

Niveles séricos de Apo-AI y Apo-B como indicadores de estenosis de injerto sintético después de bypass arterial en enfermedad arterial periférica

Sergio Guzmán-Lepe,* Roberto Anaya-Prado**

Resumen

Introducción: Las hiperlipidemias son los principales factores de riesgo para aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, las fracciones proteicas de estos lípidos, como la apolipoproteína B (Apo-B), pueden conducir a obstrucción del sistema arterial. En este estudio investigamos los niveles de Apo-AI y Apo-B en pacientes con enfermedad arterial periférica oclusiva crónica de las extremidades inferiores, y su asociación con la permeabilidad o estenosis de los injertos sintéticos.

Material y métodos: Estudio de cohortes que incluyó a 24 pacientes con enfermedad arterial periférica obstructiva crónica, sometidos a revascularización infrainguinal con injerto sintético de politetrafluoroetileno (PTFE). Los pacientes se dividieron en grupo con niveles normales de Apo-B, y grupo con niveles elevados de Apo-B. Las variables evaluadas a los tres, seis y 12 meses fueron índice brazo/tobillo (IBT) y su asociación con los niveles de Apo-AI y Apo-B; y niveles de colesterol, triglicéridos, y fibrinógeno.

Resultados: 67 % fue del sexo masculino y 33 % del femenino. La edad promedio fue de 65.2 ± 8.4 años. Se encontró correlación entre el IBT y niveles elevados de Apo-B ($p < 0.001$). Los niveles de Apo-AI no mostraron diferencia estadística entre ambos grupos. El fibrinógeno se mantuvo elevado en ambos grupos sin diferencia significativa. Los triglicéridos mostraron diferencia significativa entre ambos grupos en la medición inicial ($p < 0.05$). El colesterol mantuvo valores normales en ambos grupos, sin diferencias estadísticas.

Conclusiones: Este estudio demuestra que los pacientes expuestos a niveles elevados de Apo-B presentaron falla (obstrucción) del injerto sintético, manifestado por IBT inferior a 1.

Palabras clave: Apo-AI, Apo-B, índice brazo-tobillo, enfermedad arterial periférica.

Summary

Background: Hiperlipidemias are the main risk factors for atherosclerosis and cardiovascular disease. Nevertheless, the protein fractions of these lipids such as apolipoprotein B (Apo-B) can lead to arterial obstruction. In this study we investigated levels of apolipoproteins AI and B in patients with chronic occlusive peripheral arterial disease (PAD) of the lower extremities and their association with either patency or stenosis of synthetic grafts.

Methods: This cohort study included 24 patients with chronic occlusive PAD who underwent infrainguinal revascularization with PTFE synthetic graft. Patients were divided into two groups according to their exposure or not to Apo-B, thus integrating two cohorts: the unexposed group (group 1, normal levels of Apo-B) and the exposed group (group 2, high levels of Apo-B). Variables investigated at 3, 6 and 12 months included arm/ankle index (AAI) and its association with levels of Apo-AI and Apo-B, and levels of cholesterol, triglycerides, and fibrinogen.

Results: The study comprised 67% men and 33% women. Average age was 65.2 ± 8.4 years. There was a correlation between AAI and high levels of Apo-B ($p < 0.001$). Apo-AI levels were not significantly different between groups. Fibrinogen remained elevated in both groups with no statistical difference. Triglycerides demonstrated a significant difference between groups in basal measurements ($p < 0.05$). Cholesterol remained normal in both groups without statistical difference.

Conclusions: This study demonstrates that patients exposed to high levels of Apo-B had synthetic graft failure (obstruction), as demonstrated by AAI <1.

Key words: Apo-AI, Apo-B, arm/ankle index, peripheral artery disease.

Introducción

La aterosclerosis origina dos terceras partes de las muertes derivadas de enfermedades cardiovasculares que ocurren en los países del hemisferio occidental. En México, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte, y la aterosclerosis coronaria es la principal responsable de la mortalidad por infarto del miocardio.¹⁻⁶ La enfermedad arterial periférica es provocada por la oclusión aterosclerótica de las arterias de las piernas, que a su vez es manifestación importante de ateros-

* Departamento de Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, Jalisco, México.

** Dirección de Educación e Investigación en Salud, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Solicitud de sobretiros:

Roberto Anaya-Prado, Blvd. Puerta de Hierro 5151, interior 201-B, Frac. Corporativo Zapopan, 45110 Zapopan, Jalisco, México.

Tel. y fax: (33) 3848 5410. E-mail: robana@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 16-08-2007

Aceptado para publicación: 05-09-2007

clerosis sistémica.⁷⁻¹² La enfermedad arterial coronaria está presente hasta en 70 % de los pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática. Además, es la causa más frecuente de muerte durante el seguimiento a corto y largo plazo de los pacientes que se someten a reconstrucción arterial (15 % a cinco años, 25 % a 10 años y 35 % a los 15 años).^{3-5,13-15} Ajustada a la edad, la prevalencia de enfermedad arterial periférica es de 12 %, y afecta por igual a hombres y mujeres.^{3,4} Los pacientes con enfermedad arterial periférica, aun en ausencia de historia de infarto del miocardio o enfermedad vascular cerebral isquémica, tienen aproximadamente el mismo riesgo de muerte por causas cardiovasculares que los pacientes con historia de enfermedad coronaria o cerebrovascular.³⁻⁵ En los pacientes con enfermedad arterial periférica, el índice de muerte por todas las causas es aproximadamente igual en hombres y mujeres. Dicha incidencia se encuentra elevada incluso en los pacientes asintomáticos. La severidad de la enfermedad arterial periférica está estrechamente relacionada con el riesgo de infarto del miocardio, enfermedad vascular cerebral isquémica y muertes por causas vasculares.⁵

Estudios epidemiológicos, clínicos, genéticos, experimentales y patológicos han demostrado el papel primario de las lipoproteínas en la aterogénesis.⁶⁻¹¹ Las concentraciones bajas de colesterol reducen la biodisponibilidad de lipoproteínas aterogénicas; y también, presumiblemente, la acumulación de colesterol en la íntima de las arterias. Por su parte, las concentraciones plasmáticas de colesterol y lipoproteína de baja densidad (LDL) están altamente correlacionadas con la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria en todo el mundo.^{6-11,16,17}

De esta manera, diversos estudios diseñados para investigar la incidencia de la enfermedad, han enfocado su atención en los efectos benéficos de las terapias hipolipemiantes para reducir las concentraciones de colesterol LDL y su relación con la frecuencia de eventos clínicos.⁶⁻¹¹ También numerosos estudios clínicos y epidemiológicos han documentado la importancia del colesterol como posible agente etiológico de las enfermedades cardiovasculares y como importante marcador de riesgo para ellas.^{6,7} Como el colesterol es transportado en la sangre y forma parte de distintos tipos de partículas complejas denominadas lipoproteínas, éstas se relacionan de forma diversa con las enfermedades cardiovasculares; de tal manera que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol que ellas transportan (cLDL), están estrechamente relacionadas con riesgo para enfermedades cardiovasculares.^{6-11,16,17} Mas aún, los constituyentes proteicos de esas lipoproteínas, denominadas apolipoproteínas (Apo), han resultado ser de interés tanto en la valoración del riesgo para enfermedades coronarias o enfermedad arterial periférica, como para caracterizar determinadas alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas.¹⁶⁻¹⁹

Más concretamente, la Apo-B, la única proteína que aparece en cantidades respetables en las LDL, podría ser un marcador bioquímico de riesgo más sensible y específico que el cLDL o el

colesterol total, en la progresión de la enfermedad aterosclerótica.^{8,20,21} La relación directa entre el incremento del nivel de lípidos y la aterosclerosis se ha demostrado en investigaciones que señalan claramente que los niveles bajos de colesterol en sangre están asociados con la reducción de eventos cardiovasculares y el retraso de trastornos ateroscleróticos.²⁰⁻²⁷ Por su parte, la utilidad de las determinaciones de apolipoproteínas en sujetos con elevado riesgo cardiovascular, está sustentada en estudios que documentan concentraciones plasmáticas de Apo-AI reducidas en 15 %, concentraciones de Apo-B incrementadas hasta 43 %, y relación Apo-AI/Apo-B reducida hasta 40 %, en pacientes con infarto del miocardio.^{22-25,28-36} Las lipoproteínas que contienen Apo-B se han encontrado en las placas ateroscleróticas, donde interactúan con proteoglicanos en la matriz arterial y se sujetan a modificaciones oxidativas, y posiblemente puedan ser clave para provocar inflamación y depósito de colesterol durante la aterogénesis.^{1,28-30}

Aún no se dispone de información acerca de las fracciones Apo-AI y Apo-B en los resultados finales de las revascularizaciones infrainguinales, en particular en lo que se relaciona a la permeabilidad de los injertos autólogos o sintéticos.²⁹ Así, el papel de las apolipoproteínas como marcadores de la arteriopatía de las extremidades inferiores no está aún bien definido.³⁰⁻³⁶ Por todo esto, investigamos los valores de Apo-AI y Apo-B en presencia de enfermedad arterial periférica oclusiva crónica de las extremidades inferiores, y su relación con la permeabilidad o estenosis de los injertos sintéticos.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohortes donde se incluyeron 24 pacientes (tamaño determinado mediante fórmula para estudios de cohorte) con enfermedad arterial periférica obstructiva crónica, sometidos a revascularización infrainguinal con injerto sintético de politetrafluoroetileno (PTFE). Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con la exposición o no a Apo-B (niveles elevados o disminuidos, respectivamente), integrando de esta manera dos cohortes:

- Grupo 1, no expuesto: 12 pacientes con niveles normales de Apo-B.
- Grupo 2, expuesto: 12 pacientes con niveles elevados de Apo-B.

Todos los pacientes presentaban clínica y arteriográficamente diagnóstico de enfermedad arterial obstructiva crónica por patología aterosclerosa y estaban programados para cirugía infrainguinal con bypass sintético de PTFE por debajo de la rodilla, con diámetro de 6 mm sin anillo, y pacientes con obstrucción arterial del segmento femoropoplíteo. No se incluyeron pacientes con enfermedad arterial oclusiva no ateromatosa ni aquellos con oclusión de origen traumático. Todos los pacientes

fueron intervenidos por un mismo grupo quirúrgico, el cual definió la utilización del injerto sintético. Los pacientes de ambos grupos tuvieron mediciones de IBT, Apo-AI, Apo-B, colesterol, triglicéridos y fibrinógeno, a los tres, seis y 12 meses de la cirugía, para evaluar la relación de estos parámetros con el grado de obstrucción del injerto. Durante los seguimientos se obtenían 3 ml de sangre periférica. Las muestras eran procesadas dentro de las 12 horas siguientes.

Índice brazo/tobillo (IBT)

Es el índice de presión sistólica tobillo-braquial. Se calcula dividiendo las presiones más altas de la arteria dorsal del pie o tibial posterior, entre la presión sistólica más alta de los dos brazos. La presión sistólica en el tobillo es igual o mayor que la presión sistólica en el brazo. El índice brazo/tobillo es > 1 . Un gradiente de presión > 30 mm Hg entre los niveles detectados por el manguito sugiere una lesión hemodinámicamente significativa (obstrucción). Puede no detectarse flujo en el segmento arterial distal al injerto, lo que también indica oclusión. Estos datos se registraron antes y después de la cirugía, hasta el término del estudio. La toma de la presión para el cálculo del IBT se realizó con un dispositivo Doppler de onda continua manual marca Multi-Dopplex II (MD2) (Huntleigh Healthcare Inc., NJ, USA), y con esfigmomanómetro aneroide Heine Gamma 3.0 (Germany). Los resultados se expresaron como un índice que refleja el grado de obstrucción, y se reportaron de la siguiente manera:

- ≥ 1 , normal (sin obstrucción).
- 0.6–0.9, anormal (occlusión moderada).
- ≤ 0.5 , anormal (obstrucción severa).

Niveles séricos de Apo-AI y Apo-B

Las apolipoproteínas son los constituyentes proteicos mayoritarios de la HDL y LDL. Los niveles de Apo-AI y Apo-B fueron

medidos mediante quimioluminiscencia y utilizando un analizador automático marca Image Immunochemistry System (Beckman Instruments, USA). Los resultados fueron reportados en mg/ml. Los valores normales para Apo-AI y Apo-B son de 94 a 178 mg/dl y 52 a 109 mg/dl, respectivamente.

Niveles séricos de colesterol y triglicéridos

El colesterol es un lípido anfipático importante con una función estructural en las membranas y en la capa externa de las lipoproteínas, que interviene en muchos procesos del organismo. Los triglicéridos son moléculas lipídicas transportadas en la sangre junto con el colesterol por medio de lipoproteínas. La determinación de colesterol total y triglicéridos séricos se efectuó por método enzimático en un equipo automatizado marca Synchron Clinical System CX7 (Beckman Instruments, USA). Los resultados se expresaron en mg/dl. Los niveles convenientes de colesterol y triglicéridos en adulto son < 239 mg/dl y < 160 mg/dl, respectivamente.

Niveles séricos de fibrinógeno

El fibrinógeno es una proteína plasmática precursora de la fibrina, que forma el coágulo, influye en la agregación plaquetaria, la viscosidad del plasma y de los eritrocitos, y la migración y proliferación de las células del músculo liso. Se determinó mediante técnica automatizada con un equipo ACL 300 (Instrumentation Laboratory, Chicago, IL, USA). Los resultados se expresaron en mg/ml, y los valores normales están entre los 200 y 400 mg/ml.

Análisis estadístico

Todos los valores en el texto y figuras incluyen media \pm desviación estándar (DE) de la media. Un valor de $p < 0.05$ fue aceptado como estadísticamente significativo. Las variables de respuesta

Cuadro I. Características generales de pacientes expuestos y no a Apo-B*

	Grupo no expuesto (n = 12)	Grupo expuesto (n = 12)	p
Edad	(años \pm DE)	65.0 \pm 7.2	65.4 \pm 9.7
Sexo			
Masculino	(n, %)	10 (83.3 %)	6 (50.0 %)
Femenino	(n, %)	2 (16.7 %)	6 (50.0 %)
Tabaquismo	(n, %)	9 (75.0 %)	9 (75.0 %)
Hipertensión arterial	(n, %)	2 (16.7 %)	7 (58.3 %)
Diabetes mellitus	(n, %)	8 (66.7 %)	7 (58.3 %)

*También se incluyen los estados comórbidos de todos los pacientes estudiados. Solo se encontró diferencia estadística entre los grupos en la hipertensión arterial. Grupo no expuesto = niveles normales de Apo-B; grupo expuesto = niveles elevados de Apo-B (≥ 110 mg/dl). DE = desviación estándar.

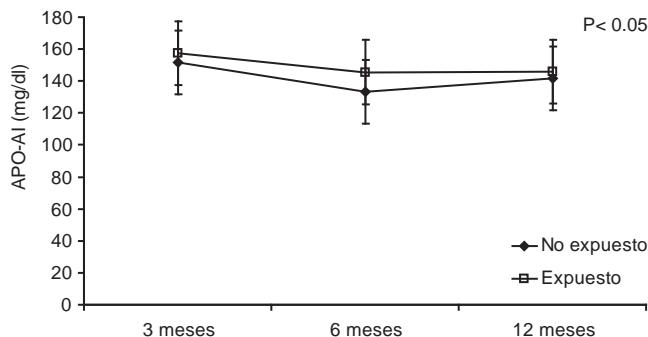


Figura 1. Niveles séricos de Apo-AI. En ninguna de las mediciones hubo diferencia significativa cuando se compararon los grupos. Se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) en las mediciones intragrupo: tres meses* versus final en el grupo expuesto, y tres meses versus seis meses en el no expuesto. Independientemente de estas variaciones, durante el seguimiento los valores se mantuvieron en los límites normales en ambos grupos.

se presentan en números crudos o en porcentajes. Las variables de carácter cualitativo fueron analizadas mediante χ^2 o prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron mediante t de Student en las muestras independientes. Se aplicó prueba exacta de Fisher para los datos categóricos. En los casos en que los datos no estuvieron normalmente distribuidos se aplicó la U de Mann-Whitney. También se realizó análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas entre dos grupos, prueba T para muestras dependientes pareadas y prueba de Wilcoxon para evaluar diferencias intragrupo. Además, se efectuó procedimiento de comparaciones múltiples pareadas (prueba de Tukey). Para el análisis se utilizaron los siguientes programas: SAS versión 6.12, SPSS versión 10.0, Minitab versión 12.23, y SigmaStat versión 2.0.

Consideraciones éticas

Este estudio representó riesgo mínimo para el paciente, toda vez que la información para el análisis se desprendió del historial clínico, la exploración física rutinaria y los exámenes que son parte del proceso que sigue todo paciente con enfermedad arterial obstructiva crónica y que va a ser sometido a cirugía de bypass venoso autólogo (con vena safena) o sintético (con PTFE). Las mediciones de las presiones arteriales mediante IBT no son invasivas y no representan riesgo para el paciente y forman parte del seguimiento y cuidado. Fueron seleccionados solo los pacientes en quienes se uso injerto sintético de PTFE, decisión terapéutica tomada por el cirujano tratante quien se basó en criterios clínicos específicos, es decir, el grupo de investigadores no decidió el usar vena o injerto sintético en cada caso. De cualquier manera, en respeto a la persona, la vida, la seguridad de todos los derechos de quienes integraron la investigación y en atención al derecho de información de los pacientes, se solicitó por escrito el consentimiento informado.

Resultados

De los 24 pacientes, 16 (67 %) fueron hombres y ocho (33 %) mujeres ($p > 0.05$). La edad promedio fue de 65.2 ± 8.4 años, sin diferencia estadística entre ambos grupos. En el grupo de no expuestos predominaron los pacientes del sexo masculino (10 versus 2). En el grupo de expuestos hubo seis pacientes del sexo masculino y seis del femenino. En el cuadro I se presentan los estados comórbidos agregados para ambas cohortes. Solo la hipertensión arterial sistémica mostró diferencia significativa entre el grupos expuesto (58.3 %) y el no expuesto (16.7 %), respectivamente ($p = 0.035$).

Cuadro II. Concentrado de valores promedio en todas las variables investigadas

Variable	Grupo no expuesto			Grupo expuesto		
	Meses	3	6	12	3	6
Apo-AI	151.8 \pm 36.3 ^b	133.1 \pm 36.1 ^b	141.6 \pm 38.5	157.6 \pm 46.2 ^a	145.6 \pm 41.9	145.8 \pm 44.6 ^a
Apo-B	94.3 \pm 10.7 ^c	96.7 \pm 13.3 ^c	98.4 \pm 11.4 ^c	153.5 \pm 37.4 ^c	140.1 \pm 40.1 ^c	143.7 \pm 33.0 ^c
Colesterol	206.8 \pm 62.5	220.0 \pm 53.5	220.5 \pm 44.3	211.4 \pm 57.1	219.7 \pm 59.3	226.9 \pm 49.4
Triglicéridos	120.8 \pm 33.9 ^{d,e}	135.1 \pm 32.3	155.1 \pm 33.2 ^e	155.8 \pm 27.3 ^d	144.8 \pm 40.2	142.0 \pm 32.7
Fibrinógeno	505.6 \pm 150.3 ^g	534.1 \pm 115.1 ^{f,h}	574.4 \pm 122.4 ^{g,h}	620.7 \pm 151.3	635.1 \pm 113.9 ^{f,i}	585.6 \pm 80.3 ⁱ
IBT	0.908 \pm 0.14 ^k	0.917 \pm 0.14 ^j	0.850 \pm 0.10	0.842 \pm 0.13 ^m	0.667 \pm 0.331 ^{j,k}	0.517 \pm 0.32 ^{j,k,l,m}

IBT = índice brazo/tobillo. ^ap < 0.05, 3 meses vs. 12 meses, del grupo expuesto; ^bp < 0.05, 3 meses vs. 6 meses, del grupo no expuesto; ^cp < 0.001, grupo expuesto vs. grupo no expuesto en las tres mediciones; ^dp < 0.05, 3 meses del grupo no expuesto vs. 3 meses del grupo expuesto; ^ep < 0.05, 3 meses vs. final, grupo no expuesto; ^fp < 0.05, 6 meses vs. 6 meses en ambos grupos; ^gp < 0.05, 3 meses vs. final en el grupo no expuesto; ^hp < 0.05, 6 meses vs. final en el grupo no expuesto; ⁱp < 0.05, 6 vs. 12 meses en grupo expuesto; ^jp < 0.001, 6 meses de grupo no expuesto vs. 6 y 12 meses del grupo expuesto; ^kp < 0.001, 3 meses del grupo no expuesto vs. 6 y 12 meses del grupo expuesto; ^lp < 0.001, final vs. final entre ambos grupos; ^mp < 0.001, 3 meses vs. final en el grupo expuesto.

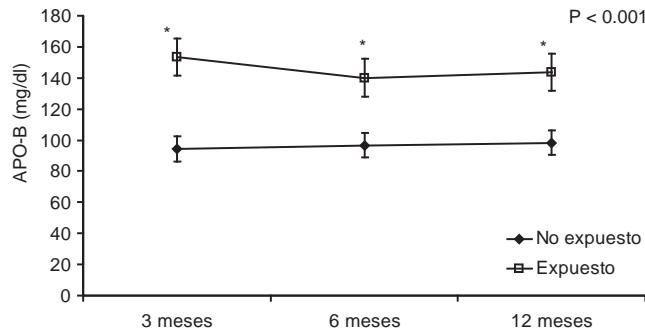


Figura 2. Niveles séricos de Apo-B. Se aprecia diferencia significativa al comparar las tres mediciones* entre ambos grupos ($p < 0.001$). Es decir, el grupo expuesto mantuvo niveles patológicos durante todo el seguimiento; en tanto el no expuesto, niveles aceptables en los tres cortes.

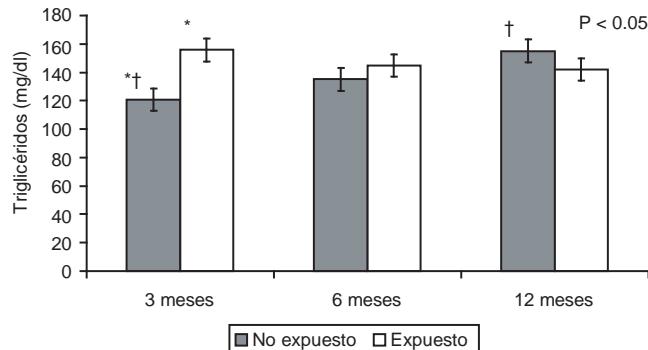


Figura 3. Niveles de triglicéridos. Se identificó diferencia significativa ($p < 0.05$) al comparar las mediciones de los tres meses* de ambos grupos y la correspondiente a los tres meses† versus la final en el grupo no expuesto. Los niveles se mantuvieron en límites aceptables en ambos grupos.

Niveles de Apo-AI

Los valores promedio a los tres, seis y 12 meses fueron 151.8 ± 36.3 , 133.1 ± 36.1 , 141.6 ± 38.5 mg/dl para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 157.6 ± 46.2 , 145.6 ± 41.9 , 145.8 ± 44.6 mg/dl para el grupo expuesto (cuadro II, figura 1). No hubo diferencia significativa entre ambos grupos en las distintas mediciones ($p > 0.05$). En el análisis intragrupo hubo dos diferencias significativas ($p < 0.05$), al comparar la medición basal *versus* la final en el grupo expuesto; y al comparar la medición basal *versus* los seis meses en el grupo no expuesto.

Niveles de Apo-B

Los valores promedio a los tres, seis y 12 meses fueron 94.3 ± 10.7 , 96.7 ± 13.3 , 98.4 ± 11.4 mg/dl para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 153.5 ± 37.4 , 140.1 ± 40.1 , 143.7 ± 33.0

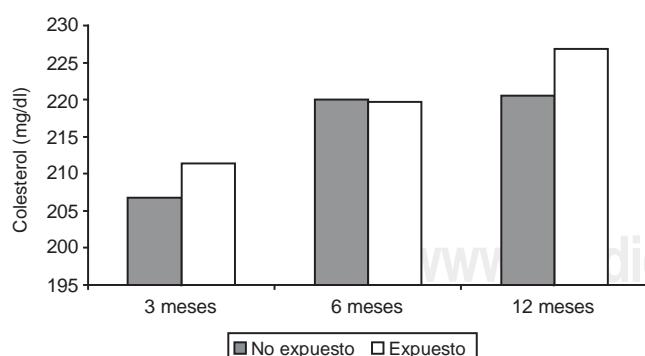


Figura 4. Niveles séricos de colesterol. No hubo diferencia entre ambos grupos ni en las mediciones intragrupo. A pesar de la tendencia al incremento, los niveles se mantuvieron con valores aceptables en ambas cohortes.

mg/dl para el grupo expuesto (cuadro II, figura 2). Los niveles de Apo-B fueron significativamente mayores en las tres mediciones en el grupo de expuestos en comparación con el grupo de no expuestos ($p < 0.05$). No hubo diferencia significativa en las mediciones intragrupo en el grupo de no expuestos, donde los valores se mantuvieron en niveles aceptables en todo el seguimiento.

Niveles de triglicéridos

Los valores promedios a los tres, seis y 12 meses fueron 120.8 ± 33.9 , 135.1 ± 32.3 , 155.1 ± 33.2 mg/dl para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 155.8 ± 27.3 , 144.8 ± 40.2 , 142.0 ± 32.7 mg/dl para el grupo expuesto (cuadro II, figura 3). Solo hubo diferencia significativa cuando se compararon las mediciones basales en ambas cohortes, y en el análisis intragrupo al comparar medición basal y final del grupo no expuesto ($p < 0.05$).

Niveles de colesterol

Los valores promedio a los tres, seis y 12 meses fueron 206.8 ± 62.5 , 220.0 ± 53.5 , 220.5 ± 44.3 mg/dl para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 211.4 ± 57.1 , 219.7 ± 59.3 , 226.9 ± 49.4 mg/dl para el grupo expuesto (cuadro II, figura 4). No hubo diferencias significativas en las diferentes mediciones, entre ambos grupos y en los intragrupo.

Niveles de fibrinógeno

Los valores promedio a los tres, seis y 12 meses fueron 505.6 ± 150.3 , 534 ± 115.1 , 574.4 ± 122.4 mg/ml para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 620.7 ± 151.3 , 635.1 ± 113.9 , 585.6 ± 80.3 mg/ml para el grupo expuesto (cuadro II, figura 5). Se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) al comparar ambas cohortes a los seis meses; al

comparar las mediciones basal y final, y los valores obtenidos a los seis meses *versus* 12 meses, en el grupo no expuesto; y al comparar los valores registrados a los seis meses *versus* 12 meses, en el grupo expuesto.

IBT

Las mediciones promedio a los tres, seis y 12 meses fueron 0.908 ± 0.14 , 0.917 ± 0.14 , 0.850 ± 0.10 para el grupo no expuesto, respectivamente; y de 0.842 ± 0.13 , 0.667 ± 0.331 , 0.517 ± 0.32 para el grupo expuesto. La diferencia entre los valores de la media entre ambos grupos es superior a lo que se esperaría por azar; hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Aplicando un procedimiento de comparaciones múltiples pareadas (prueba de Tukey), encontramos una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) cuando se compararon las mediciones de los seis meses del grupo no expuesto *versus* las de los seis y 12 meses del grupo expuesto; la medición basal del grupo no expuesto *versus* las de los seis y 12 meses del grupo expuesto; las mediciones finales entre ambos grupos; y la medición basal y final del grupo expuesto (cuadro II, figura 6). Se demuestra una asociación clara entre la exposición a Apo-B y falla (obstrucción) del injerto sintético.

Discusión

La asociación entre dislipidemias y morbilidad y mortalidad cardiovascular está bien establecida. En los últimos 30 años, observaciones epidemiológicas, estudios a nivel celular, animal y

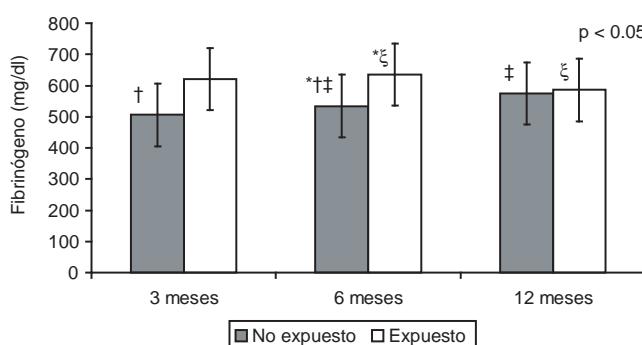


Figura 5. Niveles de fibrinógeno. Existe diferencia significativa al comparar las mediciones de los seis meses* entre ambas cohortes ($p < 0.05$). En el análisis intragrupo hubo diferencia significativa al comparar las mediciones a los tres meses† *versus* seis meses, y seis meses‡ *versus* 12 meses en el grupo no expuesto, y al comparar el corte a los seis meses§ *versus* 12 meses en el expuesto. En ambas cohortes, en todo el seguimiento los niveles de fibrinógeno estuvieron arriba de los normales.

estudios clínicos han documentado claramente el papel del aumento de los lípidos como causa de aterosclerosis y eventos cardiovasculares.⁷

El estudio de Framingham demostró que niveles de colesterol superiores a 240 mg/dl estaban relacionados con el doble de incidencia para claudicación intermitente.³⁷ Esto significa presencia de dolor, reflejo claro de obstrucción arterial. La alta concentración de colesterol, particularmente de la lipoproteína de baja densidad y su fracción proteica Apo-B, se ha considerado como acumulación de lípidos en la pared arterial.³⁸

En nuestro estudio en particular, el colesterol se mantuvo en niveles normales en las mediciones basales, a los seis y 12 meses, en ambos grupos. Sin embargo, no sucedió lo mismo con los niveles de Apo-B, que en promedio se mantuvieron elevados en la cohorte expuesta, y que claramente se correlacionó con IBT inferior a 1, lo que se tradujo en inicio de obstrucción del injerto sintético. Las mediciones del colesterol total incluyen diferentes fracciones que pueden o no impactar en la formación de placa ateromatosa, de ahí que nuestro estudio fue claramente orientado a la fracción que interviene en la obstrucción de las arterias (Apo-B).

El tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, han demostrado que son factores clave en el desarrollo de enfermedad arterial obstructiva crónica de la extremidad inferior.³⁶ En esta investigación, 62.5 % de los pacientes tenía diabetes; estas figuras se correlacionan claramente con otros reportes en la literatura que señalan asociación entre diabetes y el desarrollo de enfermedad arterial de miembros inferiores.³ También se pudo observar que en general hubo mayor número de pacientes hipertensos en el grupo expuesto (58.3 %), en com-

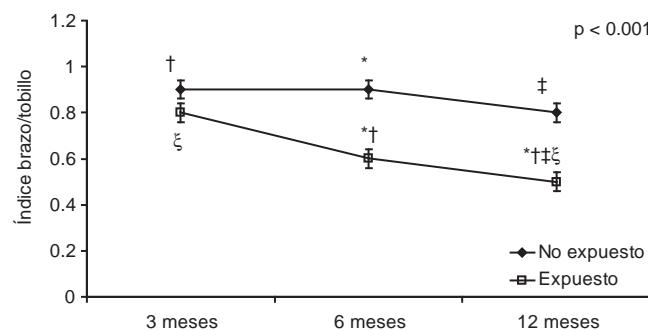


Figura 6. Índice brazo/tobillo. Hubo claro deterioro de las mediciones en el grupo expuesto a Apo-B, correlacionado con el grado de obstrucción del injerto sintético de PTFE. Las diferencias significativas ($p < 0.001$) fueron al comparar los valores a los seis meses* del grupo no expuesto *versus* los obtenidos a los seis y 12 meses del expuesto; al comparar la medición de los tres meses† del grupo no expuesto *versus* seis y 12 meses del expuesto; al comparar las mediciones finales‡ entre ambas cohortes y la medición de los tres meses§ *versus* la final en el grupo expuesto.

paración con el no expuesto (16.7 %), con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Fue interesante observar que una mayor proporción de pacientes expuestos tuvo niveles elevados de Apo-AI (41.7 %) que los pacientes no expuestos (25 %). Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, nos lleva a pensar que si bien los niveles elevados de Apo-AI se han reportado como protectores contra la aterosclerosis, el peso que tuvo la elevación de Apo-B es más fuerte en este sentido e impone mayor efecto sobre la íntima vascular que la Apo-AI,³⁸ lo que se tradujo en mayor número de pacientes con obstrucción del injerto de PTFE. Dicho de otra manera, parece ser que los niveles elevados de Apo-AI son protectores contra la aterosclerosis en ausencia de niveles elevados de Apo-B, y tal efecto protector se pierde en presencia de niveles elevados de Apo-B (cuadros I y II).

La mayoría de los estudios en la literatura indican asociaciones entre colesterol, HDL, LDL y enfermedad coronaria; pero la relación de sus fracciones proteicas y los resultados después de revascularización infrainguinal para enfermedad arterial periférica obstructiva crónica aún no ha sido definida con claridad.³⁸⁻⁴⁰ Los lípidos pueden desempeñar un papel importante en la falla del injerto. Por un lado, los lípidos elevados y los lípidos oxidados se asocian con el desarrollo de aterosclerosis, lo que también se ha documentado en los injertos vasculares. La hipercolesterolemia produce una hiperplasia severa de la íntima en injertos animales, y estudios clínicos sugieren que el colesterol sérico elevado reduce la permeabilidad de los injertos en humanos.⁴¹ En nuestro estudio, en números globales, no hubo diferencia significativa de los triglicéridos entre ambos grupos. Sin embargo, cuando vemos las cifras en los diferentes intervalos valorados, podemos advertir que hubo diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en las mediciones basales entre ambos grupos (figura 3, cuadro II), y aunque en el resto del seguimiento los valores no fueron diferentes entre los grupos, se puede apreciar que los niveles estuvieron más cerca de los límites considerados como superiores. Es decir, el grado de exposición a niveles superiores de triglicéridos fue una constante en el grupo expuesto, lo que puede sugerir la presencia de estímulo perpetuado para aterogénesis asociado a niveles elevados de Apo-B.

De la misma manera, los niveles de colesterol se mantuvieron dentro de límites considerados normales en ambos grupos; sin embargo, también se puede apreciar que, aunque sin diferencia estadística, los valores estaban en límites superiores en la última medición en el grupo expuesto. En ambos casos, triglicéridos y colesterol, probablemente con seguimiento más prolongado de los pacientes, o quizás con mediciones laboratoriales más cortas (por ejemplo, cada mes), las diferencias pudieran indicar una exposición más prolongada que a su vez se correlacione con la obstrucción que se presentó en los injertos sintéticos según mediciones del IBT y en concordancia con los niveles de Apo-B elevados.

Está documentado en trabajos científicos sólidos sobre fenómenos aterosclerosos de corazón, que la fracción proteica Apo-AI se comporta como protectora contra este fenómeno cuando

sus niveles son normales o elevados.³⁸ En nuestro conocimiento, y hasta la realización de este trabajo, no se encuentra documentado si este comportamiento es el mismo en enfermedad arterial obstructiva periférica. En nuestro estudio, los niveles de Apo-AI se mantuvieron sin diferencia entre ambos grupos. Sin embargo, es interesante observar que en la medición final (a los 12 meses) esta fracción (Apo-AI) disminuyó significativamente en comparación con la medición basal ($p < 0.05$). Esto en el grupo de pacientes expuestos a Apo-B. Por su parte, la Apo-B mantuvo niveles significativamente diferentes entre ambos grupos en todas las mediciones, niveles elevados en el grupo expuesto y normales en el grupo no expuesto, y sin diferencias intragrupo. Nuevamente llamó la atención que los niveles de Apo-AI disminuyeran al final del estudio en los pacientes expuestos a Apo-B, permitiendo la acción de esta última fracción para la aterosclerosis *de novo* en los injertos sintéticos, que presentaron falla (obstrucción), así demostrado por un IBT menor a 1 ($p < 0.05$). Estos resultados son similares a lo reportado por la literatura que señala una clara asociación entre niveles elevados de Apo-B y el desarrollo de aterosclerosis.

El seguimiento de los pacientes con obstrucción arterial infrainguinal, y que han sido sometidos a cirugía de *bypass* con injerto sintético o con vena autóloga, puede ser hecho mediante ecasonografía Duplex, determinando el IBT, o mediante arteriografía.⁴² En nuestro estudio decidimos tomar como medidor indirecto de falla de injerto el IBT, pues ha sido reportado que la medición es fiel, fácil de realizar y de bajo costo.

Nuestros resultados ponen de manifiesto varias diferencias significativas ($p < 0.001$) en ambas cohortes. Sobresale la diferencia estadísticamente significativa al comparar las mediciones finales de las dos cohortes, y al comparar la medición inicial y final de la cohorte expuesta a Apo-B (figura 6, cuadro II). Interesantemente, esta diferencia es significativa cuando se compara con las mediciones a los seis meses y la basal del grupo no expuesto. Nuevamente creemos que con seguimiento más prolongado de los pacientes y con mediciones a intervalos más cortos, se pudieran observar incluso más tempranamente la evidencia de obstrucción (falla) del injerto. Dicho de otra manera, el IBT en nuestro estudio establece correlación entre niveles elevados de Apo-B y falla del injerto. Aunque la literatura establece tasas promedio de permeabilidad a cinco años, también está documentado que desde el año posterior a la cirugía se presenta tendencia hacia la falla (obstrucción) del mismo.^{43,15}

Se ha visto que la hiperfibrinogenemia desempeña un papel importante en el proceso inflamatorio que tiene lugar en la aterosclerosis, en su inicio y en la progresión de la misma.⁴⁴ En nuestro estudio, independientemente de las diferencias significativas documentadas inter e intragrupo, los niveles de fibrinógeno se mantuvieron elevados en todas las mediciones de ambos grupos (cuadro II, figura 5). Esta información nos permite presumir, como está informado en la literatura, que el fenómeno ateroscleroso es un fenómeno inflamatorio permanente.¹¹ De

nueva cuenta, llama la atención que los niveles de fibrinógeno estuvieron elevados en los pacientes no expuestos a Apo-B, pero en ellos la proporción de falla del injerto fue significativamente menor que en los pacientes expuestos, en quienes también estuvo elevado el fibrinógeno. De esta información se puede desprender el impacto que tiene la fracción de Apo-B en la génesis y progresión de aterosclerosis, y en el caso de nuestro estudio, de la falla (obstrucción) del injerto.

Finalmente, se ha demostrado clara asociación de factores de riesgo como el tabaquismo, la diabetes mellitus, las hiperlipidemias, entre otros, con la aterosclerosis y con la falla de injertos.¹³ En este sentido, vale la pena destacar el papel de todos estos factores asociados (de riesgo) en la falla del injerto sintético en nuestro estudio. Es decir, nuestros resultados reproducen lo que ha sido ampliamente discutido en la literatura en cuanto a los factores de riesgo para aterosclerosis se refiere.

Conclusiones

Este estudio pone de manifiesto que los niveles elevados de Apo-B se asocian a falla significativamente mayor de injertos sintéticos de PTFE utilizados en la revascularización infrainguinal con *bypass*, que cuando los niveles se mantienen en valores normales o disminuidos. De la misma manera, el IBT es un buen indicador de estenosis en el seguimiento de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía.

Referencias

1. Aldons JL. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-241.
2. INEGI/SSA. Principales causas de mortalidad general, 2001 Nacional. Disponible en <http://www.salud.gob.mx>
3. Criqui MH, Fronck A, Barreto-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-515.
4. Hiatt WR, Hoan S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease: The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1985;91:1472-1479.
5. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1620.
6. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol Education in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
7. Criqui MH, Golomb BA. Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 1998;105:48S-57S.
8. Van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, et al. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146:640-648.
9. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cersek B. Exploiting the vascular protective effects of high density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming. II. *Circulation* 2001;104:2376-2383.
10. Havel RJ, Rapaport E. Management of primary hyperlipidemia. *N Engl J Med* 1995;332:1491-1495.
11. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:315-326.
12. Haimovici H. Historia de la cirugía vascular. En: Haimovici H, Ascer E, Hollier, eds. *Cirugía Vascular*. 4th ed. México, D.F.: Blackwell Scientific Publications;1996. pp. 3-17.
13. DeWeese JA, Leather R, Porter J. Practice guidelines: lower extremity revascularization. *J Vasc Surg* 1993;18:280-293.
14. Dormandy JA, Rutherford RB. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Working Group. Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;31:S5-S34.
15. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Vasc Surg* 2000;32:268-277.
16. Bachorik PS, Lovejoy KL, Carroll MD, Johnson CL. Apolipoprotein B and AI distributions in the United States, 1988-1991: results of the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES). *Clin Chem* 1997;43:2364-2378.
17. Asztalos BF, Schaefer EJ. High-density lipoprotein subpopulations in pathologic conditions. *Am J Cardiol* 2003;91:12-17.
18. Marsh JB, Welty FK, Lichtenstein AH, Lamon FS, Schaefer EJ. Apolipoprotein B metabolism in humans: studies with stable isotope-labeled amino acid precursors. *Atherosclerosis* 2002;162:227-247.
19. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. *Circulation* 1990;82:1574-1594.
20. Spady DK. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis regression. *Circulation* 1999;100:576-578.
21. Avogaro P, Bittolo Bon G, Cazzolato G, Quinci GB. Are apolipoproteins better discriminators than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1979;1:901-903.
22. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit A, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001;358:2026-2033.
23. Walldius G, Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipid-modifying therapy. *J Intern Med* 2004;255:188-205.
24. Lamarche B, Moorjani S, Lupien P, Cantin B. Apolipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1996;94:273-278.
25. Peynet J, Beaudeux L, Woimant F, Flourié F. Apolipoprotein (a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis* 1999;142:233-239.
26. Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barranquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992;85:30-36.
27. Sniderman AD. How, when, and why to use apolipoprotein B in clinical practice. *Am J Cardiol* 2002;90:48-54.
28. Craig WY. Lipoprotein (a) levels in peripheral atherosclerotic disease. *J Vasc Surg* 1995;21:541.
29. Taylor LM, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1999;29:8-21.
30. Valentine RJ, Grayburn PA, Vega GL, Grundy SM. Lp (a) lipoprotein is an independent, discriminating risk factor for premature peripheral atherosclerosis among white men. *Arch Intern Med* 1994;154:801-806.
31. Kullo IJ, Ballantyne CM. Conditional risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2005;80:219-230.

32. Dionyssiou-Asteriou A, Papastamatiou M, Vatalas IA, Bastounis E. Serum apolipoprotein AI levels in atherosclerotic and diabetic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:161-165.
33. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981;141:1128.
34. Talmud PJ, Hawe E, Miller GJ, Humphries SE. Nonfasting apolipoprotein B and triglyceride levels as a useful predictor of coronary heart disease risk in middle-aged UK men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1918-1923.
35. Lopez HG, Ramos LR, Ortiz LC, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de la revascularización infraguinal en pacientes con elevación de lipoproteína de baja densidad y fibrinógeno plasmático. *Rev Mex Angiol* 2002;30:43-47.
36. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94:3026-3049.
37. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:185-192.
38. Durrington P. HDL in risk prediction and its direct and indirect involvement in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2002;(suppl):3-12.
39. Villar SJ, Server HR, Breto GM. Concentraciones séricas de las apolipoproteínas A-I y B en una población de la Comunidad Valencia: su utilidad para valorar el colesterol como factor de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2001;13:195-199.
40. Nissen SE, Tuzcu EM, Shoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
41. Graham LM. Long-term alterations in large and small caliber arterial prostheses. In: Ernst CB, Stanley JC, eds. *Current Therapy in Vascular Surgery*. 4th ed. St. Louis: Mosby;2001. pp. 308-310.
42. Bandyk DF, Johnson BL, Gupta AK, Esses GE. Nature and management of duplex abnormalities encountered during infringuinal vein bypass grafting. *J Vasc Surg* 1996;24:430-438.
43. Burger DH, Kappetein AP, Bockel JH, et al. A prospective randomized trial comparing vein with polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting. *J Vasc Surg* 2000;32:278-283.