta yuxtarenal, durante el acto quirúrgico fue suficiente con la realización de un clampaje infrarenal para su reparación.

Variables preoperatorias analizadas

Se recogieron en ambos grupos a través de la historia clínica las siguientes variables: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial [HTA], diabetes mellitus [DM], dislipemia [DL], tabaquismo, insuficiencia renal crónica [IRC], cardiopatía isquémica [CI], enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), paciente en diálisis, hemoglobina preoperatoria, hematocrito preoperatorio y creatinina en sangre preoperatoria.

A través del angio-TC se recogió y midió el diámetro del aneurisma.

Además, para la variable edad se realizó una nueva categoría separando los pacientes con 80 años o más para facilitar el análisis que se realizó posteriormente y su correcta interpretación. También se realizó una nueva categoría para la variable hemoglobina preoperatoria, considerando como anemia a pacientes con hemoglobina inferior a 13 mg/dl (este valor fue escogido ya que es el mínimo normal para varones, siendo el aneurisma de aorta abdominal más frecuente en ellos).

La decisión de realizar la reparación quirúrgica se decidía en sesión clínica en función de diámetro (> 55 varones y > 50 mujeres), síntomas y características del paciente.

Variables intraoperatorias y hospitalarias analizadas

La intervención se realizaba mediante acceso retroperitoneal en la mayoría de los casos, con clampaje en función de la disponibilidad de cuello, valorado previamente mediante angio-TC e intraoperatoriamente de nuevo. Se utilizaba, en función del cirujano que realizaba la intervención, una perfusión de protección renal compuesta por suero Ringer frío de 500 cc + 90 cc de manitol + 5000 UI heparina al 1% + 250 mg de actocortina. Durante la cirugía se utilizaba un recuperador de sangre.

Intraoperatoriamente se registraron tiempo de clampaje suprarrenal y lugar de clampaje, tiempo total de intervención, uso o no de suero de protección renal y sangrado aspirado intraoperatoriamente.

Se realizaron nuevas categorías para las variables tiempo de clampaje suprarrenal (tiempo largo para > 30 minutos), sangrado aspirado intraoperatoriamente (considerándose elevado > 1.500 ml) y tiempo total de intervención (considerándose elevado > 300 minutos) para poder facilitar el análisis posterior.

Se analizaron la estancia hospitalaria y la estancia en unidad de cuidados intermedios.

También se analizaron el ácido láctico, la hemoglobina, el hematocrito y la creatinina en sangre a las 24 horas de la cirugía.

Se analizó el número de concentrados de hemáties recibidos por el paciente durante la cirugía y posteriormente durante el ingreso.

El criterio de transfusión tras la cirugía fue de una hemoglobina < 9 mg/dl o < 10 mg/dl en pacientes con cardiopatía conocida.

Se realizaron nuevas categorías para las variables estancia hospitalaria (prolongada > 10 días), estancia en unidad de cuidados intermedios (prolongada > 48 horas), número de concentrados de hemáties recibidos (elevados > 7 concentrados) y ácido láctico (elevado si > 25 mg/dl, al ser este el valor máximo normal).

Seguimiento

El seguimiento en consultas se realizó al mes, a los tres, seis y 12 meses y después del primer año,

cada 12 meses mediante anamnesis, exploración física, control eco-doppler y, en caso necesario, angio-TC.

Se recogieron las complicaciones y los eventos adversos aparecidos a los 30 días postoperatorios, así como la supervivencia a largo plazo.

Se definieron como complicaciones mayores las complicaciones cardíacas, respiratorias, digestivas y renales y las reintervenciones. El resto de complicaciones fueron definidas como complicaciones menores.

También se recogió la creatinina en sangre al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año de la cirugía.

Definiciones

Para la definición de insuficiencia renal crónica y de fracaso renal agudo durante el ingreso se siguieron los criterios RIFLE (5).

De este modo, se definió insuficiencia renal crónica en los pacientes que presentaban en la analítica preoperatoria una creatinina en sangre igual o mayor a 1,5 mg/dl.

De igual manera, se definió para pacientes sin insuficiencia renal aguda la aparición de fracaso renal agudo cuando durante el ingreso presentaran una creatinina en sangre > 2 mg/dl. Por otro lado, para los pacientes con insuficiencia renal crónica, el fracaso renal agudo se definía si presentaban durante el ingreso una duplicación de su creatinina basal.

Se definió como creatinina en sangre al alta a la última creatinina presentada por el paciente durante su ingreso.

Se definió como creatinina en sangre a largo plazo a la creatinina que se tenía del paciente a > 6 meses de la cirugía.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 23 para el cálculo estadístico del estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra, realizando un análisis de la media, mediana y desviación típica para las variables edad, diámetro del aneurisma, creatinina en sangre preoperatoria, hemoglobina preoperatoria, tiempo de clampaje suprarrenal,

sangrado aspirado intraoperatoriamente, ácido láctico a las 24 horas de la cirugía, estancia hospitalaria, número de concentrados de hematíes recibidos y creatinina en sangre al alta. Para el resto de variables descritas anteriormente, se calcularon la frecuencia y la frecuencia relativa.

Posteriormente, se realizó una comparación entre la mortalidad y morbilidad al mes y la aparición de fracaso renal agudo, con el resto de variables cualitativas descritas, para ver cuáles podían estar asociadas con la morbimortalidad y el deterioro renal. Para evaluar esta posible asociación se realizó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en función de la muestra.

También se analizó la evolución de la función renal mediante el análisis del cambio de la creatinina en cada paciente con la prueba de t de Student para muestras apareadas.

Por último, se realizó un análisis de Kaplan-Meier para valoración de supervivencia a largo plazo.

Se establece un error alfa de 0,05, aceptando un nivel de significación para $p < 0,05$ en todos los test aplicados.

Los análisis fueron realizados según intención de tratar, teniendo por tanto en cuenta la totalidad de los pacientes.

RESULTADOS

Población

Desde enero de 2010 hasta diciembre de 2016 se operó a un total de 51 pacientes de aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal mediante cirugía abierta programada.

De estos, hubo 50 varones y una mujer. La edad media de estos pacientes fue de $72 \pm 7,6$ años.

La media de seguimiento fue de $44,92 \pm 29,5$ meses, con un seguimiento mayor de 60 meses en el 31,4% de los pacientes.

Los distintos factores de riesgo presentados en estos pacientes se detallan en la tabla I.

El diámetro medio del aneurisma era de $64 \pm 16,5$ mm, la hemoglobina preoperatoria media era de $14,2 \pm 1,6$ mg/dl, el hematocrito preoperatorio medio era de $42,5 \pm 4,6\%$ y la creatinina en sangre preoperatoria media, de $1,09 \pm 0,35$ mg/dl.

Cirugía

El tiempo medio de la intervención fue de 306 ± 48 minutos, siendo mayor de 300 minutos en 25 de los pacientes (49%).

En 42 de los pacientes (82,3%) se realizó un clampaje suprarrenal; en seis (11,8%), uno supramesentérico; y en tres pacientes (5,9%), uno supraceliaco.

El tiempo de clampaje suprarrenal medio fue de $25 \pm 7,3$ minutos y se superaron los 30 minutos en diez pacientes (19,6%). No se superaron en ningún caso los 40 minutos.

La perfusión de protección renal se utilizó en 22 pacientes (43,1%).

La cantidad media de sangre aspirada intraoperatoriamente fue de 1.166 ± 627 ml, superando los 1500 ml en nueve pacientes (17,6%). Se obtuvo una recuperación media de sangre de 394 ± 253 ml.

El número de concentrados de hematíes que recibieron los pacientes durante el ingreso presentó una media de $3,76 \pm 4,2$ concentrados de hematíes, superando los siete concentrados de hematíes en siete pacientes (13,7%). Doce de los pacientes (23,5%) no precisaron de transfusión de hematíes durante el ingreso.

La hemoglobina postoperatoria media a las 24 horas era de $11,1 \pm 1,26$ mg/dl, el hematocrito postoperatorio medio a las 24 horas era del $33,01 \pm 3,9\%$ y la creatinina posoperatoria a las 24 horas era de $1,16 \pm 0,5$ mg/dl.

Por último, el ácido láctico en sangre a las 24 horas de la cirugía presentaba una media de $13,76 \pm 7,5$, siendo elevado en seis pacientes (11,8%).

Estancia hospitalaria

Los pacientes permanecieron hospitalizados una media de $10 \pm 10,7$ días. La mediana de hospitalización fue de ocho días. Presentaron una hospitalización prolongada (> 10 días) 15 de los pacientes (29,4%).

La estancia media en UVI fue de $1,86 \pm 1,26$ días. El 78,5% de los pacientes precisaron de una estancia en la unidad de cuidados intermedios de 24-48 horas (29 pacientes 24 horas y once pacientes 48 horas), mientras que once de los pacientes (21,5%) precisaron una estancia prolongada (> 48 horas).

Tabla I. Características de la población

Variables	Aneurisma aorta yuxtarenal reparado mediante cirugía abierta programada (n = 51)
Edad	72 años \pm 7,6
Edad > 80 años	11 (21,6%)
Hipertensión arterial	30 (58,8%)
Diabetes <i>mellitus</i>	10 (19,6%)
Dislipemia	31 (60,8%)
Tabaco	44 (86,2%)
Insuficiencia renal	7 (13,7%)
Cardiopatía isquémica	18 (35,3%)
Enfermedad pulmonar	14 (27,5%)
Hemoglobina preoperatoria < 13 mg/dl	10 (19,6%)

Seguimiento y complicaciones

Durante el posoperatorio, fallecieron tres pacientes (5,9% de mortalidad a 30 días) y diez presentaron complicaciones mayores (19,6%), que fueron: dos, infarto de miocardio (3,9%); dos, neumonía (3,9%); dos, reintervenciones por *shock* hemorrágico-hipovolémico (3,9%); dos, colitis isquémica (3,9%); y dos, deterioro renal agudo (3,9%). Un único paciente precisó terapia renal sustitutiva durante el posoperatorio (1,9%) y falleció finalmente en el posoperatorio.

En cuanto a supervivencia a largo plazo, al año presentamos una supervivencia global del 92,2%, que fue del 80,4% a los cinco años (Fig. 1).

Durante el posoperatorio, los fallecimientos que tuvieron lugar fueron por las causas que se describen a continuación. El primero de ellos era un paciente de 65 años, EPOC severo, que presentó una intubación prolongada e insuficiencia respiratoria y falleció tras cuatro días en UVI. El segundo de ellos era un paciente de 75 años, cardiópata, que presentó ictus de probable origen cardioembólico con broncoaspiración posterior, que produjo su fallecimiento.

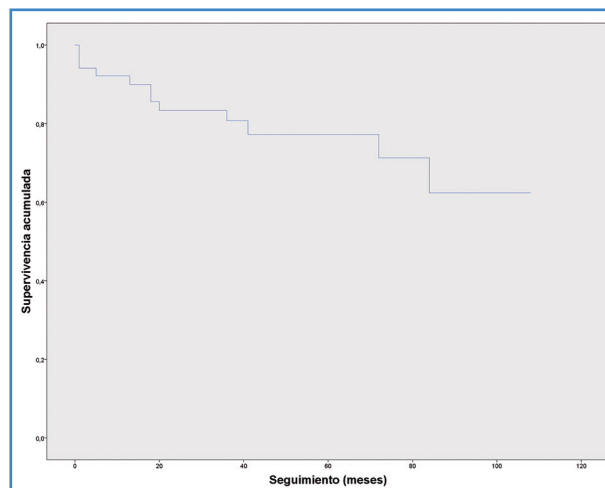


Figura 1. Análisis de supervivencia global Kaplan-Meier de los pacientes con aneurisma de aorta abdominal yuxtarenal operados mediante cirugía abierta programada, mostrándose supervivencia total en función del tiempo (meses).

El último de ellos era un paciente de 62 años, EPOC y con insuficiencia renal crónica que presentó en el posoperatorio un empeoramiento renal progresivo con repercusión neurológica (encefalopatía urémica), por lo que se le realizó terapia de reemplazo renal. En el posoperatorio presentó signos de isquemia intestinal con perforación y peritonitis, por lo que fue reintervenido, y finalmente falleció por *shock* séptico y fracaso multiorgánico.

Evolución de la función renal

Analizando la alteración de la creatinina en sangre de estos pacientes, observamos:

- La creatinina en sangre preoperatoria media era de $1,09 \pm 0,35$ mg/dl.
- La creatinina en sangre al alta media fue de $1,06 \pm 0,71$ mg/dl.
- La creatinina en sangre a largo plazo media fue de $1,16 \pm 0,53$ mg/dl.

Tras la realización de un análisis mediante t de Student para muestras apareadas, se analizó cómo evolucionaba la creatinina en sangre previa a la cirugía, al alta y a largo plazo en cada paciente. Se observó un aumento de 0,18 mg/dl (0,05-0,30) de la creatinina en sangre a largo plazo con respecto a la creatinina en sangre al alta, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,05$).

Impacto de los factores de riesgo

Se realizó la prueba de Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher para evaluar la posible asociación entre las variables cuantitativas con la morbimortalidad y el deterioro renal, y se obtuvieron los siguientes resultados:

- Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentaban una asociación positiva con respecto a mortalidad en comparación a aquellos con función renal normal: 28,6% frente al 2,3% ($p = 0,046$).
- Los pacientes con hemoglobina inferior a 13 mg/dl previamente a la cirugía presentaban una asociación positiva con respecto a la mortalidad en comparación a aquellos con hemoglobina > 13 mg/dl: 30% frente al 0% ($p = 0,001$). También presentaban una asociación positiva con respecto a la incidencia de fracaso renal agudo: 20% frente al 0% ($p = 0,014$).
- Los pacientes que precisaban de transfusión de > 7 concentrados de hematíes durante el ingreso presentaban una asociación positiva con respecto a la mortalidad en comparación a aquellos con menor número de transfusiones: 28,6% frente al 2,3% ($p = 0,046$). También presentaban una asociación positiva con respecto a la incidencia de fracaso renal agudo: 28,6% frente al 0% ($p = 0,016$).
- Los pacientes con ácido láctico en sangre elevado a las 24 horas presentaban una asociación positiva con respecto a la mortalidad en comparación a aquellos con ácido láctico en sangre normal a las 24 horas: 33,3% frente al 4% ($p = 0,033$).
- Los pacientes con cardiopatía isquémica previa u octogenarios no presentaron asociación con respecto a la mortalidad ($p = 1$), así como tampoco la zona de clampaje ($p = 0,692$).
- La insuficiencia renal previa, el clampaje suprarrenal > 30 minutos y el uso de perfusión de protección renal no presentaban asociación con respecto a la incidencia de fracaso renal agudo ($p = 1$), así como tampoco la zona de clampaje ($p = 0,813$).
- El resto de factores analizados (sexo, HTA, DM, DL, tabaquismo, EPOC, tiempo total de interven-

ción, sangrado aspirado intraoperatoriamente) no presentaron asociación con la incidencia de mortalidad o fracaso renal agudo ($p > 0,05$).

DISCUSIÓN

Con el desarrollo de la tecnología, ha habido un cambio en cuanto al tratamiento de los aneurismas de aorta abdominal, siendo más frecuente la reparación endovascular. Aproximadamente el 60% de los AAA infrarrenales son candidatos para la corrección mediante técnicas endovasculares y cabe esperar que este número aumente con la aparición de mejores endoprótesis (6). Esto conlleva que se realice el tratamiento quirúrgico en aquellos casos más complejos en donde la colocación de una endoprótesis no es factible, como los aneurismas yuxtarenales y suprarrenales o explantes tras el fracaso de la endoprótesis. Estas intervenciones requieren el clampaje de la aorta a nivel suprarrenal o supravisceral.

Así, se observa en la literatura un mayor número de aneurismas tratados con clampaje suprarrenal (de un 6% previo al primer EVAR a un 60% en la actualidad) (3,7).

El primer estudio publicado de aneurisma de aorta yuxtarenal fue en 1986 por el grupo de Crawford y cols. (8), quienes observaron una mortalidad del 7,9% y una tasa de diálisis del 8%. Una de las series más largas de la literatura, con 257 pacientes con aneurismas pararenales y yuxtarenales, publicada en 1999 por Jean-Claude y cols., presentaba una mortalidad del 5,8% con una morbilidad renal del 41% y una tasa de hemodiálisis del 4,3% (9). En 2002, Sarac y cols. publicaron los datos de la Clínica Cleveland, con 138 pacientes operados de aneurisma de aorta yuxtarenal y una mortalidad del 5,1%, una incidencia de fracaso renal agudo del 28% y una tasa de diálisis del 5,8% (10). En 2008, West y cols., de la clínica Mayo, publicaron su experiencia con 247 pacientes, con una mortalidad del 2,7%, una insuficiencia renal transitoria del 22% y necesidad de diálisis en el 3,7% de los pacientes (11). Jongkind y cols. publicaron un metaanálisis en el que analizan los resultados de la cirugía del aneurisma yuxtarenal en 21 estudios de 1986 a 2008, con un total de 1.256 pacientes. La mortalidad perioperatoria fue del 2,9%, con una tasa

de diálisis del 3,3% (2). Por último, un metaanálisis más reciente es el realizado por Rao y cols. en 2015 (12), donde analizaron un total de 2.326 pacientes sometidos a cirugía abierta o reparación endovascular mediante fenestraciones al analizar 35 estudios de 1947 a 2013. Mostraban una mortalidad perioperatoria del 4,1% tanto en reparación abierta como en endovascular, una incidencia de insuficiencia renal del 13,9% en abierto frente al 11,4% en endovascular, y necesidad de diálisis permanente en el 2,8% de los pacientes con reparación abierta frente al 1,9% en aquellos con endovascular.

Los resultados obtenidos en nuestro centro, con 51 pacientes, son similares a los publicados. Presentamos tasa de mortalidad perioperatoria ligeramente elevada con respecto a los estudios más recientes (5,9% frente a 4,1%) (8-10,12). El hecho de presentar una población envejecida (el 21,6% de la población eran octogenarios) podría estar relacionado con la mortalidad hallada dadas las comorbilidades que presentan habitualmente este tipo de pacientes. Además, en nuestra serie no ha habido pacientes que precisaran de diálisis y ha habido una incidencia de fracaso renal agudo del 3,9% en comparación con otros estudios cuyas tasas eran superiores (2,8-12).

No todos los pacientes con aneurisma de aorta yuxtarenal son candidatos a un clampaje suprarrenal. Si existe trombo o calcificación a nivel de aorta pararenal o existe proximidad con la arteria mesentérica superior, podría ser necesario un control más proximal, por encima de las arterias viscerales, con el riesgo inherente de aumento de la poscarga cardíaca, hipotensión tras liberación o de provocar isquemia renal, hepática e intestinal o embolización distal (9,13).

El lugar del control aórtico (supracelíaco frente a suprarrenal) ha sido motivo de debate en la literatura con respecto a la morbimortalidad postoperatoria.

Algunos autores como Green y cols. (14), que comparaban los resultados entre el clampaje supracelíaco y suprarrenal, mostraban tasas de mortalidad operatoria mayores en el clampaje suprarrenal (32% frente a 3%) y mayor tasa de insuficiencia renal (23% frente a 3%). Atribuyeron estos resultados a la mayor probabilidad de desprender restos de placa aterosclerótica que en la aorta supracelíaca no es tan frecuente. Otros autores apuestan por la localización suprarrenal

para el clampaje. En una revisión retrospectiva realizada por Sarac y cols. (10), compararon el clampaje supracelíaco frente al suprarrenal en los casos de aneurismas yuxtarenales: la tasa de mortalidad fue mayor en el grupo supracelíaco (11,6 frente a 2,1%), además de presentar una mayor tasa de insuficiencia renal (41,9 frente a 22,1%).

En nuestro centro escogemos la mejor zona de clampaje previamente a la cirugía, con la evaluación de la aorta mediante el TAC preoperatorio. Preferimos siempre que sea posible el clampaje a nivel suprarrenal, seguido del supravesicular y, por último, el supracelíaco. Para ello evaluamos la presencia de trombo intraluminal, ya que esto podría provocar la embolización del material trombótico en los vasos renales o viscerales con el clampaje. Además, en nuestro centro preferimos el acceso retroperitoneal para el tratamiento quirúrgico del aneurisma yuxtarenal. Con él, se consigue una mayor visualización y control de la aorta a nivel de los vasos viscerales y evitar la posible sección de la vena, necesaria ocasionalmente con el acceso transperitoneal.

Como vemos en nuestros resultados, en el 82,3% de los pacientes se realizó un clampaje suprarrenal, frente al 11,8% de clampaje supravesicular y el 5,9% de clampaje supracelíaco. Además, tras el análisis realizado mediante Chi-cuadrado, no se vieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la mortalidad o el deterioro renal entre las distintas zonas de clampaje ($p > 0,05$).

La incidencia descrita de insuficiencia renal postoperatoria tras un control aórtico suprarrenal oscila entre el 14% y el 50% (15-17), lo que hace que sea la complicación postoperatoria más común y afecte negativamente a la supervivencia a largo plazo (21).

La etiología de la insuficiencia renal es multifactorial, pero existen varios factores que son constantes en la literatura. Estos factores son la presencia de insuficiencia renal preoperatoria (10,16,17) y el tiempo de clampaje de la aorta suprarrenal (18-20).

Wahlberg y cols. (16) revisaron de manera retrospectiva 60 pacientes con aneurisma de aorta abdominal y clampaje suprarrenal temporal. Encontraron una concentración preoperatoria de creatinina de 1,21 mg/dl ($\pm 0,54$) y un tiempo de clampaje de 32 minutos (± 17 minutos). Además, el 23% de los pacientes presentaron una azotemia transitoria.

La principal causa de la azotemia fue el tiempo de isquemia renal total, observándose un riesgo diez veces mayor con un tiempo de clampaje de la aorta suprarrenal > 50 minutos.

En nuestro análisis no se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad o el deterioro renal cuando el clampaje suprarrenal excedía los 30 minutos, si bien es cierto que en nuestra serie el tiempo máximo de clampaje suprarrenal fue de 40 minutos, sin que se superaran los 50 minutos descritos por Wahlberg y cols. (16).

Uno de los problemas fundamentales a la hora de analizar los resultados de la cirugía es la falta de consenso a la hora de definir el fracaso renal agudo en estos pacientes. Según Jongkind y cols. (2), se utiliza una definición distinta de fracaso renal agudo en cada estudio, por lo que el porcentaje de deterioro de la función renal postoperatoria varía ampliamente desde el 0 hasta el 39%. Por ello, el propio Jongkind propone seguir los criterios diagnósticos de fracaso renal de la clasificación RIFLE publicada en 2004. En dicha clasificación se define el fracaso renal agudo según el filtrado glomerular/creatinina sérica y, por otro lado, según la diuresis. El deterioro del filtrado glomerular basal > 25% es el criterio más sensible para detectar a aquellos pacientes en riesgo de desarrollar un fracaso renal agudo, mientras que un aumento al doble de la creatinina sérica basal es criterio de fracaso renal establecido (5). El grupo de Belkin publicó en 2009 un artículo en el que compararon los resultados de la cirugía aórtica con clampaje infrarrenal y con clampaje suprarrenal empleando unos criterios similares a los propuestos por el estudio RIFLE. Obtuvieron unos excelentes resultados, con un 7% de deterioro de la función renal, un 0,6% de hemodiálisis postoperatoria y una mortalidad menor del 2% en el grupo con CSR (22).

En nuestro caso también hemos usado la clasificación RIFLE (5), ya que creemos que es esencial el consenso a la hora de definir los distintos conceptos que usamos en nuestra práctica diaria para poder comparar los resultados y mejorar nuestra labor.

En nuestro estudio, se observa un aumento estadísticamente significativo de 0,18 mg/dl (0,05-0,30) de la creatinina en sangre a largo plazo con respecto a la creatinina en sangre al alta ($p = 0,05$). Estos datos podrían indicarnos que el clampaje por encima

de las renales no es tan inocuo y que tras la cirugía queda dañada la función renal. Sin embargo, hay que tomarlos con cautela, ya que el estudio no está dirigido al estudio de la función renal a largo plazo y este deterioro puede deberse al propio envejecimiento.

Por último, en nuestro estudio observamos un incremento significativo de la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, anemia preoperatoria y politransfusión. Como ya hemos explicado anteriormente, el clampaje por encima de las arterias viscerales, necesario en la reparación abierta de estos aneurismas, puede provocar el empeoramiento renal del paciente, que, unido a un deterioro previo y un estado anémico, provoca mayor comorbilidad y mortalidad del paciente.

Limitaciones

Este estudio presenta las limitaciones propias de los estudios retrospectivos. También existe un sesgo de selección, ya que la anatomía aórtica de cada paciente determinaba varios de los factores analizados (zona de clampaje, tiempo quirúrgico, etc.). Además, se trata de un estudio de un único centro y con una muestra de estudio pequeña, por lo que puede que no se encuentren resultados significativos que puedan ser extrapolados a la población general.

CONCLUSIONES

Con nuestro estudio contribuimos a engrosar los datos que confirman la importancia de la optimización del paciente, previo a la intervención de un aneurisma aórtico.

Los pacientes que presentan una insuficiencia renal previa y/o anemia previamente a la cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal tienen una mayor mortalidad tras la cirugía. Igualmente, la necesidad de transfusión de concentrados de hemáties durante el ingreso es también un indicador de mala evolución.

La edad y un tiempo de clampaje suprarrenal mayor de 30 minutos pero inferior a 40 minutos no parecen influir por sí mismos en los resultados de la cirugía.

El estado basal del paciente previamente a la cirugía abierta de aneurisma de aorta abdominal tiene influencia en los resultados de la propia cirugía. Es importante la optimización del paciente, mejorando en la medida de lo posible su estado basal previo a la cirugía para mejorar sus resultados, lo cual disminuye la aparición de complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Brewster DC, Jones JE, Chung TK, Lamuraglia GM, Kwolek CJ, Watkins MT, et al. Long-term outcomes after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: the first decade. *Ann Surg* 2006;244:426-38.
- Jongkind V, Yeung KK, Akkersdijk G, Heidsieck D, Reitsma JB, Tangelder GJ, et al. Juxtarenal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;52:760-7.
- Costin JA, Watson DR, Duff SB, Edmonson-Holt A, Shaffer L, Blossom GB. Evaluation of the complexity of open abdominal aneurysm repair in the era of endovascular stent-grafting. *J Vasc Surg* 2006;43:915-20.
- Navarro TP, Bernardes RdC, Procopio RJ, Leite JO, Dardik A. Treatment of hostile proximal necks during endovascular aneurysm repair. *Aorta* 2014;2(1):28-36. DOI: 10.12945/j.aorta.2014.13-030.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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.
- Wolf YG, Fogarty TJ, Olcott C, Hill BB, Harris EJ, Mitchell RS, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: eligibility rate and impact on the rate of open repair. *J Vasc Surg* 2000;32:519-23.
- Landry G, Lau I, Liem T, Mitchell E, Moneta G. Open abdominal aortic aneurysm repair in the endovascular era: effect of clamp-site on outcomes. *Arch Surg* 2009;144:811-6.
- Crawford ES, Beckett WC, Greer MS. Juxtarenal infrarenal abdominal aortic aneurysm. Special diagnostic and therapeutic considerations. *Ann Surg* 1986;203:661-70.
- Jean-Claude JM, Reilly LM, Stoney RJ, Messina LM. Pararenal aortic aneurysms: the future of open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1999;29:902-12.
- Sarac TP, Clair DG, Hertzner NR, Greenberg RK, Krajewski LP, O'Hara PJ, et al. Contemporary results of juxtarenal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002;36:1104-11.
- West CA, Noel AA, Bower TC, Cherry KJ, Gloviczki P, Sullivan TM, et al. Factors affecting outcomes of open surgical repair of pararenal aortic aneurysms: a 10-year experience. *J Vasc Surg* 2006;43:921-7.
- Rao R, Lane TR, Franklin IJ, Davies AH. Open repair versus fenestrated endovascular aneurysm repair of juxtarenal aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61:242-55.
- Faggioli G, Stella A, Freyrie A, Gargiulo M, Tarantini S, Rodio M, et al. Early and long-term results in the surgical treatment of juxtarenal and pararenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:205-11.
- Green RM, Ricotta JJ, Ouriel K, DeWeese JA. Results of supraceliac aortic clamping in the difficult elective resection of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1989;9:124-34.
- El-Sabout RA, Reul GJ. Suprarenal or supraceliac aortic clamping during repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Texas Heart Inst J* 2001;28:254-64.
- Wahlberg E, Dimurio 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.
- Sasaki T, Ohsawa S, Ogawa M, Mukaida M, Nakajima T, Komoda K, et al. Postoperative renal function after abdominal aortic aneurysm repair requiring a suprarenal aortic clamp. *Surg Today* 2000;30:33-6.
- Desole A, Ferrari A, Tosato F, Milite D. Open repair for juxtarenal aortic aneurysm: short and long-term results. *Ann Vasc Surg* 2019;54:161-5. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.05.071. E-pub Aug 6th, 2018.
- Hoshina K, Nemoto M, Shigematsu K, Nishiyama A, Hosaka A, Miyahara T, et al. Effect of suprarenal aortic cross-clamping. *Circ J* 2014;78(9):2219-24. E-pub Jul 4th, 2014.
- Yang SS, Park KM, Roh YN, Park YJ, Kim DI, Kim YW. Renal and abdominal visceral complications after open aortic surgery requiring supra-renal aortic cross clamping. *J Korean Surg Soc* 2012;83(3):162-70. DOI: 10.4174/jkss.2012.83.3.162. E-pub Aug 27th, 2012.
- Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2003;37:1106-17.
- Chong T, Nguyen L, Owens CD, Conte MS, Belkin M. Suprarenal aortic cross-clamp position: a reappraisal of its effects on outcomes for open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2009;49:873-80.



Artículo Especial

Investigación cooperativa en la SEACV. La Red de Investigación Vascular (RIV)

Cooperative Research in the SEACV. The Vascular Research Network (RIV)

Joaquín de Haro Miralles

Vocal de Investigación de la Junta Directiva de la SEACV. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid

Resumen

Las redes de investigación cooperativa son el modelo de investigación más eficiente para afrontar el reto científico de la investigación traslacional. La escasa presencia de grupos de Angiología y Cirugía Vascular en las redes temáticas de investigación, así como su exigua contribución al global de proyectos y la insuficiente atención a las enfermedades vasculares periféricas son evidentes. La necesidad de estructurar una red de investigación cooperativa centrada en proyectos que profundicen en enfermedades vasculares es manifiesta.

Es por esto que surge el proyecto de la creación de una red de investigación en el seno de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) para impulsar y potenciar la investigación con una vertiente colaborativa, multicéntrica y multidisciplinar, aunando esfuerzos de diferentes grupos activos científicamente y con objeto de adquirir visibilidad de esta labor investigadora.

El diseño general de la red incluye un esquema científico a determinar e implementar y un programa de formación, con acciones longitudinales de desarrollo científico y medidas transversales de facilitación de dichas acciones.

El principio que guía la creación de la red de investigación vascular (RIV) es la convicción de que la coordinación de los diferentes grupos de investigación básica, clínica y epidemiológica existentes en España en el área vascular debe dar lugar a la consolidación de una estructura reticular eficiente y capaz de: a) facilitar las sinergias entre dichos grupos e incorporar otros de forma progresiva promoviendo su funcionamiento coordinado; b) explotar con fines de transferencia científica la desaprovechada red asistencial del Sistema Nacional de Salud promoviendo la investigación vascular en los hospitales; y c) obtener resultados que permitan contribuir realmente a mejorar la salud vascular de la ciudadanía y a reforzar la ventaja competitiva de la investigación biomédica española en el marco europeo e internacional. A ello debe añadirse como objetivo de especial interés para la RIV la formación de científicos básicos y clínicos jóvenes capacitados para desarrollar el modelo de investigación traslacional cooperativo vascular necesario en nuestro medio.

Palabras clave:

Redes de investigación.
Investigación traslacional.
Formación.

Abstract

Cooperative research networks are the most efficient tool for translational researching. The scarce presence of Spanish Vascular Surgery's groups in research networks as well as the exiguous contribution to the overall projects and the insufficient attention on peripheral vascular diseases are patent. The need of a cooperative research network in Spain focused on vascular diseases is noticeable.

Therefore, from the core of the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery (SEACV) rises the project of creating a research network to promote investigation with a collaborative, multicentric and multidisciplinary approach, combining the efforts of different groups, scientifically active, and with the aim of providing visibility to this research work.

Key words:

Research networks.
Translational research.
Formation.

Recibido: 13/06/2019 • Aceptado: 14/06/2019

de Haro Miralles J. Investigación cooperativa en la SEACV. La red de investigación vascular. *Angiología* 2019;71(4):144-153.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00022>

Correspondencia:

Joaquín de Haro Miralles. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. Madrid-Toledo, km 12 500. 28905 Getafe, Madrid
e-mail: deharojoaquin@yahoo.es

The design of the network involves a scientific scheme to be determined and implemented, and a formation program.

The guiding principle of the creation of the Vascular Research Network (RIV) is the conviction that the coordination of the different research groups existing in Spain in the vascular area should lead to the consolidation of an efficient reticular structure capable of: a) to facilitate synergies among these groups and incorporate others progressively, promoting their coordinated functioning; b) to harness for the purpose of scientific transfer of the National Health System healthcare network, promoting vascular research in hospitals; and c) to obtain results that will make a real contribution to improving the vascular health of citizens and strengthen the competitive advantage of Spanish biomedical research in the European and international framework. The training of basic scientists and young clinicians to develop the cooperative translational vascular research model necessary in our environment should be added to the aforementioned as a main objective of special interest for the RIV.

INTRODUCCIÓN

En España, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la principal causa de muerte y discapacidad (1,2), pero su impacto ha disminuido paulatinamente en los últimos años, lo que podría deberse, en parte, a la promoción de la investigación biomédica. Las redes de investigación cooperativa son, sin duda, la más importante de las acciones de este tipo que se han emprendido en nuestro medio últimamente (3,4).

A pesar de que, ya en el año 2002, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (3) creó las redes temáticas de investigación (RETIC) (4), concebidas como estructuras formadas por la asociación al ISCIII de un conjunto de centros y grupos de investigación de carácter multidisciplinar, a nadie escapa la escasa participación de grupos de Cirugía Vascular en estas redes.

Es por esto que surge desde el seno de la actual Junta Directiva de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular (SEACV) la iniciativa de la creación de una red de investigación colaborativa vascular, que ha derivado en la conformación de un proyecto, la Red de Investigación Vascular (RIV).

Si bien la brecha en cuanto a desarrollo y producción de proyectos de investigación colaborativa en nuestra especialidad es palmaria con respecto a otras especialidades, reducir este hándicap no ha sido sino una de las muchas motivaciones que han impulsado la génesis y promoción de este proyecto.

El principio que guía la creación de la RIV es la convicción de que la coordinación de los diferentes grupos de investigación básica, clínica y epidemiológica existentes en España en el área vascular debe

dar lugar a la consolidación de una estructura reticular eficiente y capaz de: a) facilitar las sinergias entre dichos grupos e incorporar otros de forma progresiva promoviendo su funcionamiento coordinado; b) explotar con fines de transferencia científica la desaprovechada red asistencial del Sistema Nacional de Salud, promoviendo la investigación vascular en los hospitales; y c) obtener resultados que permitan contribuir realmente a mejorar la salud vascular de la ciudadanía y a reforzar la ventaja competitiva de la investigación biomédica española en el marco europeo e internacional.

El desafío de la transferencia del conocimiento biomédico en el área de las enfermedades vasculares dentro de la SEACV

Es un hecho conocido que la transferencia del conocimiento biomédico da lugar a importantes beneficios sociales y económicos. Sin embargo, la escasez de recursos para la investigación biomédica aplicada y la gestión poco eficiente de estos es una causa importante de un pobre rendimiento de esta actividad en nuestra especialidad. Otra barrera importante es la complejidad de las normas y los requisitos administrativos, que suele desbordar la capacidad de la investigación vascular independiente.

Además, los conocimientos que genera la investigación se producen de forma desintegrada, lo que da lugar a datos que, a veces, son contradictorios y frecuentemente de relevancia dudosa o escasa. Por esto, es indiscutible que precisamos de mecanismos que permitan la integración de observaciones parciales y dispersas en conocimientos útiles, integrados

y predictivos. Tampoco abundan mecanismos que faciliten el necesario intercambio de conocimientos entre investigadores clínicos y no clínicos. Inopinadamente, la investigación preclínica suele realizarse en entornos alejados del medio asistencial y de los procesos clínicos vasculares.

Si cabe, el desfase entre la investigación académica y el sistema productivo empresarial es todavía mayor: mientras los investigadores biomédicos nos topamos con dificultades casi insalvables para transformar nuestros hallazgos en estrategias aplicables, la industria contempla cómo la tasa de éxito en la comercialización de productos decrece a la misma velocidad con la que aumentan la complejidad y los costes de sus procesos de producción.

La necesidad de superar estas barreras es especialmente relevante en el área de las enfermedades vasculares debido a la enorme importancia sanitaria y socioeconómica de estas afecciones. Efectivamente, las innovaciones en esta área han sido protagonistas, en parte, del incremento que ha experimentado la esperanza de vida en los países occidentales, lo que ha redundado en un considerable beneficio económico.

Sin embargo, una de las causas fundamentales de la creciente prevalencia de las enfermedades vasculares es, junto con los cambios desfavorables en el estilo de vida y el envejecimiento de las sociedades desarrolladas, el desconocimiento de los mecanismos implicados en su etiopatogenia. Debido a ello, los avances de las últimas décadas sobre prevención y tratamiento han servido solo para retrasar la aparición de estas enfermedades o para paliar sus efectos, pero no para evitarlas o curarlas. Desgraciadamente, la explosión reciente de nuevas ciencias (genómica, proteómica, información, etc.) no ha derivado todavía en beneficios tangibles para los enfermos vasculares.

ANTECEDENTES

La Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA) se fundó en el año 2002 para concurrir a la Convocatoria de RETICs del Instituto de Salud Carlos III (Orden SCO/709/2002 de 22 de marzo) con el propósito de contribuir a reducir el impacto de las enfermedades

cardiovasculares. La Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) lideran la instauración de redes con objeto de promover la colaboración entre grupos del Sistema Nacional de Salud en el área cardiovascular desde las convocatorias de 2002 y 2006, mediante la creación de las redes HERACLES, Red de Investigación en Insuficiencia Cardíaca (REDINSCOR) y RECAVA. Más recientemente, en 2012, la integración de estas tres redes en una sola ha derivado en la formación de la Red de Investigación Cardiovascular (RIC) (5-9). La escasa presencia de grupos de Angiología y Cirugía Vasculatura en estas redes, así como su exigua contribución al global de proyectos y la insuficiente atención a las enfermedades vasculares periféricas son evidentes (9,10). La necesidad de estructurar una red de investigación cooperativa centrada en proyectos que profundicen en enfermedades vasculares es manifiesta.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de las enfermedades vasculares (1,2) plantea varios retos a la sociedad en su conjunto y a la comunidad médica en particular: a) el reto cultural de modificar saludablemente los estilos de vida; b) el reto sanitario de optimizar los recursos preventivos y asistenciales para reducir el impacto de estas enfermedades en la salud de los ciudadanos; c) el reto académico de instaurar una formación multidisciplinar en medicina vascular que posibilite la atención integral a pacientes que, por definición, tienen una enfermedad sistémica; y, finalmente, d) el reto científico de desarrollar un modelo de investigación que haga posible la aplicación de los recursos científicos actuales a la generación de conocimientos innovadores con traducción sanitaria real.

El modelo de investigación que mejor puede responder al reto científico descrito es el de la investigación traslacional colaborativa, entendiendo como tal la que, por un lado, busca soluciones a los problemas sanitarios y clínicos reales en los conocimientos obtenidos en el laboratorio experimental y, por otro, busca la aplicabilidad diagnóstica y terapéutica de esos conocimientos mediante ensayos clínicos y campañas sanitarias. Se trata, pues, de una investigación bidireccional: de la población y el paciente

a las moléculas y de estas al paciente y la comunidad. Este es el contexto conceptual en que se gesta la RIV y que pretende dar lugar a un modelo de investigación que facilite tanto la interrelación cooperativa de intereses y conocimientos entre los investigadores de diferentes grupos (y hospitales) dedicados al estudio de las enfermedades vasculares en España en su vertiente básica, clínica y epidemiológica, como la creación de un escenario de actuación que evite la duplicación de esfuerzos y facilite el uso común de los recursos. A ello debe añadirse, como objetivo de especial interés para la RIV, la formación de científicos básicos y clínicos jóvenes capacitados para desarrollar el modelo de investigación traslacional cooperativo vascular necesario en nuestro medio.

LA RED

Objetivos, diseño estratégico y organizativo

Si bien nos encontramos en una etapa bastante preliminar, en un estadio incipiente, el proyecto de la creación de una red de investigación en el seno de la SEACV para impulsar y potenciar la investigación con una vertiente colaborativa, multicéntrica, persigue cristalizarse como la creación de un ente en el ámbito de la SEACV capaz de gestionar todos los recursos necesarios para impulsar esta actividad investigadora.

Alineados con la misión de la propia SEACV, el propósito último de la RIV es reducir el impacto de las enfermedades vasculares en la supervivencia y la calidad de vida de los españoles promoviendo la investigación biomédica en esta disciplina y la traslación de sus resultados a la práctica clínica diaria, así como la formación de investigadores.

La organización de la RIV se asienta sobre el concepto de red única dentro de la SEACV, cuya potestad y gobierno recaen exclusivamente en los propios órganos de gobierno de la SEACV. El diseño general de la red incluye un esquema científico a determinar e implementar y un programa de formación, con acciones longitudinales de desarrollo científico y medidas transversales de facilitación de dichas acciones. Para la adecuada y transparente gestión

de los recursos necesarios para la implementación de las acciones de investigación, la red contará con una herramienta de gestión adaptada a las necesidades que estos tipos de proyectos requieren. Se establecerá una serie de programas de investigación prioritarios. Será responsabilidad de la coordinación definir los programas e identificar a sus líderes para establecer con ellos los proyectos de investigación y los grupos más adecuados para desarrollarlos. Ello se realizará invitando abiertamente a los grupos de investigación con experiencia constatada e interés en integrarse en las líneas de investigación en construcción. A estas líneas se irán incorporando nuevos investigadores y grupos, de forma escalable, para ir desarrollando las diversas líneas y cimentar proyectos auténticamente colaborativos.

El objetivo principal en esta etapa germinal de la RIV es asentar con firmeza las bases que han de generar la cultura de trabajo de la Red, que no son otras que, confianza y generosidad. Desde nuestra perspectiva, no se entiende otra forma para conformar verdaderos equipos que puedan trabajar productivamente en desarrollar proyectos de investigación. Así, no podemos sino ser coherentes con nuestra visión en cuanto a la forma de conformar equipos eficientes, viables a medio/largo plazo y con capacidad de atraer talento, que es seguir los principios anteriormente puntualizados. No debe albergar ninguna duda, desde el mismo momento inicial, que el fructífero estímulo para que la red germine y prospere reside en que las relaciones entre grupos e investigadores se fundamenten en la confianza mutua y la generosidad recíproca. Estos principios deben regir las acciones e intereses de los diversos actores de la red, alentando a encontrar espacios de interés común e instando anticipadamente a los potenciales partícipes a que tomen sus decisiones al respecto ateniéndose a estas bases.

Los objetivos iniciales de la red a cinco años vista son: a) funcionamiento real cooperativo a través de la reunión y cohesión de un conjunto muy heterogéneo de centros y disciplinas con escasa o nula experiencia previa de investigación en red; b) obtención y puesta a disposición de los investigadores de los recursos, información y materiales de estudio,

de naturaleza muy variable, entre los que destacan las bases de datos clínicos y epidemiológicos y colecciones de muestras de materiales biológicos; c) alcanzar un número elevado de publicaciones con impacto bibliométrico creciente donde se citará específicamente a la red; d) transferencia real a la práctica clínica del conocimiento preclínico o epidemiológico, con estudios diseñados atendiendo a preguntas clínicas relevantes, así como los de investigación en sistemas de salud a través de registros voluminosos de la práctica clínica vascular; e) puesta en marcha y consolidación de plataformas tecnológicas; f) iniciación y desarrollo de diversos proyectos coordinados para poder concurrir con éxito a diversas convocatorias que involucren a múltiples centros de la red en combinaciones diversas; y g) actividades formativas, con un elevado número de intercambios de investigadores entre los distintos nodos de la red, así como la realización de cursos y reuniones científicas bajo el patrocinio de la RIV.

Diseño científico general

Corresponde a la coordinación y a las personas que conformarán el equipo inicial de los proyectos de la RIV que se vaya avanzando en la concreción del proyecto en sus términos generales, que servirán a su vez de soporte para la concreción de los aspectos más específicos en los que se implemente. Inicialmente, la RIV arrancará con cinco *proto-proyectos*, con un número definido de investigadores encargados de poner en marcha esta *proto-estructura*, y a partir de ahí se beneficiará de la iteración como estrategia de crecimiento.

La red se organizará en programas centrados en las principales enfermedades vasculares. Cada uno de los programas desarrollará un proyecto de investigación cooperativo. Los proyectos se centrarán en cuestiones concretas y articularán un plan distribuido en paquetes de trabajo, en los que participarán coordinadamente varios grupos, con objetivos concretos y un calendario de ejecución con hitos y entregables, permitiendo la evaluación de la progresión del proyecto.

Una de las directrices estratégicas de la RIV será la de dotarse de un programa científico integral explícito evaluable, más allá de la simple suma de los

proyectos correspondientes a cada uno de los programas. La principal razón para la existencia de un proyecto científico integral es la oportunidad que ofrece de cooperación entre grupos de distintos programas. Igualmente, la red considera necesaria la utilización de plataformas científicas comunes de carácter único o elevado valor estratégico. La hipótesis del proyecto científico de la RIV se formula en tres vertientes: a) existen mecanismos moleculares comunes a distintas enfermedades vasculares; b) los conocimientos en las distintas enfermedades y los síndromes vasculares se encuentran repartidos en ámbitos diversos e insuficientemente comunicados; y c) el abordaje de muchos objetivos de investigación vascular requiere una masa crítica grande y un elevado número de pacientes.

Consecuentemente, la propuesta científica de la red para los próximos cinco años se centra de manera especial en la solución de los problemas relacionados con la enfermedad arterial periférica en todas sus manifestaciones, las enfermedades de la aorta, la enfermedad cerebrovascular extracraneal, la enfermedad tromboembólica venosa, la enfermedad venosa crónica, los accesos vasculares para hemodiálisis y los factores de riesgo cardiovascular. En cuanto a la creación y potenciación de herramientas de investigación, los objetivos del programa científico de la red se centrarán en: a) la creación de una gran colección de muestras de uso común, almacenadas en los biobancos de los distintos centros participantes y accesibles de forma coordinada a los distintos grupos y programas de la red; b) la potenciación de plataformas tecnológicas de carácter único y elevado valor estratégico; c) la creación de una base de recursos de investigación de laboratorio (que incluya modelos genéticamente modificados); d) la organización de una plataforma de apoyo a la investigación clínica; y e) el establecimiento de vías de comunicación y cooperación entre grupos de investigación de laboratorio y grupos clínicos. La consecución de los objetivos del programa científico integral de la RIV se planificará y se diseñará intentando conformar un calendario preestablecido.

La ejecución del programa científico general de la red se evaluará anualmente en cuanto al cumplimiento de sus objetivos y la actividad cooperativa realizada a todos los niveles.

Programa de formación en investigación traslacional

Siendo obvio que los avances generados por la investigación vascular no se están transfiriendo adecuadamente (11), uno de los objetivos generales de la RIV es dotar a los científicos de una formación en la metodología, la ejecución y la gestión de la investigación que posibilite la traslación desde el conocimiento básico hasta el avance sociosanitario (12,13).

Por lo tanto, el programa de formación tendrá los siguientes objetivos: a) dotar a los investigadores del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada a convertir los descubrimientos básicos en nuevos modelos/paradigmas clínicos; b) dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para transformar los nuevos modelos/paradigmas en avances diagnósticos y terapéuticos que renueven la práctica clínica; c) dotar a los investigadores epidemiológicos del conocimiento y las habilidades precisas para incorporar los avances diagnósticos y terapéuticos a la mejora de la prevención y la preservación de la salud de la población; y d) dotar a los gestores científicos del conocimiento y las habilidades precisas para asegurar que los avances clínicos y sanitarios generan riqueza social en su sentido más amplio.

Para el desarrollo de este programa, se dispondrá de tres tipos de instrumentos: a) una prospección de cursos de formación; b) un plan de reuniones interactivas virtuales; y c) un plan de intercambio de científicos. El plan de cursos lectivos comprende acciones de formación cuyo contenido debe versar sobre "Avances en investigación traslacional" y "Gestión de la investigación biomédica". En ellos participarán todos los centros integrantes de la red, que se organizarán en colaboración con sociedades científicas y/o centros nacionales de investigación (p. ej., Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares). Un segundo grupo de cursos lectivos presenciales es el que debe tener lugar en las sedes respectivas de los centros individuales de la RIV, respondiendo a los planes docentes generales de las instituciones de las que forman parte y cuyo número, periodicidad y temas serán variables. El plan de reuniones interactivas virtuales tiene como finalidad mantener un flujo permanente de información y formación entre los centros de la RIV, utilizando para ello diversas modalidades de comunicación audiovisual.

El plan de intercambio de científicos es un instrumento del programa de formación y se basará en la estancia de investigadores de la RIV en centros ajenos al suyo propio. En una primera modalidad, el científico se desplazará a otro centro de la RIV con el objetivo de participar personalmente en la investigación de un proyecto cooperativo en el que toman parte su propio centro y el centro receptor, dentro de alguna de las líneas de investigación de la RIV. Una segunda modalidad es la relacionada con estancias en centros donde se ubicarán las plataformas de la RIV, con el objetivo de conocer el funcionamiento de estas y su utilización en proyectos de investigación en los que esté implicado su centro o no. Finalmente, podrá haber una tercera modalidad de estancias en centros de investigación externos a la RIV, nacionales o extranjeros, en los que el objetivo será la adquisición de una metodología no disponible en el conjunto de los centros de la RIV y necesaria para el desarrollo de alguno de los proyectos incluidos en las líneas de investigación de la RIV. La gestión del programa de formación estará encomendada a un subcomité responsable de la aprobación y la diseminación de los distintos planes, así como de la asignación de los fondos precisos para su ejecución y de la evaluación de los resultados de sus actividades.

Otras acciones estratégicas: plataformas, comunicación

La organización, la productividad científica y la formación serán los determinantes del rendimiento futuro de la RIV, pero su éxito va a depender también de que se implementen otras acciones estratégicas.

La RIV potenciará las plataformas de uso común: a) base de datos e informática; b) biobancos y colecciones; c) proteómica; d) genómica; e) metabolómica; f) extracción y normalización de ADN y otras proteínas; g) laboratorio de evaluación de datos de imagen; y h) animalario para la utilización de animales (modificados o no genéticamente).

El funcionamiento de la red se apoyará en un portal de internet interactivo que debe permitir no solo la difusión y el intercambio de información, sino la puesta en común de recursos informáticos para la coordinación y la gestión de investigación coope-

rativa. Asimismo, la RIV se propone disponer de un gabinete de prensa y comunicación dirigido a difundir los resultados de la investigación y la formación a la comunidad científica, la sociedad y el sistema productivo.

Proyectos estratégicos

Sobre estas bases, el plan estratégico que la RIV pretenderá implementar gira alrededor de los ejes siguientes:

1. *Desarrollo de un diseño científico basado en los procesos vasculares más relevantes*

Se considera que el proceso clínico será el eje conceptual de la red y que, para cumplir su misión, esta debe estar organizada en programas transversales, identificados como líneas prioritarias de investigación, que deben aplicarse, de una forma multidisciplinaria y complementaria, al estudio de los procesos vasculares con mayor repercusión sociosanitaria y mayor impacto en la expectativa y la calidad de vida. Dentro de este marco general, podríamos identificar *a priori* varios programas preferentes de investigación.

2. *Plan de formación*

El objetivo general del plan de formación de la RIV es forjar equipos de investigadores clínicos y básicos capaces de compartir un sistema de estudio de los problemas médicos-sanitarios vasculares que posibilite trasladar de manera efectiva las aportaciones de la ciencia biológica vascular a la realidad asistencial de los pacientes vasculares (14,15). El programa de formación de la RIV se marca los siguientes objetivos específicos: a) dotar a los investigadores clínicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación que indague en los fundamentos de las enfermedades vasculares; b) dotar a los investigadores básicos del conocimiento y las habilidades precisas para realizar una investigación destinada al avance diagnóstico y terapéutico de las enfermedades vasculares; c) estimular en los investigadores clínicos y básicos el trabajo en equipo desarrollando proyectos cooperativos; y d) estimu-

lar en clínicos y básicos la transferencia de los resultados de su investigación cooperativa al sistema sanitario, para su evaluación y aplicación ulterior.

La materialización de estos objetivos pasa por la implementación inicial de un plan de formación lectivo (presencial y/o a distancia) y un programa de intercambios. La formación lectiva se concibe como una actividad presencial y/o a distancia y de periodicidad anual. Los discentes del curso serán jóvenes investigadores clínicos y básicos, representantes de todos los centros de la red. Los docentes serán investigadores nacionales y extranjeros, con experiencia contrastada en investigación traslacional vascular, que desarrollarán unos contenidos prácticos representativos de las líneas de la red. El programa de intercambio de investigadores se pretende que incluya la estancia de investigadores de la red en centros ajenos al suyo propio, con el objetivo de intervenir directamente en la investigación de un proyecto cooperativo en el que participen su propio centro y el centro receptor. Se contempla otro tipo de estancias en centros donde estarán ubicadas las plataformas de la RIV, con el objetivo de que los investigadores conozcan el funcionamiento de estas y su aplicación a proyectos concretos de la red en los que esté o no implicado su centro.

3. *Otras acciones estratégicas*

Es evidente que la productividad del proyecto científico, la estructura organizativa y la formación son los determinantes máximos del rendimiento futuro de la red, pero su éxito exige que se implementen otras acciones estratégicas, entre las que destacan: a) desarrollo de programas específicos que ayuden a obtener el máximo rendimiento de las acciones de investigación de los grupos, incluidos el programa de coordinación de grupos asistenciales, el programa de calidad y evaluación interna; b) potenciación de las plataformas de uso común; c) plan de difusión y transferencia de los resultados de la investigación a la comunidad científica, la sociedad y el sistema productivo; d) plan de movilidad, para aumentar la competitividad

investigadora de los miembros de la red a través de estancias en centros de la propia red o centros extranjeros; y e) sistema de evaluación de la red mediante la aplicación periódica de indicadores de estructura, procesos y resultados de producción científica de la red.

PROGRAMAS CIENTÍFICOS 2019-2024

Inicialmente, la RIV arrancará con cinco *proto-proyectos*, que irán concretándose progresivamente por el equipo inicial de estos proyectos y que serán los responsables de poner en marcha esta *proto-estructura*, a partir de la cual se consolidarán líneas, programas y proyectos futuros.

Los *proto-proyectos* científicos con los que la RIV pretende arrancar son los descritos a continuación.

Isquemia crítica. Proyecto Amputación Zero

Son objetivos de este programa, entre otros: a) explorar los mecanismos moleculares y celulares implicados en su fisiopatología; b) desarrollar y probar nuevos biomarcadores, bioquímicos y de imagen, capaces de identificar, diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento y los eventos clínicos en pacientes con isquemia crítica; c) desarrollar nuevas dianas de tratamiento; d) llevar a cabo ensayos clínicos con el objetivo de prevenir o revertir la isquemia crítica y reducir la tasa de amputación; y e) desarrollar biotecnología e innovación en el tema.

Enfermedad aneurismática. Aplicación de Big Data Analytics e inteligencia artificial

Son objetivos de este programa: a) investigar el papel de la genética, la epigenética, la hemodinámica y los factores de riesgo en el desarrollo de aneurismas aórticos; b) identificar los mecanismos moleculares y biológicos implicados en la dilatación de la pared vascular; y c) desarrollar nuevas estrategias terapéuticas guiadas por marcadores genéticos y biomecánicos en el manejo clínico de esta enfermedad.

Trombosis venosa profunda. Investigación traslacional

Son objetivos de este programa: a) explorar los mecanismos moleculares y celulares implicados en su fisiopatología; b) desarrollar y probar nuevos biomarcadores, bioquímicos y de imagen, capaces de identificar, diagnosticar y monitorizar la respuesta al tratamiento y los eventos clínicos en pacientes con trombosis venosa profunda; c) desarrollar nuevas dianas de tratamiento; d) llevar a cabo ensayos clínicos con el objetivo de prevenir o tratar la trombosis venosa profunda; e) mejorar el diagnóstico, el manejo clínico, el tratamiento y la estratificación de riesgo de estos individuos con el objeto de evitar la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida; f) integrar las actividades clínicas y básicas en investigación con el objeto de mejorar la eficiencia clínica y científica en esta patología; y g) desarrollar biotecnología e innovación en el tema.

Investigación clínica en accesos para hemodiálisis

Son objetivos de este programa: a) profundizar en el conocimiento, el pronóstico, la atención y el coste-beneficio en los accesos vasculares para hemodiálisis; b) organizar una plataforma científica y tecnológica horizontal capaz de llevar a cabo ensayos clínicos e investigación traslacional en accesos vasculares para hemodiálisis; c) profundizar en la fisiopatología y el tratamiento del fallo del acceso vascular para hemodiálisis utilizando una aproximación conjunta clínica, genética y bioquímica; d) identificar a los candidatos más apropiados que puedan beneficiarse de tratamientos complejos y costosos, con el objetivo de mejorar el pronóstico y el coste-beneficio; y e) estudiar nuevos mecanismos proinflamatorios de activación celular y del desarreglo núcleo-citoplasma en el tejido vascular implicado en el acceso vascular.

Enfermedad carotídea. Investigación traslacional

Son objetivos de este proyecto: a) profundizar en el conocimiento de los mecanismos del daño

por isquemia cerebral secundaria a patología carotídea y los factores genéticos y ambientales que los modulan, así como desarrollar tratamientos eficaces y seguros para pacientes con patología carotídea extracraneal; b) profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes a la progresión y la desestabilización de la placa de ateroma y a la trombosis intracarotídea, de manera que sea posible desarrollar nuevas estrategias terapéuticas; y c) investigar, mediante herramientas epidemiológicas, métodos que identifiquen qué pacientes se encuentran en riesgo de sufrir procesos adversos cerebrovasculares isquémicos, inestabilidad de la placa y mala evolución clínica y los resultados en el manejo de pacientes con patología carotídea sintomática y asintomática.

FUNCIONAMIENTO EN RED, ACTIVIDAD COOPERATIVA

El requisito para que la RIV alcance sus objetivos es la realización de un número significativo de actividades cooperativas que involucren a distintos centros de la red. El análisis de actividad cooperativa se realizará anualmente y evaluará el volumen de proyectos de cooperaciones científicas dentro de su estructura.

PUBLICACIONES

Aunque no cabría esperar producción científica durante el primer año de funcionamiento de una red de investigación cooperativa, el objetivo planteado es poner en funcionamiento los primeros *proto-proyectos* de investigación para que generen producción científica el segundo año, si bien puede que alguno de estos *proto-proyectos* produzca publicaciones iniciales durante el primer año.

TRANSFERENCIA DE RESULTADOS

La misión última de la RIV es la mejora de la salud vascular de nuestra sociedad y de la población en general, por lo que los resultados traslacionales se consideran de especial importancia. En este sentido,

la RIV espera completar en el futuro la transferencia a la práctica clínica de los resultados obtenidos de su actividad. Asimismo, se espera poder transferir a la clínica los resultados de estudios epidemiológicos.

PROYECTOS COORDINADOS

La red perseguirá que la mayoría de los grupos que la compongan progresivamente vayan iniciado proyectos de investigación científica en cooperación, con lo que se alcanzará su principal objetivo instrumental. Es tarea para el futuro ir sumando grupos y talento que propicien y afiancen el crecimiento de la red. Es aspiración a futuro que se realicen solicitudes para proyectos coordinados en la convocatoria ordinaria FIS, proyectos en la convocatoria de proyectos de investigación clínica independiente, para la convocatoria CNIC e incluso para el Programa Marco europeo. No se puede despreciar la vertiente privada en cuanto a la obtención de fondos para los proyectos de investigación independiente promovidos por líneas y grupos integrados en la red.

VISIBILIZACIÓN

La visibilidad de la red debe potenciarse por la implementación de diversas medidas y acciones de información y comunicación, entre las que habrá que proyectar la implementación de un portal de internet interactivo en la página web de la SEACV (<http://seacv.es>) que permitirá no solo la difusión y el intercambio de información, sino la puesta en común de recursos informáticos (aplicaciones, bases de datos) para la coordinación y la gestión de investigación cooperativa en red de forma segura y eficaz.

REFLEXIONES FINALES

En suma, la RIV aspira a ser un instrumento eficaz para estimular la investigación traslacional de las enfermedades vasculares en nuestro país en el seno de la SEACV. Su objetivo es facilitar las sinergias entre grupos y el intercambio de información entre científicos básicos, clínicos y epidemiológicos y promover

la investigación cooperativa con fines de transferencia de los hallazgos biomédicos a la práctica clínica y a la salud poblacional. Ambicionamos tener visibilidad entre la comunidad científica en los próximos años, cuando vayan culminando los estudios cooperativos. Otro propósito de la RIV es formar personal investigador y facilitar el intercambio de información y técnicas, así como generar un ambiente intelectual común que fomente la investigación traslacional en las enfermedades vasculares. En este tipo de investigación, el trabajo a largo plazo es determinante de la obtención de logros válidos y útiles. Cabe pensar, pues, que la RIV, entendida como herramienta para implementar esa investigación de las enfermedades vasculares en nuestro país, es una apuesta de futuro de nuestra SEACV. Finalmente, tanto el órgano de coordinación como todos sus integrantes deben considerar a la RIV como una red dinámica y abierta a la integración futura de nuevos grupos de investigación.

Nos encontramos en un estadio incipiente, a todos los niveles, en la construcción de la Red. Podemos considerar un éxito si antes de dos años se ha conformado la estructura mínima y necesaria para el funcionamiento de dicha Red, que me he marcado como objetivo prioritario y principal reto personal como vocal de investigación, y espero que se beneficie de ello el resto de la SEACV en lo venidero.

Tenemos conocimiento de la existencia de otras iniciativas de trabajo cooperativo en el seno de la SEACV. En ningún caso la RIV tiene la intención de monopolizar ni acaparar, ni mucho menos interferir, en iniciativas con propósito autónomo y entidad propia que quieran constituirse de forma diferencial; en cualquier caso, debe haber cabida para proyectos paralelos o incluso dar opción a aquellos que pudieran tener interés por integrarse dentro del marco de la RIV, ya que pretende amparar iniciativas y proyectos investigadores colaborativos originados e impulsados desde cualquier grupo/s activo/s y con interés en desarrollar un trabajo común que afiance y expanda nuestra labor investigadora de calidad, que tan limitada es a día de hoy.

Es, por el momento, hasta donde hemos avanzado, con la esperanza de empezar a darle contenido (estructural y científico) y construir el entramado que pretende soportar el devenir de la Red, que no es sino la fase en la que actualmente nos encontramos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte. Citado: 17 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>
2. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalaria. Citado: 13 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p414&file=inebase&L=0>
3. Instituto de Salud Carlos III. Citado: 13 de junio de 2019. Disponible en: www.isciii.es
4. Sánchez PL, Fernández-Baza A, Fernández-Avilés F. ¿Qué son las redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS)? *CardiCore* 2011;46:131-5.
5. Marrugat J, López-López JR, Heras M, Tamargo J, Valverde M. Red cardiovascular HERACLES. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:66-75.
6. Alonso-Pulpón L, Borrás X, Brugada J, Cinca J, Fernández Cruz A, González Juanatey JR, et al. Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardiaca (REDINSCOR). Redes temáticas de investigación cooperativa del Instituto de Salud Carlos III. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:76-81.
7. García-Dorado D, Castro-Beiras A, Díez J, Gabriel R, Gimeno-Blanes JR, Ortiz de Landazuri M, et al. Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares (RECAVA). *Rev Esp Cardiol* 2008;61:58-65.
8. Ministerio de Economía y Competitividad. Resolución de 8 de febrero de 2012, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se aprueba la convocatoria de ayudas de la Acción Estratégica de Salud, en el marco del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2008-2011. Boletín Oficial del Estado, 2 de marzo de 2012, nº 53. Sección III. Citado: 13 de junio de 2019. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/03/02/pdfs/BOE-A-2012-3035.pdf>
9. Red de Investigación Cardiovascular. Citado el 5 de mayo de 2019. Disponible en: www.redinvestigacioncardiovascular.es
10. García-Dorado D, Díez J, Cinca J, Marrugat J, Fernández-Avilés F. Cooperative research in biomedicine. Spain's cardiovascular network, Red de Investigación Cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(4):254-8.
11. Nieuwlaar R, Schwalm JD, Khatib R, Yusuf S. Why are we failing to implement effective therapies in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2013;34:1262-9.
12. Lauer MS, Skarlatos S. Translational research for cardiovascular diseases at the National Heart, Lung, and Blood Institute: moving from bench to bedside and from bedside to community. *Circulation* 2010;121:929-33.
13. Lauer MS. Advancing cardiovascular research. *Chest* 2012;141:500-5.
14. Gray ML, Bonventre JV. Training PhD researchers to translate science to clinical medicine: closing the gap from the other side. *Nat Med* 2002;8:433-6.
15. Archer SL. The making of a physician-scientist - The process has a pattern: lessons from the lives of Nobel laureates in medicine and physiology. *Eur Heart J* 2007;28:510-4.



Artículo Especial

Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (informe de situación, Junio de 2019)

Long term mortality signal associated to treatment with paclitaxel-eluting devices in peripheral arterial disease. (status report, June 2019)

Francisco Álvarez Marcos, en nombre de la Junta Directiva de la SEACV

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo

Resumen

Se resumen a continuación las principales reacciones y eventos de interés que se han venido produciendo en la comunidad vascular internacional desde el pasado mes de diciembre de 2018, cuando se publicó el metaanálisis de Konstantinos Katsanos, hasta junio de 2019. Este estudio, que ha sido severamente criticado, identifica la falta de fiabilidad de los resultados comunicados por la industria. A la luz de los datos hasta ahora expuestos, la SEACV hace una serie de recomendaciones basadas en la información disponible hasta ahora sobre los balones y *stent* farmacoadsorbidos con paclitaxel que están en la misma línea que los organismos internacionales.

Palabras clave:

Paclitaxel. SEACV. Organismos internacionales.

Abstract

This paper summarizes the main reactions and events of interest that have been occurring in the international vascular community since last December 2018, when the meta-analysis by Konstantinos Katsanos was published. This study, which has been severely criticized, identifies the unreliability of the results reported by the industry. In light of the data presented so far, the SEACV makes a series of recommendations about the paclitaxel-eluting balloons and stents based on the information available until now which are in line with international organizations.

Key words:

Paclitaxel. SEACV. International organizations

Recibido: 26/06/2019 • Aceptado: 26/06/2019

Álvarez Marcos F. Mortalidad a largo plazo asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento del paciente con enfermedad arterial periférica (informe de situación, 20 de junio de 2019). *Angiología* 2019;71(4):154-159.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00022>

Correspondencia:

Francisco Álvarez Marcos. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Av. Roma, s/n. 33011 Oviedo
e-mail: alvarezmarcos@seacv.es

INTRODUCCIÓN

El metaanálisis Katsanos

Paclitaxel es un compuesto quimioterápico de la familia de los taxanos, aislado por primera vez a partir de la corteza del tejo del pacífico (*Taxus brevifolia*) en el año 1968. Basa su acción citotóxica en la interferencia con la subunidad β de la tubulina, bloqueando de este modo la mitosis e induciendo o bien la apoptosis celular o bien la entrada de las células en la fase G del ciclo celular (quiescencia). Se comercializó por primera vez en el año 1993 (Taxol®, Bristol-Myers Squibb, NY, USA) y ha sido responsable de importantes mejoras en el pronóstico de distintas especies tumorales, fundamentalmente de mama, ovario, pulmón y sarcoma de Kaposi.

A finales de la década de los 90 del pasado siglo, distintos estudios mostraron la posibilidad de recubrir con un polímero impregnado en fármacos la superficie metálica de los *stents* coronarios, para luchar contra la temida hiperplasia intimal, responsable en muchos casos de la trombosis del vaso tratado. En 2002, la Food and Drug Administration (FDA) concedió la aprobación del primer *stent* coronario liberador de un fármaco antihiperplasia (sirolimus): el *stent* Cypher® (Cordis, Milpitas, CA, USA). Dos años después se aprobó el uso del *stent* Taxus® (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), la primera plataforma liberadora de paclitaxel utilizada en el tratamiento de la enfermedad arterial. Ambos dispositivos constituyen la primera generación de *stents* coronarios liberadores de fármacos y pronto fueron superados por una segunda generación con menor grosor del recubrimiento, basados en cromocobalto y cromoplatino y con otros fármacos como everolimus o novolimus. Un metaanálisis de 2017 (1) que compara ambas generaciones describe a medio plazo una mayor tasa de revascularización de lesión diana y de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) asociada al uso de *stents* liberadores de paclitaxel. Otro estudio similar mostró una reducción significativa del riesgo de MACE a cuatro años (RR 0,44, IC 95%: 0,19-0,98) para la segunda generación, lo que justifica que el uso actual del paclitaxel en el territorio coronario sea residual y se considere superado. No obstante, *ningún ensayo clínico o metaanálisis muestra una señal de*

mortalidad incrementada para el uso de stents liberadores de paclitaxel en coronarias, tras ajustar para eventos cardiovasculares.

El primer ensayo clínico sobre el uso de paclitaxel en enfermedad arterial periférica se publicó en el año 2008 (Tepe y cols., Tubinga, Alemania) (2). Se realizó utilizando el balón liberador Cotavance® de Bavaria Medizin, posteriormente adquirida por la compañía Bayer AG (Leverkusen, Alemania) y actualmente en desuso. En este primer estudio, la tasa de revascularización de lesión diana a 24 meses se redujo del 52% al 15%, mostrando un desempeño prometedor y dando lugar al desarrollo de toda una gama de dispositivos liberadores, aprobados por la FDA y por la Agencia Europea del Medicamento entre 2009 y 2015 (Tabla I). A ese respecto, *la agencia norteamericana se ha mostrado siempre más conservadora* tanto en el número de dispositivos aprobados como en el tiempo requerido para obtener la autorización. Así, el primer *stent* de uso periférico aprobado en Estados Unidos (Zilver® PTX, Cook Medical, Bloomington, IN, USA) recibió la autorización FDA en el año 2012, habiendo obtenido sin embargo el marcado CE tres años antes. El primer balón liberador, en la misma línea, recibió la aprobación de la FDA en 2014, tras cuatro años de uso en Europa con marcado CE (Lutonix® 035, BD Medical, Franklin Lakes, NJ, USA).

El uso de paclitaxel en tratamientos oncológicos y en el sector coronario no se ha asociado a un incremento de mortalidad a corto, medio o largo plazo en ninguno de los estudios de evidencia primaria o secundaria disponibles hasta la fecha. No obstante, en estas dos patologías es difícil identificar una señal de este tipo al tratarse ambos de procesos con impacto directo en la mortalidad, por lo que un eventual incremento queda enmascarado por el notorio beneficio derivado del tratamiento en sí.

El pasado 18 de diciembre de 2018 se publicó en el *Journal of the American Heart Association* un metaanálisis realizado por Konstantinos Katsanos y su equipo del Hospital Patras de Atenas (3). En él se analizaba la mortalidad a uno, dos y cinco años asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en el tratamiento de la isquemia crónica de miembros inferiores. Este trabajo sintetiza información procedente de 28 ensayos clínicos, entre ellos los ensayos pivotaes que condujeron a la aprobación de los principales dispositivos, con un total de 4663 pacientes.

Tabla I. Dispositivos liberadores de paclitaxel aprobados para el tratamiento de enfermedad arterial periférica

	Europa	Estados Unidos
DCB	Lutonix® (BD Interventional) In.Pact® (Medtronic) Stellarex® (Philips)	
	Elutax® (Aachen Resonance) SeQuent® Please (Braun) Pak® (Balton) BioPath™ (Biosensors Int.) Passeo® (Biotronik AG) Ranger™ (Boston Scientific) Aperto® (Cardionovum) Legflow® (Cardionovum) Freeway™ (Eurocor GmbH) Extender® (Invamed) Luminor (iVascular®)	-
DES	Zilver® PTX® (Cook Medical) Eluvia™ (Boston Scientific)	
	Angiolite (iVascular®)	-

DEB: drug-eluting balloon (balón liberador de fármaco); DES: drug-eluting stent (stent liberador de fármaco).

Conviene resaltar, no obstante, que el 89% de los pacientes fueron tratados por claudicación intermitente (isquemia crónica grado IIA/B de Fontaine). El metaanálisis no muestra diferencias entre grupos para la mortalidad a un año (28 ensayos incluidos, 2,3% vs. 2,3%, RR 1,08, IC 95%: 0,72-1,61), pero sí muestra un incremento significativo en el grupo tratado con paclitaxel frente al grupo tratado con angioplastia simple sin fármaco, tanto a dos años (12 ensayos incluidos, 7,2% vs. 3,8%, RR 1,68, IC 95%: 1,15-2,47) como a cinco años (tres ensayos incluidos, 14,7% vs. 8,1%, RR 1,93, IC 95%: 1,27-2,93). Esto supone un número necesario para dañar (NNH) de tan solo 14 pacientes. La importancia de estos datos hizo que se filtrasen al público 13 días antes de su publicación *on-line*, el 5 de diciembre.

CRONOLOGÍA Y ESTADO ACTUAL

Se resumen a continuación las principales reacciones y eventos de interés que se han venido pro-

duciendo en la comunidad vascular internacional desde el pasado mes de diciembre de 2018 hasta junio de 2019.

13 de diciembre de 2018

Los ensayos clínicos BASIL-3 (Birmingham Clinical Trials Unit), SWEDEPAD-1 y SWEDEPAD-2, que incluían todos un grupo de pacientes tratados con dispositivos liberadores de paclitaxel, *suspenden el reclutamiento*. En el caso del ensayo SWEDEPAD-2, esta parada se debe a un análisis interino de seguridad realizado por los propios organizadores del ensayo.

17 de enero de 2019

Primera comunicación de la FDA sobre el uso de paclitaxel en enfermedad arterial periférica (Tabla II). En resumen, se recomienda cautela en el uso.

18 de enero de 2019

Se publica en el *Journal of the American College of Cardiology* un metaanálisis firmado por Peter A. Schneider y Gunnar Tepe (4) centrado en el dispositivo In.Pact® de Medtronic, de cuyos ensayos pivotaes ambos fueron investigadores principales. El estudio pondera los resultados de mortalidad a cinco años de cuatro estudios sobre este balón liberador en concreto y halla una mortalidad del 9,29% para el brazo de paclitaxel frente al 11,15% en el brazo de angioplastia simple sin fármaco ($p = 0,399$).

12 de febrero de 2019

Se publica en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) un metaanálisis de Eric A. Secemsky y cols. (5) en el cual se analiza la mortalidad asociada al uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en 16 500 pacientes de la base de datos de Medicare (Estados Unidos). Este estudio no encuentra diferencias en mortalidad, pero incluye una mediana de seguimiento a tan solo 389 días.

Tabla II. Recomendaciones de organismos internacionales sobre el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en enfermedad arterial periférica, emitidas en la primera mitad de 2019

	FDA inicial 17 enero 2019	FDA final 15 marzo 2019	UK MHRA 6 junio 2019
Crítica a la evidencia (Katsanos y cols.)	Necesita más información	Datos a largo plazo limitados Causalidad no explicable Estudios no diseñados para ver mortalidad (bajo poder)	Señal plausible Sin evidencia de sesgos por confusión Posible relación con la dosis
Reporte	Comunicar cualquier evento adverso o sospecha (MedWatch)		Eventos adversos Causa de muerte *Tanto a autoridades nacionales como a fabricantes
Seguimiento	Monitorización estrecha		Considerar intensificarlo (teléfono, etc.)
Paciente	Discutir estos hallazgos con los pacientes (no menciona el consentimiento)	<ul style="list-style-type: none"> – Incluir información detallada en el consentimiento informado – Optimizar prevención secundaria de enfermedad cardiovascular 	<ul style="list-style-type: none"> – Involucrar en discusión riesgo-beneficio (consentimiento informado) – Asegurar seguimiento adecuado
Claudicación intermitente		Buscar alternativas hasta que no se aclare la señal	No utilizar de rutina
Isquemia crítica	Sin recomendación	N/D *Uso adecuado en poblaciones con alto riesgo de reestenosis	El uso sigue siendo apropiado

15 de febrero de 2019

Medtronic confiesa un “*error de programación*” (sic) en los ensayos clínicos pivotaes del dispositivo In.Pact®, en lo tocante a la mortalidad a tres años. Frente a los datos comunicados en el metaanálisis de P. A. Schneider el 18 de enero, en esta rectificación se reportan cifras de mortalidad del 15,12% para el brazo de paclitaxel. El 28 de mayo de 2019 se publicó en JACC una rectificación al citado metaanálisis, reconociendo esta nueva e inquietante información (6).

22 de febrero de 2019

Cook Medical comunica un *error tipográfico* en sus datos referentes al dispositivo Zilver® PTX® (7). Según

este error, se habrían invertido de forma “no deliberada” las cifras de mortalidad a cinco años entre los grupos tratados con y sin paclitaxel, resultando tras la corrección una mortalidad del 16,9% en el grupo tratado con el fármaco y del 10,2% en el grupo control. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

15 de marzo de 2019

La FDA emite un segundo comunicado formal con un preanálisis de los datos individuales de los pacientes que participaron en los ensayos pivotaes, confirmando un incremento en la mortalidad a cinco años asociado a los dispositivos liberadores de paclitaxel (20,1% vs. 13,4%). Recomienda buscar alternativas al tratamiento con estos dispositivos siempre que sea

posible y *reservar su uso para los pacientes con mayor riesgo de reestenosis*. Además, convoca un panel de expertos (Circulatory System Devices Panel) para el 19 y el 20 de junio de 2019 en Gaithersburg, Maryland, para analizar los datos individuales de pacientes y emitir unas recomendaciones más sólidas.

20 de marzo de 2019

El equipo de Katsanos y cols. actualiza su metaanálisis incluyendo datos a largo plazo del ensayo LEVANT-2 y de los estudios IN.PACT SFA, ZILVER-PTX y THUNDER (ya analizados en la publicación original del 18 de diciembre). Se confirma la señal de mortalidad advertida inicialmente, con un riesgo relativo a cinco años de 1,617 (IC 95%: 1,202-2,174) (8).

19 y 20 de junio de 2019

Se reúne el Circulatory System Devices Panel de la FDA en Gaithersburg (Maryland). En este evento, que se está celebrando en paralelo a la redacción de este informe, se analizan en detalle los estudios a nivel de paciente y la mejor evidencia disponible para intentar emitir un mensaje oficial y una recomendación de uso de estos dispositivos. Algunos de sus momentos destacados se están compartiendo en las redes sociales (Twitter):

- Robert Yeh (Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA) presenta resultados “del mundo real” (es decir, de registros prospectivos, no aleatorizados) sobre 20 536 pacientes tratados en Estados Unidos. Este estudio incluye 4.439 enfermos tratados con balón liberador y 1.243 con *stent* liberador, con un seguimiento medio de 763 días (más de dos años). A 1.000 días (aproximadamente, tres años) no se encuentran diferencias significativas en la mortalidad (HR 1,09 [IC 95%: 0,98-1,22]).
- Continúa sin identificarse un mecanismo causal plausible y se considera que ningún estudio actual en modelos animales lo explica de forma convincente. Es necesario realizar más estudios sobre nuevos modelos animales al efecto.

PRINCIPALES CRÍTICAS

La comunidad vascular ha criticado severamente el metaanálisis de Katsanos desde el momento mismo de su publicación y se ha mostrado de algún modo reticente a aceptar la veracidad de la señal de mortalidad que pone de manifiesto (9,10). Entender este hecho pasa por comprender el enorme beneficio que representa a día de hoy el uso de paclitaxel en diversos sectores anatómicos del árbol vascular.

Sin embargo, el metaanálisis de Katsanos identifica de forma sólida una potencial señal de alarma (que habrá de verificarse exhaustivamente en futuros estudios diseñados al efecto) y ha servido, además, para evidenciar una vez más *la falta de fiabilidad de los resultados comunicados por la industria*, aún en el marco de ensayos clínicos auditados y refrendados por las agencias y publicados en revistas de alto impacto.

Las principales críticas a este estudio pueden resumirse, a nuestro juicio, en:

- Se desconoce el mecanismo causal que puede originar un incremento en la mortalidad asociada al uso de paclitaxel.
- Un porcentaje elevado de pacientes incluidos en los ensayos clínicos objeto del metaanálisis no tiene una causa de muerte claramente identificable (“*other*”).
- No se ha conseguido establecer un efecto dosis-respuesta (11).
- Hasta un 30% de los pacientes de estos estudios sufrieron el fenómeno conocido como “*crossover*”, que se produce al realizar un análisis estadístico por intención de tratar. Así, pacientes asignados al brazo de tratamiento *sin* fármaco habrían recibido tratamiento con dispositivos con paclitaxel tiempo después del primer procedimiento, corrompiendo la pureza causal de las asociaciones encontradas. Por ello, se considera que en este caso ha de recurrirse a estudios con datos directos a nivel de pacientes (no metadatos) y sin aplicar el enfoque por intención de tratar.

RECOMENDACIÓN DE LA SEACV

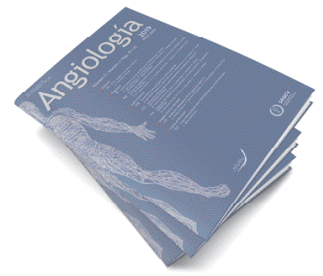
A la luz de los datos anteriormente expuestos, se recomienda (en la misma línea que los orga-

nismos internacionales que se han pronunciado al respecto):

- Evitar el uso de dispositivos liberadores de paclitaxel en *pacientes con claudicación intermitente (grados IIA/B de Fontaine), de forma temporal* hasta que no se aclaren las implicaciones de la señal de mortalidad descubierta en diciembre de 2018.
 - En pacientes con *isquemia crítica* de miembros inferiores y con complicaciones del acceso vascular para hemodiálisis parece *justificado el uso* según riesgo-beneficio.
 - Mantener la *trazabilidad* de los dispositivos empleados en cada paciente, almacenando en su historia clínica los datos relativos al implante (dispositivo, longitud, número de referencia, lote).
 - Intensificar el *seguimiento* en este subgrupo de pacientes, con especial atención al reporte de eventuales eventos adversos o su sospecha, y a aquilatar la causa de muerte en caso de fallecimiento del paciente.
3. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2018;7(24):e011245.
 4. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Mortality not correlated with paclitaxel exposure: an independent patient-level meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(20):2550-63.
 5. Secemsky EA, Kundi H, Weinberg I, Jaff MR, Krawisz A, Parikh SA, et al. Association of survival with femoropopliteal artery revascularization with drug-coated devices. *JAMA Cardiol* 2019;4(4):332-40.
 6. Schneider PA, Laird JR, Doros G, Gao Q, Ansel G, Brodmann M, et al. Correction. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(20):2643-5.
 7. Correction to: durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery 5-year results of the Zilver PTX randomized trial. *Circulation* 2019;139(8):e42.
 8. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Response to letter by Bonassi on article, "Risk of death following application of paclitaxel-coated balloons and stents in the femoropopliteal artery of the leg: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". *J Am Heart Assoc* 2019;8(10):e012172.
 9. Zeller T, Noory E, Beschoner U, Böhme T, Mpj Reijnen M. Outstanding effectiveness of paclitaxel-based technologies for the treatment of femoropopliteal artery occlusive disease on the potential expense of increased late all-cause mortality? No reason to panic. *VASA* 2019;48(2):109-11.
 10. Fanelli F, Cortese B, Zeller T. Use of paclitaxel-eluting technologies in the femoropopliteal segment under scrutiny over possible link to late all-cause mortality: time to panic or an opportunity to resurge? *J Endovasc Ther* 2019;26(1):41-3.
 11. Holden A, Varcoe RL, Jaff MR, Schneider PA, Tepe G, Zeller T. Paclitaxel and mortality: the dose argument is critical. *J Endovasc Ther* 2019;58:1526602819857241.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kong J, Liu P, Fan X, Wen J, Zhang J, Zhen Y, et al. Long-term outcomes of paclitaxel-eluting versus sirolimus-eluting stent for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2017;27(7):432-9.
2. Tepe G, Zeller T, Albrecht T, Heller S, Schwarzwälder U, Beregi J-P, et al. Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008;358(7):689-99.



Caso Clínico

Úlcera atípica en paciente con infecciones pulmonares de repetición: estudio de un caso

Atypical ulcer in patient with recurrent pulmonary infections: a case study

Alejandra Bartolomé Sánchez¹, Abel Vélez¹, José Manuel Buisán¹, Sandra Freire¹, Miguel Ángel Torralba²

Servicios de ¹Angiología y Cirugía Vasculiar y ²Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Resumen

Palabras clave:

Úlcera.
Inmunodeficiencia.
Cirugía vascular.
Hipogammaglobulinemia.

Presentamos el caso de un varón de 76 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dislipemia, insuficiencia cardiaca, taquicardia paroxística supraventricular y septoplastia, con úlcera dolorosa en cara posterior de la pierna izquierda de dos semanas de evolución, sin clínica previa de claudicación ni pulsos distales en extremidades inferiores (EEII). Se descartaron úlceras mediante anamnesis, claudicometría, arteriografía y biopsia. Se diagnosticó de déficit mixto de inmunoglobulinas, e infección sistémica por *Aspergillus*. Se estableció tratamiento con itraconazol e inmunoglobulinas y mejoró el estado general y de la úlcera.

Abstract

Key words:

Ulcer.
Immunodeficiency.
Vascular surgery.
Hypogammaglobulinemia.

We present the case of a 76-year-old man, with a history of arterial hypertension (AHT), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), dyslipidemia, heart failure, supraventricular paroxysmal tachycardia, septoplasty, with a painful ulcer on the left leg (two weeks of evolution), no previous clinical manifestation of claudication and no distal pulses in lower extremities. Ulcers were ruled out by anamnesis, claudicometry, arteriography and biopsy. Then, a mixed immunoglobulin deficit was diagnosed, with a systemic infection by *Aspergillus*. Treatment with itraconazole and immunoglobulins was established, improving the general condition and the ulcer.

Recibido: 02/02/2019 • Aceptado: 01/05/2019

Bartolomé Sánchez A, Vélez A, Buisán JM, Freire S, Torralba MA. Úlcera atípica en paciente con infecciones pulmonares de repetición: estudio de un caso. *Angiología* 2019;71(4):160-163.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00021>

Correspondencia:

Alejandra Bartolomé Sánchez. Servicio de Angiología.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza
e-mail: alebs_92@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Historia clínica y pruebas complementarias

Presentamos el caso de un varón de 76 años, sin alergias medicamentosas, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dislipemia, insuficiencia cardíaca, taquicardia paroxística supraventricular, exfumador (26 años) y septoplastia. El paciente acudió por úlcera en cara posterior de pierna izquierda de dos semanas de evolución, con 3 cm de diámetro, morfología estrellada, intensa reacción inflamatoria, capilaritis en fondo ulceroso, exudación y fibrina. No existían traumatismo previo ni datos de claudicación. En tratamiento con bisoprolol 2,5 mg, losartán 50 mg e inhaladores broncodilatadores.

En exploración, no se apreciaron pulsos ni flujos distales en extremidades inferiores (EEII). Los índice tobillo/brazo (ITB) fueron 1,07 (derecho) y 1 (izquierdo). Se inició dieta hipograsa, analgesia, heparina de bajo peso, dosis profiláctica (40 mg). La lesión fue positiva para *Enterococcus faecalis* y *Enterobacter cloacae* y se pautó antibiótico. Se descartó etiología hipertensiva (Martorell) puesto que el paciente no era diabético y presentaba cifras tensionales en rango.

Se realizó arteriografía diagnóstica de extremidad inferior izquierda y se halló oclusión poplítea distal con salida por dos vasos. Posteriormente, se llevó a cabo una claudicometría, que finalizó a los 100 m por disnea sin dolor.

Con estos datos, la anamnesis y la presentación de dolor desproporcionado, se descartó causa isquémica. Además, se evaluaron causas autoinmunes, carcinoma o vasculíticas. Se inició tratamiento con prostaglandinas, que se retiraron por mala tolerancia y agravamiento del cuadro respiratorio. Por ello, se derivó a evaluación por Dermatología, tomando biopsia del lecho y bordes. Se objetivó entonces "proliferación de estructuras de tipo capilar, algunas con trombosis, vasos de mediano calibre con extensa calcificación de pared e hiperplasia miointimal con obliteración de la luz y leve infiltrado neutrofilico disperso en dermis. No se objetivaron cambios de vasculitis ni imágenes sugestivas de crioglobulinemia". Un nuevo cultivo presentó resultado negativo

y un estudio de anticuerpos (ANA, anti-DNA, antitiroideos, antimúsculo liso, antimitocondrial y anticélulas) fue también negativo. Todo ello obligó al rechazo de posible vasculitis o un pioderma gangrenoso.

Evolución hospitalaria

Durante el ingreso presentó empeoramiento en clínica respiratoria de base, aumento de la expectoración y broncorrea purulenta. En radiografía de tórax se objetivó engrosamiento intersticial con granuloma calcificado en lóbulo superior izquierdo. Tras toma para cultivo, se inició tratamiento corticoideo, que hizo mejorar el cuadro, pero la úlcera se hizo más extensa, apareciendo una nueva lesión eritematosa en el dorso del pie.

Dada la tórpida evolución de la úlcera y la persistencia del dolor a pesar de analgesia, se realizó simpatectomía lumbar, puesto que el dolor es modulado por el sistema nervioso simpático y su bloqueo pretende lograr la interrupción de las eferencias simpáticas que origina la disminución de resistencia periférica, con aumento de temperatura local y *stop* de las aferencias viscerales de los miembros inferiores que viajan con los nervios simpáticos (1).

Ante una nueva agudización respiratoria y pico febril, se solicitó estudio de galactomanano para *Aspergillus* en sangre, que resultó positivo, y se inició tratamiento con itraconazol 100 mg/12 h, 3-6 meses. Se solicitó cultivo de hongos, que fue negativo, y proteinograma en suero, que presentó una hipogammaglobulinemia del 6%. Se solicitó estudio de inmunoglobulinas, en el cual se detectó un déficit de IgG (414 mg/dl), IgG1 (293 mg/dl), IgG2 (92,8 mg/dl), IgM (30,2 mg/dl) e IgA (13,7 mg/dl).

Diagnóstico

Aspergilosis sistémica secundaria a una probable inmunodeficiencia variable común (IVC). Se estableció tratamiento con inmunoglobulina humana con excelente evolución clínica y mejoría. Se dio el alta hospitalaria con el diagnóstico de úlcera atípica por hipogammaglobulinemia y aspergilosis sistémica.

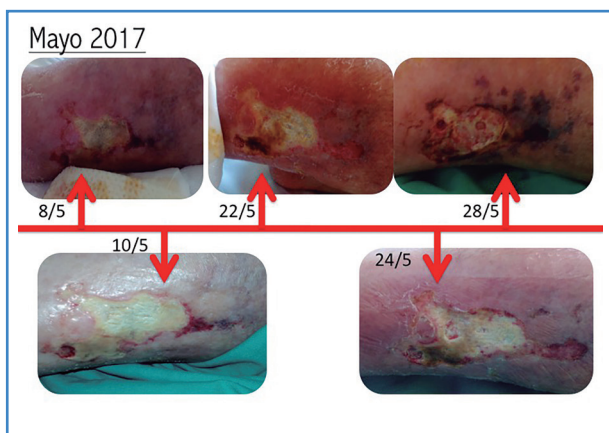


Figura 1. Evolución cronológica de la lesión en las dos primeras semanas.

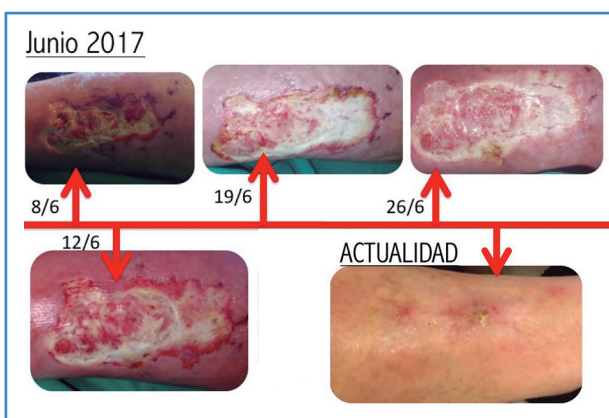


Figura 2. Evolución cronológica de la lesión en el segundo mes y actualidad.

Evolución domiciliaria

El paciente ha reanudado su vida habitual. El galactomanano en sangre es negativo (criterio de curación) y se mantienen inmunoglobulinas sin complicaciones. Tras vacunación para gripe y neumococo, se encuentra en clase funcional I (NYHA) y sin ingresos hospitalarios.

DISCUSIÓN

Las úlceras vasculares en extremidades inferiores responden mayoritariamente a insuficiencia venosa, enfermedad arterial o diabetes mellitus. Después de descartarse las causas más frecuentes con anamnesis, doppler, exudado, biopsia y valoración general

de la úlcera, debemos seguir estudiando causas menos probables como carcinomas, estados hipercoagulables, infecciones micóticas, discrasias sanguíneas, etc., sin limitarnos a clasificarla como “úlceras vascular” o “de causa indeterminada”.

Así, se pretende jerarquizar la importancia de la correcta evaluación clínica del paciente a fin de detectar enfermedades cuyo diagnóstico permite pautar el tratamiento oportuno, evitar mayor morbimortalidad para el paciente y minimizar los costos de tratamientos innecesarios.

La IVC es una inmunodeficiencia primaria infrecuente, que se relaciona con cuadros clínicos de considerable relevancia. Suele presentarse en la segunda o tercera década de la vida, como infecciones de repetición, enfermedades autoinmunes, linfomas o malabsorción intestinal (2,3). En nuestro paciente resultan llamativos su diagnóstico tardío (76 años) y el hecho de no presentar clínica previa relacionada con inmunodeficiencia. Además, es poco frecuente su forma de presentación, primero como úlcera micótica y posteriormente con reagudización respiratoria por sobreinfección (aspergilosis broncopulmonar).

CONCLUSIÓN

La mayoría de las úlceras vasculares de extremidad inferior corresponden a patología arterial, venolinfática y diabetes *mellitus* (4-7). Sin embargo, hay pacientes con úlceras de otras etiologías. Por orden de frecuencia son: carcinomas (los más frecuentes, espinocelulares y basocelulares), hematológicas (síndrome antifosfolípido y trombofilias hereditarias), e infecciosas (inmunodeprimidos por hongos). Otro grupo de causas de menor incidencia son las úlceras posradiodermatitis, vasculitis livedoide y pioderma gangrenoso (8). Todas ellas se deben tener presentes en los planteos diagnósticos, dado que su omisión puede cambiar el pronóstico o llevar a un desenlace fatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Pérez MJ, Franco-Grande A, Unzueta-Merino MC, Hervás-Puyal C, Villar-Landeira J. La simpatectomía española de René Leriche. *Angiol* 2005;57(6):451-6.

2. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *J Clin Immunol* 1999;92:34-48.
3. Iglesias-Alzueta J, Matamoros-Flori N. Inmunodeficiencia variable común, Revisión. *Allergol Immunopathol* 2001;29:113-5.
4. Khachemoune A, Kauffman CL. Diagnosis of leg ulcers. *Internet J Dermatol* 2002;1:2.
5. Labropoulos N, Manalo D, Patel N. Uncommon leg ulcers in the lower extremity. *J Vasc Surg* 2007;45:568-73.
6. Lautenschlager S, Eichmann A. Differential diagnosis of leg ulcers. *Curr Probl Dermatol* 1999;27:259-70.
7. Martínez-Morán C, Company-Quiroga J, Alique-García S, Borbujo J. Etiología de las úlceras de las extremidades inferiores. *Piel* 2017;32:273-83.
8. Paquette D, Falanga V. Leg ulcers. *Clin Geriatr Med* 2002;18:77-88.



Caso Clínico

Diseción de la arteria femoral común tras artroplastia total de cadera

Common femoral artery injury following total hip replacement

María Soledad Manzano Grossi, María Azucena Ayala Strub, Tamara de Francisco Torres, Rosario García Pajares, José Manuel Liger Ramos

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones arteriales tras el implante de una prótesis total de cadera constituyen una rara entidad cuya prevalencia oscila entre el 0,08 y 0,3% (1).

El aumento de la esperanza de vida y la subsiguiente mayor degeneración ósea y vascular determinan que este tipo de lesiones tiendan a ser cada vez más frecuentes.

Esta rara complicación se asocia a una elevada mortalidad (7-10%) y a un elevado riesgo de amputación (12-15%), por lo que la prevención de la misma es el aspecto más importante de su tratamiento (2).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 81 años con los factores de riesgo cardiovascular habituales, diagnosticada en otro centro de artrosis de cadera derecha. Acudía por dolor continuo y limitación para la deambulación y para las actividades de la vida diaria, requiriendo altas dosis de analgesia.

A la exploración, se objetivó un flexo de la cadera de 90° con rotaciones anuladas. Se decidió entonces intervenir realizando una artroplastia total de cadera (Smith and Nephew cotilo EP-FIT™) no cementada.

En el posoperatorio inmediato comienza con dolor brusco, palidez y frialdad de la pierna, motivo por el que es derivada 48 horas después a nuestro servicio. Se determinó la presencia de un relleno venocapilar enlentecido, la ausencia de pulso poplíteo y de distales y la limitación funcional del miembro.

Diagnosticada de isquemia subaguda, se inició pauta de analgesia y anticoagulación con heparina sódica en bomba de perfusión continua, lo cual mejoró la movilidad de la extremidad.

Se realizó eco-doppler, donde se observó una estenosis de la arteria femoral común proximal de en torno al 50-99% que progresaba hasta hacerse casi oclusiva en arteria femoral superficial.

La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) confirmó la oclusión de la arteria femoral común, así como del inicio de la femoral profunda y superficial con repermeabilización de ambas arterias en el inicio de su tercio medio.

Pese al tratamiento conservador inicial, la paciente continuaba con mal control analgésico y limitación funcional, por lo que se optó por un tratamiento quirúrgico preferente.

Como hallazgo intraoperatorio (Fig. 1) se evidenció una disección localizada en femoral común asociada a *flap* oclusivo y trombo secundario hasta el origen de la femoral superficial y profunda derechas.

Recibido: 03/04/2019 • Aceptado: 01/05/2019

Manzano Grossi MS, Ayala Strub MA, de Francisco Torres T, García Pajares R, Liger Ramos JM.
Diseción de la arteria femoral común tras artroplastia total de cadera. *Angiología* 2019;71(4):164-166.
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00021>

Correspondencia:

María Soledad Manzano Grossi. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ del Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid
e-mail: smanzanogrossi@gmail.com

Se realizó una tromboendarterectomía con fijación de la íntima proximal a la bifurcación de femoral común y plastia de femoral común y superficial con parche de Dacron (Fig. 2).

La paciente evolucionó tras la cirugía satisfactoriamente y recuperó en el miembro inferior derecho la movilidad, la sensibilidad y el pulso tibial posterior. Dos meses después, vista en consulta, no presentaba complicación.

DISCUSIÓN

La artroplastia total de cadera es un procedimiento útil para reducir el dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes con artrosis de esta articulación.

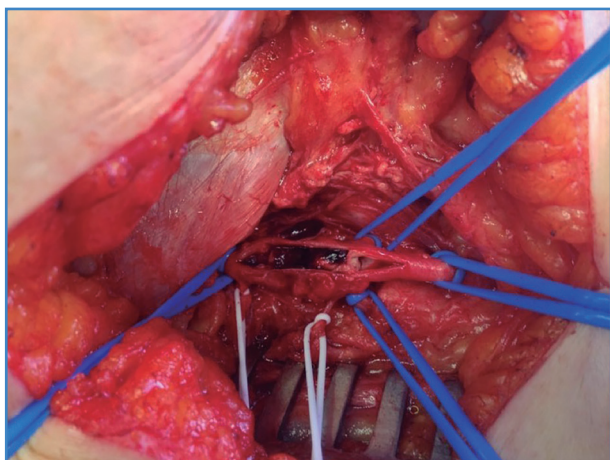


Figura 1.

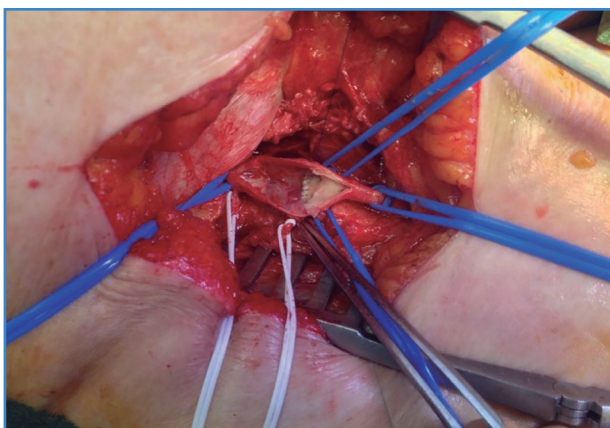


Figura 2.

Las lesiones arteriales asociadas a este procedimiento son raras, sin embargo, constituyen la tercera causa más frecuente de lesión iatrogénica después de las secundarias a cateterismos y las de origen traumático.

Las arterias más frecuentemente lesionadas suelen ser la iliaca externa y la femoral común, especialmente en aquellos pacientes con afectación vascular a varios niveles (3).

Los mecanismos lesivos más frecuentes son aquellos derivados del uso de separadores, taladros, cemento (por acción física o química), o por manipulación agresiva de la extremidad (compresión, estiramiento o rasgado) (4).

En nuestro caso en particular, la hiperextensión arterial en una paciente añosa con cierto grado de calcificación arterial generó, mediante un mecanismo de cizallamiento, una lesión íntima que provocó una disección localizada en la femoral ocasionando una isquemia aguda de dicha extremidad.

Las diferentes series recogen que entre un 25 y un 50% de los casos no son diagnosticados en las primeras 24 horas. En muchas ocasiones, debido al uso de medias de compresión, paños quirúrgicos o anestesia epidural, que enmascaran la clínica habitual de isquemia aguda.

Este retraso diagnóstico puede comprometer la viabilidad de la extremidad y el éxito del tratamiento revascularizador, aumentando así el riesgo de secuelas irreversibles y, por tanto, la tasa de amputación (1).

Aunque la frecuencia de este tipo de lesiones es baja, es fundamental realizar una buena historia clínica y exploración vascular previamente a la realización de la prótesis total de cadera. Asimismo, es conveniente evitar la flexión, la aducción o la rotación extrema de la extremidad durante el procedimiento. Sería conveniente también realizar un seguimiento cercano en el posoperatorio inmediato para evitar un eventual retraso diagnóstico y realizar así un tratamiento específico lo más precoz posible (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Calligaro KD, Dougherty MJ, Ryan S, Booth RE. Acute arterial complications associated with total hip and knee arthroplasty. *J Vasc Surg* 2003;38(6):1170-7. DOI: 10.1016/S0741

2. Yang I-H. Neurovascular injury in hip arthroplasty. *Hip Pelvis* 2014;26(2):74-8. DOI: 10.5371/HP.2014.26.2.74.
3. Rue JPH, Inoue N, Mont MA. Current overview of neurovascular structures in hip arthroplasty: anatomy, preoperative evaluation, approaches, and operative techniques to avoid complications. *Orthopedics* 2004;27(1):73-83.
4. Abularrage CJ, Weiswasser JM, Dezee KJ, Slidell MB, Henderson WG, Sidawy AN. Predictors of lower extremity arterial injury after total knee or total hip arthroplasty. *J Vasc Surg* 2008;47(4):803-7. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.11.067
5. Parvizi J, Pulido L, Slenker N, Macgibeny M, Purtill JJ, Rothman RH. Vascular injuries after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23(8):1115-21. DOI: 10.1016/j.arth.2008.02.016



Caso Clínico

Tronco común de arterias renales como variante anatómica muy poco frecuente: a propósito de un caso de embolismo renal

Common trunk of renal arteries as a very rare anatomic variant: about a case of renal embolism

Diego Gómez-Arbeláez, Ana Isabel Rodríguez Montalbán, Alejandra Comanges Yéboles, José Antonio González Fajardo

Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave:

Arteria renal.
Variaciones anatómicas. Tronco común. Isquemia renal. Riñón.

Resumen

Las variaciones anatómicas en la vascularización arterial renal son altamente prevalentes y su conocimiento es de especial interés clínico. Nuestro objetivo es describir una variante anatómica de las arterias renales poco conocida en la literatura actual.

Key words:

Renal artery.
Anatomical variations.
Common trunk.
Renal ischemia.
Kidney.

Abstract

The anatomical variations in renal arterial vascularization are highly prevalent and their knowledge is of special clinical interest. Our aim is to describe an anatomical variant of the renal arteries little known in current literature.

Recibido: 19/04/2019 • Aceptado: 06/05/2019

Gómez-Arbeláez D, Rodríguez Montalbán AI, Comanges Yéboles A, González Fajardo JA. Tronco común de arterias renales como variante anatómica muy poco frecuente: a propósito de un caso de embolismo renal. *Angiología* 2019;71(4):167-169.

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00021>

Correspondencia:

Diego Gómez-Arbeláez. Servicio de Angiología y Cirugía Vascul. Hospital Universitario 12 de Octubre. Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid
e-mail: diedgomez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente trabajo es describir una variante anatómica de las arterias renales poco conocida en la literatura actual.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 79 años de edad con antecedente de fibrilación auricular anticoagulada con acenocumarol, que ingresa a nuestra institución por episodio de hemorragia intracraneal, motivo por el cual se suspende la anticoagulación. A los tres días presenta dolor abdominal y oligoanuria, así como dolor y palidez de pierna izquierda. Se realiza angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) que revela un defecto de llenado intraluminal con oclusión a nivel de una arteria renal principal única que se origina de la aorta distal y luego se divide en las correspondientes arterias renales derecha e izquierda con un nefrograma bilateral homogéneo (Fig. 1A y B). También se observa defecto de llenado a nivel de la arteria iliaca izquierda. Con diagnóstico

de embolismo renal e iliaco izquierdo agudo, se procede a realizar embolectomía renal mediante laparotomía media (Fig. 2) y embolectomía transfemoral proximal, respectivamente. Posterior a la cirugía, la función renal y la isquemia de la extremidad se recuperaron satisfactoriamente.

DISCUSIÓN

Las variaciones anatómicas en la vascularización arterial renal son altamente prevalentes (hasta un 37%) (1) y su conocimiento es de especial interés clínico en el tratamiento de las diferentes patologías vasculares y urológicas. Las variaciones más comunes son la arteria renal accesoria (hiliar) y la arteria renal aberrante (polar), mientras que un tronco arterial común renal originado a partir de la aorta es muy raro (2). Si bien esta condición se conoce desde hace más de un siglo (3), hasta donde sabemos, en la literatura moderna solo se encuentran dos casos descritos previamente (1,2), y nuestro caso es el primer hallazgo en el contexto de un embolismo renal.

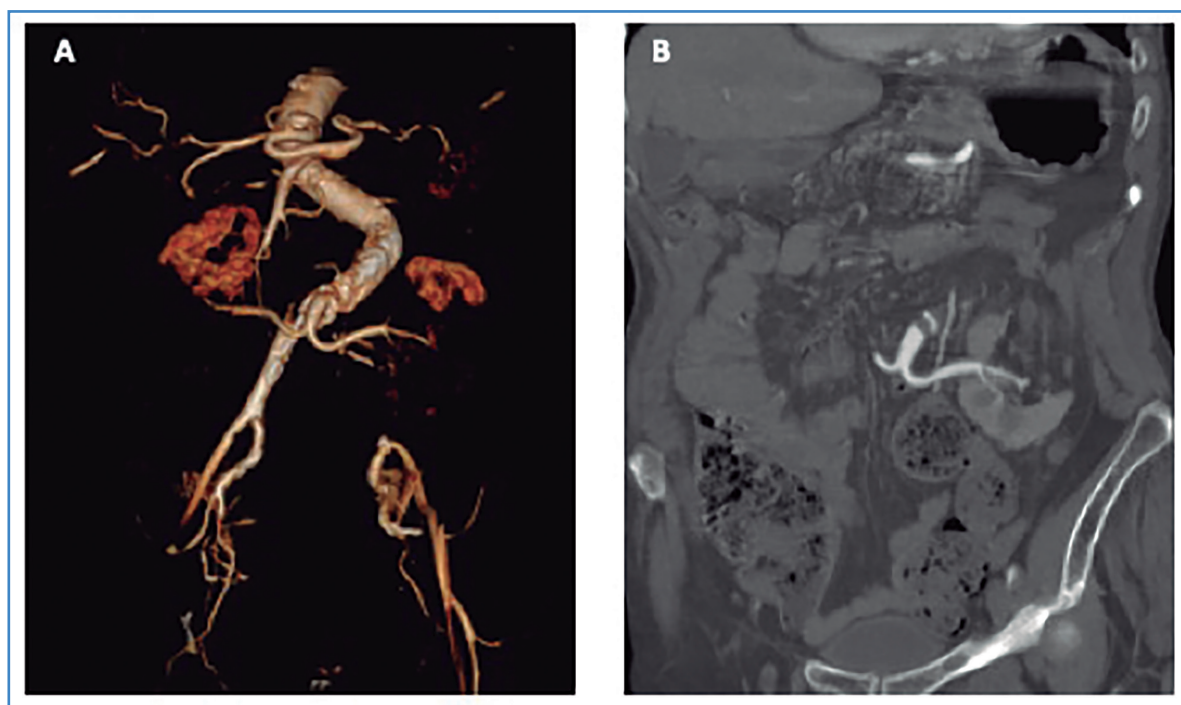


Figura 1. A y B. Defecto de llenado intraluminal en tronco común de arterias renales (angio-TC).

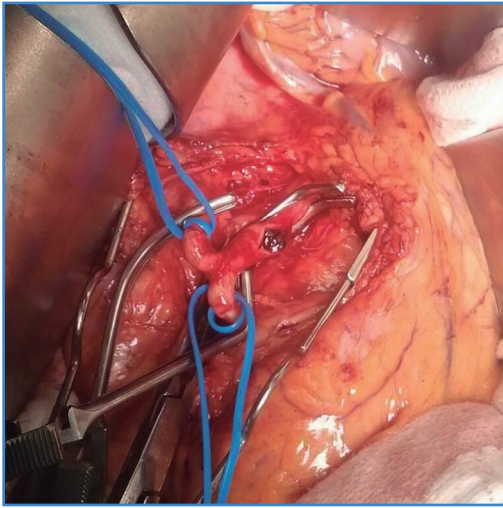


Figura 2. *Embolectomía renal via laparotomía media.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Tulunay G, Ureyen I, Karalok A, Turan T, Boran N. A ptotic kidney with multiple arteries, one from a common renal artery stem. *Asian Pac J Reprod* 2012;1:318-9.
2. Buisman WJ, Ünlü Ç, De Boer SW, Bos WJ, Nieuwenhuijs JL, Wille J. An undetected common renal arterial trunk: surgical consequences and morbidity analysis. *Surg Radiol Anat* 2016;38:1111-4.
3. Macalister A. Multiple renal arteries. *J Anat Physiol* 1883;17(Pt 2):250-2.