

Efecto del Polimorfismo CYP2C19 en la Respuesta Plaquetaria a Clopidogrel y de su Influencia en la Dosis Alta de Clopidogrel en el Tratamiento con Stent Carotídeo Frente a la Dosis Estándar

A. González ^{a,*}, F. Moniche ^b, A. Cayuela ^c, J.R. García-Lozano ^d, F. Torrecillas ^d, I. Escudero-Martínez ^b, J.R. Gonzalez-Marcos ^b, A. Mayol ^a, J. Montaner ^e

^a Department of Radiology, Interventional Neuroradiology, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

^b Department of Neurology, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

^c Public Health Unit, Health Management Area South of Seville, Seville, Spain

^d Department of Immunology, IBiS, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

^e Neurovascular Research Group, Stroke Program, IBiS, Virgen del Rocío University Hospital, Seville, Spain

Objetivos: Se ha identificado a la carga genética como un predictor mayor de la inhibición plaquetaria postclopidogrel en los pacientes tratados con stent carotídeo (SC). Sin embargo no existe información acerca de la respuesta a clopidogrel de los pacientes tratados con SC según su genotipo. Se investigó la influencia de las variants alélicas de los fenotipos de CYP2C19 en la respuesta a clopidogrel y a su ajuste de dosis (alta o estándar) en pacientes con reactividad durante el tratamiento después de la implantación de un SC.

Métodos: Se evaluó la reactividad plaquetaria antes y después de 30 días del tratamiento con stent carotídeo con el sistema VerifyNow P2Y12 para el cálculo de las unidades de reactividad plaquetaria (URP) P2Y12.

Resultados: Se practicó el tratamiento con SC de un total de 209 pacientes (79,4% varones; 44,1% fumadores activos). Los fumadores presentaron una mayor respuesta al clopidogrel ($p = 0,034$). Respecto a la función enzimática de CYP2C19, 61 sujetos (29,1%) eran metabolizadores ultra-rápidos, 95 (45,5%) metabolizadores rápidos, 51 (24,4%) metabolizadores intermedios y dos (0,96%) metabolizadores lentos. El valor de la URP basal era mayor en los metabolizadores lentos-intermedios de forma significativa comparados con los metabolizadores ultra-rápidos ($p = 0,001$) y rápidos ($p < 0,005$). El valor de la URP y el porcentaje de inhibición en los pacientes no respondientes con fenotipo metabolizador intermedio y lento se redujeron de forma significativa después de 30 días de seguimiento con la dosis estándar ($p = 0,008$; $p = 0,0029$) y alta de clopidogrel ($p = 0,000$; $p = 0,000$). Sin embargo, la dosis alta de clopidogrel no alcanzó un efecto farmacodinámico mayor después de 30 días al compararla con la dosis estándar ($p = 0,994$).

Conclusiones: Entre los pacientes tratados con stent carotídeo, aquellos con el alelo CYP2C19*2 presentaban valores de URP mayores, y los no respondientes a clopidogrel aumentaron de forma significativa entre los metabolizadores intermedios y lentos.

Aunque el tratamiento con clopidogrel a dosis alta y estándar fue efectivo en la disminución de los valores de la URP a los 30 días en pacientes con alta reactividad que son metabolizadores intermedios y lentos, el uso de clopidogrel a dosis alta no produjo una reducción mayor en la reactividad de forma significativa al compararlo con la dosis estándar.

La Curvatura Aórtica Mejora la Estimación de la Trayectoria Aortoiliaca Real Frente al Ángulo

R.C.L. Schuurmann ^{a,b,*}, L. Kuster ^a, C.H. Slump ^c, A. Vahl ^d, D.A.F. van den Heuvel ^e, K. Ouriel ^f, J.-P.P.M. de Vries ^b

^a Technical Medicine, Faculty of Science and Technology, University of Twente, Enschede, The Netherlands

^b Department of Vascular Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

^c MIRA Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, University of Twente, Enschede, The Netherlands

^d Department of Vascular Surgery, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands

^e Department of Radiology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, The Netherlands

^f Syntactx, World Trade Center, New York, NY, USA

Objetivo: Los ángulos supra e infrarrenal se han asociado a complicaciones en el tratamiento endovascular de los aneurismas aórticos. Sin embargo, no existe un método de medición del ángulo aórtico uniforme, y el concepto de ángulo sugiere una simplificación triangular de la anatomía aórtica. El cálculo (semi)automatizado de la curvatura a lo largo de la línea luminal central describe la trayectoria real de la aorta. Este estudio propone una metodología para el cálculo de la curvatura aórtica (del cuello) y sugiere un método adicional basado en las herramientas disponibles en las estaciones de trabajo actuales: curvatura mediante calibradores digitales (CCD).

Métodos: Se desarrolló un software específico para el cálculo de la severidad y de la localización de la mayor curvatura supra- e infrarrenal a lo largo de la línea luminal central. Se incluyó a 24 pacientes con ángulos supra- o infrarrenales severos ($\geq 45^\circ$) y a 11 pacientes con ángulos de pequeños a moderados ($< 45^\circ$). Se midieron tanto CCD como los ángulos por dos observadores independientes en los estudios de angiografía por tomografía computarizada pre- y postoperatorios. Se visualizó y evaluó la relación entre la curvatura real y la CCD y los ángulos estimados con el coeficiente de correlación de Pearson. Se calculó también la CCD de forma automática con el software específico diseñado. Se evaluó la diferencia entre la determinación manual y automática de la CCD con la prueba t de Student para datos apareados. Se consideró como significativo un valor de p con $\alpha < 0,05$ en la prueba bilateral.

Resultados: La correlación entre la curvatura real y la CCD manual es fuerte (0,586–0,962) e incluso mayor en la CCD automática (0,865–0,961). La correlación entre la curvatura real y el ángulo es mucho más débil (0,410–0,737). El valor del ángulo de la dirección del flujo sobreestima la CCD en un 60%, con una mayor varianza. No se observó una diferencia significativa en los valores de la CCD calculados de forma automática ni en los valores de la CCD medidos de forma manual.

Conclusión: El cálculo de la curvatura del cuello aórtico mejora la determinación de la trayectoria aórtica real. Es preferible el cálculo automático de la curvatura real, aunque la medición o el cálculo de la curvatura con calibradores digitales es una alternativa válida si no se dispone de la curvatura real.

Palabras clave: *Abdominal aortic aneurysm* – aneurisma de la aorta abdominal; *Computing methodologies* – métodos computacionales; *Endovascular procedures* – procedimientos endovasculares; *Stents* – stents.

Estudio Piloto del Reino Unido de los Resultados del Empleo de Stents Multicapa Moduladores de Flujo en los Aneurismas Toracoabdominales y Perirrenales

C. Lowe ^{a,c,*}, A. Worthington ^a, F. Serracino-Inglott ^b, R. Ashleigh ^c, C. McCollum ^{a,c}

^a Department of Academic Surgery, Institute of Cardiovascular Sciences, University of Manchester, Education and Research Centre, University Hospital South Manchester, Manchester, UK

^b Department of Vascular and Endovascular Surgery, Manchester Royal Infirmary, Manchester, UK

^c Department of Vascular and Endovascular Surgery, University Hospital South Manchester, Manchester, UK

Objetivo: Existe una población de pacientes con aneurismas aórticos que no pueden recibir un tratamiento endovascular convencional. Los stents multicapa moduladores de flujo (SMMF) son un nuevo abordaje para el tratamiento de los aneurismas aórticos: este estudio presenta los resultados de un estudio piloto en el Reino Unido de SMMF de primera generación en aneurismas de la aorta toracoabdominal (AATA) y perirrenal (AAP) de pacientes que tampoco eran adecuados para un tratamiento convencional.

Métodos: Se reclutaron pacientes con AATA y AAP no adecuados para cirugía convencional sin opciones para un tratamiento endovascular convencional. El seguimiento constó de una ATC después de 1, 3, 6 y 12 meses del tratamiento y, posteriormente, de forma anual. Los resultados evaluados fueron la mortalidad a los 30 días, la supervivencia libre de crecimiento, la permeabilidad de las ramas, las complicaciones, las reintervenciones y el diámetro aórtico máximo.

Resultados: Se implantaron SMMF en 14 pacientes (6 AAP y 8 AATA) entre octubre de 2011 y marzo de 2014, con un fallecimiento a los 30 días (7%) y una supervivencia a los 12 meses de 11 pacientes (79%): la mediana del crecimiento durante los primeros 12 meses siguientes a la implantación fue de 9 mm. Durante una media de tratamiento de 22,8 meses, siete pacientes fallecieron (50%), con un caso de rotura confirmada. El diámetro de los AAA permaneció estable en solo dos de los pacientes supervivientes. Cincuenta de las 51 ramas viscerales persistieron permeables sin presentar ningún episodio de embolia ni síntomas de isquemia en ningún paciente. Los SMMF presentaron una dislocación en cuatro pacientes lo que condujo a la reintervención de dos de ellos. Se practicó un total de seis reintervenciones en cinco pacientes (35%) y se presentó un caso de fallecimiento después de una reintervención.

Conclusión: Esta primera generación de SMMF eran inestables y se dislocaban con frecuencia. Se desconoce si la implantación de los SMMF influyó en la historia natural de estos aneurismas en tanto que ninguno disminuyó de diámetro, aunque dos permanecieron estables después de una media de 22,8 meses. A pesar de que se mantuvo la permeabilidad de las ramas viscerales, nuestros resultados no apoyan el empleo de estos dispositivos de primera generación. Es necesario el desarrollo de esta tecnología para contar con un papel en el tratamiento de los aneurismas de la aorta.

Palabras clave: *Aortic aneurysm* – aneurisma aórtico; *Endovascular repair* – tratamiento endovascular; *Multi-layered stent* – stent multicapa.

Tratamiento de la Infección Protésica Aórtica con Resección del Injerto y Reparación In Situ con Vena Femoral Autóloga Reforzada con Fascia

I. Heinola *, I. Kantonen, M. Jaroma, A. Albäck, P. Vikatmaa, P. Aho, M. Venermo

Department of Vascular Surgery, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Introducción: La infección de injerto protésico aórtico (IPA) es un gran desafío en cirugía vascular. La erradicación de la infección requiere la retirada del material protésico, el desbridamiento y la revascularización de los miembros inferiores. En los últimos 15 años hemos utilizado las venas femorales para la reconstrucción aortoiliaca y el tensor de la fascia lata para reforzar la anastomosis proximal.

Objetivo: La finalidad de este estudio retrospectivo unicéntrico es presentar los resultados asociados a la sustitución de los injertos aórticos infectados por venas femorales (VF) autólogas.

Métodos: Se incluyó en el estudio a los pacientes tratados por IPA con resección del injerto y reconstrucción con VF autóloga desde octubre de 2000 a marzo de 2013 en el Hospital Universitario de Helsinki. Los criterios de valoración primarios fueron la mortalidad a los 30 días, la mortalidad a largo plazo relacionada con el tratamiento y la tasa de reinfección. Los criterios de valoración secundarios fueron la mortalidad a largo plazo por cualquier causa y la supervivencia libre de complicaciones (rotura de injerto, reintervención, amputación mayor).

Resultados: Se practicó el tratamiento con una reconstrucción venosa anatómica por IPA de 55 pacientes (42 varones y 13 mujeres) durante un periodo de 13 años. El seguimiento medio fue de 31 meses (1-157 meses). La mortalidad a los 30 días fue del 9% (5) y la mortalidad total relacionada con el tratamiento del 18% (10). La mortalidad por cualquier causa durante el tratamiento fue del 40% (22) y la supervivencia según un modelo de Kaplan-Meier a los 30 días del 90,7%, al año del 81,5% y a los 5 años del 59,3%. La rotura del injerto se presentó en tres (5%) casos, dos de las cuales causadas por la reinfección del injerto (4%). Cuatro pacientes precisaron una amputación mayor, uno de los cuales inicialmente y tres (5%) durante el periodo postoperatorio. Nueve (16%) pacientes necesitaron la intervención del injerto venoso, y dos ramas de los injertos presentaron su oclusión durante el seguimiento.

Conclusión: La reconstrucción in situ con VF autólogas para el tratamiento de la infección de injerto aórtico presenta unas tasas de morbilidad y de mortalidad aceptables y sigue siendo el tratamiento de elección de la IPA en el Hospital Universitario de Helsinki.

Palabras clave: *Aortic graft* – injerto aórtico; *Infection* – infección; *Graft rupture* – rotura de injerto; *Aortoenteric fistula* – fístula aortoentérica; *Femoral vein* – vena femoral.

Prevalencia y Papel de la Osteoprotegerina y de los Pericitos en La Calcificación Arterial de Tipo Óseo de las Lesiones Ateroscleróticas Femorales

J.-M. Davaine ^{a,b,c,h}, T. Quillard ^{a,h}, M. Chatelais ^{a,d}, F. Guilbaud ^{a,d,e}, R. Brion ^{a,d,e}, B. Guyomarch ^{e,f}, M.Á. Brennan ^a, D. Heymann ^{a,d,e}, M.-F. Heymann ^{a,g,**}, Y. Gouëffic ^{e,f,*}

^a INSERM, UMR 957, Nantes F-44035, France

^b Service de Chirurgie Vasculaire, Centre Hospitalier René-Dubos, Pontoise, France

^c Service de Chirurgie Vasculaire, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^d Université de Nantes, Nantes Atlantique Universités, Nantes F-44035, France

^e Centre Hospitalier Universitaire, Nantes, France

^f Institut du Thorax, Nantes, France

^g Department of Medical Oncology, University of Sheffield, Sheffield, UK

Objetivo/Antecedentes: La calcificación arterial, proceso que imita la formación de hueso, es un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad cardiovascular que tiene un impacto importante en los procedimientos quirúrgicos y endovasculares y en sus resultados. Los esfuerzos de la investigación se han centrado principalmente en las arterias coronarias, mientras que la información acerca del territorio femoral sigue siendo escasa.

Métodos: Se realizó la recogida prospectiva de muestras de endarterectomía femoral, información clínica y plasma de una cohorte de pacientes. Se practicó un análisis histológico para caracterizar las poblaciones celulares presentes en las lesiones ateroscleróticas y que estaban potencialmente implicadas en la formación de la calcificación arterial conocida como metaplasia osteoide (MO). Se realizaron estudios de enzoinmunoensayo y cultivos celulares para comprender los mecanismos celulares y moleculares subyacentes en la formación de la MO en las lesiones.

Resultados: Veintiocho de las 43 placas femorales (65%) presentaban MO. La MO presentaba células tipo osteoblasto y tipo osteoclasto, aunque muy pocas de estas últimas presentaban la capacidad funcional de reabsorber tejido mineral. Como en el caso del hueso, la osteoprotegerina (OPG) se asoció de forma significativa a la presencia de MO ($p = 0,04$). Del mismo modo, valores altos de la razón de OPG plasmática/ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (*receptor activator for the nuclear factor kappa B ligand*, RANKL) se asociaron a la presentación de MO ($p = 0,03$). A nivel celular, se observó una mayor presencia de pericitos en las lesiones MO+ que en las MO- ($5,59 \pm 1,09$ frente a $2,42 \pm 0,58$, porcentaje del área de tinción [región de interés]; $p = 0,04$); in vitro, los pericitos fueron capaces de inhibir la diferenciación osteoblástica de células madre mesenquimales humanas, lo que sugirió que estaban implicadas en la regulación de la calcificación arterial.

Conclusión: Estos resultados sugieren que la calcificación de tipo óseo (MO) es altamente prevalente a nivel femoral. Los pericitos y la triada OPG/RANK/RANKL parece ser crítica en la formación de este tejido osteoide ectópico y representan una diana terapéutica potencial interesante para reducir el impacto de la calcificación arterial.

Palabras clave: *Atherosclerosis* – aterosclerosis; *Femoral artery* – arteria femoral; *Osteoprotegerin* – osteoprotegerina; *Peripheral arterial disease* – enfermedad arterial periférica; *Vascular calcification* – calcificación vascular; *Vascular pericytes* – pericitos vasculares.

Efecto de las Presiones Externas Positiva y Negativa en el Flujo Venoso en un Modelo Experimental

S. Raju *, E. Varney, W. Flowers, G. Cruse

The Rane Center at St. Dominic's, Jackson, MS, USA

Objetivo: Se acepta que la presión externa positiva en la cavidad pleural disminuye la presión transmural; se cree que la presión negativa en la cavidad pleural produce una presión negativa en las venas sistémicas del tórax. Con este principio, se ha dado explicación a la diferencia entre la altura de la columna venosa en bipedestación y la presión venosa en el pie.

Métodos: Estos conceptos se asientan en modelos cerrados estáticos que podrían no ser adecuados. Este estudio evalúa los efectos de las presiones externas en un modelo abierto dinámico que podría reflejar mejor las condiciones en vivo. Se empleó flujo en un drenaje de Penrose dentro de una cámara en la que se podía aplicar presiones positiva o negativa. Se proporcionó un flujo por reservorios de entrada y salida con presiones en un rango de valores fisiológicos. Se monitorizó el flujo y la presión en modelos horizontal y vertical con modificaciones para realizar experimentos particulares.

Resultados: Se observó en este modelo experimental la diferencia entre la presión venosa del pie y la altura de la columna venosa como resultado de dos flujos en dirección opuesta (venas cava superior e inferior) con encuentro en un nivel de referencia cero a nivel del corazón; por lo tanto, la presión de la columna superior no se muestra en el pie. La presión externa positiva produce un enlentecimiento de la velocidad. De esta manera, ni la presión interna ni la transmural disminuyen. La presión negativa externa tiene únicamente un efecto marginal en el flujo; de forma destacable, la presión interna no se hace negativa. En un entorno experimental se mostró que no era necesaria la presencia de una presión negativa en las venas del tórax para la presentación de una embolia aérea.

Conclusión: Probablemente, no existe una presión negativa persistente en las venas sistémicas del tórax. La razón de la diferencia de presión venosa del pie puede ser resultado de un flujo dinámico y no de una presión negativa en las venas del tórax. La presión externa positiva produce un enlentecimiento de la velocidad pero la presión transmural permanece esencialmente inalterada.

Palabras clave: *Transmural pressure* – presión transmural; *Air embolism* – embolia aérea; *Venous flow* – flujo venoso; *Venous pressure* – presión venosa; *Venous modeling* – modelo venoso.