

La calcificación arterial aumenta en las arterias distales de los pacientes con arteriopatía periférica

Paul D. Bishop, Lindsay E. Feiten, Kenneth Ouriel, Sean P. Nasso, Mircea L. Pavkov, Daniel G. Clair y Vikram S. Kashyap, Cleveland, Ohio, Estados Unidos

El objetivo de este estudio fue determinar si existen diferencias significativas en la composición de las placas entre los vasos poplíteos y tibiales en pacientes con arteriopatía periférica (AP) grave. Cuarenta y cuatro pacientes con AP necesitaron una amputación supragenicular ($n = 38$), infragenicular ($n = 5$), o genicular ($n = 1$) debido a una sepsis o gangrena del pie. Se obtuvieron 51 vasos (tibial anterior, $n = 9$; tibial posterior, $n = 10$; peroneo, $n = 3$; poplíteo, $n = 29$) y fueron sometidos a una evaluación mediante ecografía intravascular (IVUS) *ex vivo* a las 24 h de la amputación. Se obtuvieron los datos de las IVUS secuenciales a intervalos conocidos a lo largo de todo el vaso y, posteriormente, se analizaron con técnicas de radiofrecuencia para cuantificar la composición de la placa, el volumen de la placa, y el volumen vascular total. La composición de la placa se clasificó como fibrosa, fibroadiposa, núcleo necrótico, y calcio denso. Se obtuvieron los datos clínicos a través de la revisión de las historias clínicas electrónicas en el momento de la amputación. Se realizaron pruebas estadísticas bilaterales para comparar los componentes en cada placa. Los resultados se expresan como porcentaje medio \pm error estándar de la media. Los vasos tibiales presentaron más calcio denso dentro de estas placas que las arterias poplíteas ($33,8 \pm 5,6$ frente a $10,6 \pm 1,9\%$, $p < 0,001$). Por consiguiente, los vasos distales tuvieron menos placas fibroadiposas y fibrosas que las arterias poplíteas ($7,7 \pm 1,4$ frente a $13,1 \pm 1,2\%$, $p < 0,005$; $42,4 \pm 4,7$ frente a $61,4 \pm 2,2\%$, $p < 0,001$, respectivamente). La composición del núcleo necrótico de la placa fue similar entre las arterias tibiales y poplíteas ($16,1$ frente a $14,9\%$, $p =$ no significativo). Los factores clínicos, como diabetes, hiperlipidemia, e insuficiencia renal crónica, no se asociaron con las diferencias en la composición de la placa en el análisis univariante. A medida que se avanza distalmente en el árbol arterial de los pacientes con AP, el contenido en calcio de la placa aumenta al disminuir el área de placa fibroadiposa. No se observó que los factores clínicos y demográficos, con la excepción del tabaquismo, estuviesen asociados con la composición de la placa aterosclerótica.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que la calcificación vascular existe en varios lechos arteriales de todo el sistema circulatorio. Su

presencia suele estar asociada con la aterosclerosis, una patología inflamatoria crónica, cuyo grado está relacionado con la cantidad global de aterosclerosis¹. Se sabe que factores clínicos, como diabetes, influyen en la calcificación², que es un marcador conocido de episodios cardiovasculares futuros³.

Si bien es ampliamente conocido que la calcificación y la aterosclerosis coexisten en varios vasos, no se conocen por completo las diferencias en la composición de la placa en el árbol arterial. Se ha valorado la hipótesis de que pueden existir diferencias notables entre las arterias situadas por encima y por debajo de la rodilla. Un trabajo publicado recientemente⁴ por nuestro grupo condujo a esta hipótesis a partir de la evaluación de numerosos

DOI of original article: 10.1016/j.avsg.2008.04.008.

Presentado en el 18th Annual Winter Meeting de la Peripheral Vascular Surgery Society's, Snowmass, CO, 1-3 de febrero de 2008.

Department of Vascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, OH.

Correspondencia: Paul D. Bishop, MSEE, Department of Vascular Surgery, S40, The Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, EE. UU. Correo electrónico: bishop@ccf.org

Ann Vasc Surg 2008; 22: 799-805

DOI: 10.1016/j.avsp.2008.04.025

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Publicado en la red: 21 de julio de 2008

cortes histológicos procedentes de las arterias poplíteas y tibiales.

La ecografía de superficie, la resonancia magnética (RMN), y la tomografía computerizada (TC) apenas determinan los componentes y la estructura de la pared vascular, como mínimo en su estado actual de evolución. La ecografía intravascular (IVUS) proporciona información estructural importante sobre la pared arterial. Durante los últimos años, los avances que incluyen la reconstrucción mediante imágenes tridimensionales y los métodos de análisis han hecho progresos significativos permitiendo estudios IVUS cuantitativos con uso clínico⁵. La IVUS puede proporcionar información sobre la composición de la placa aterosclerótica que se correlaciona bien con los resultados histológicos^{6,7}.

MÉTODOS

Desde 2004 hasta 2007, 124 pacientes fueron sometidos a una amputación infragenicular alta o supra-genicular por isquemia crítica de la extremidad inferior, pérdida tisular importante, gangrena ascendente, o sepsis del pie que imposibilitaba el salvamento de la extremidad. Durante este tiempo, más de 800 pacientes al año fueron sometidos a revascularización de la extremidad inferior. Además, un 4% de la población con arteriopatía periférica (AP) severa requirió amputación mayor.

Se examinó el tejido arterial disponible para determinar la extensión de la AP y las intervenciones quirúrgicas previas. Todos los pacientes de este estudio sufrían AP severa crónica. Los segmentos con una estenosis u oclusión severas que no permitían la colocación de un catéter IVUS ($n = 41$), y aquellos con intervenciones quirúrgicas recientes ($n = 5$) fueron excluidos del análisis. Treinta y tres pacientes fueron excluidos tras el examen IVUS debido al gran diámetro de los vasos, que situaba una porción de ellos fuera del campo visual de la IVUS, a la disponibilidad de segmentos vasculares cortos, y/o a cuestiones relacionadas con la obtención de datos. Con estos condicionantes se reunió una muestra de 45 pacientes, con 5 amputaciones infrageniculares, 1 genicular y 39 suprageniculares.

En el momento de la amputación, se realizó una revisión electrónica de las historias clínicas disponibles para obtener datos clínicos, como edad, sexo, diabetes, tabaquismo, y función renal.

Análisis de arterias humanas

Las arterias procedentes de las amputaciones de las extremidades inferiores se extrajeron como parte

de un estudio patrocinado por los *National Institutes of Health*, titulado "Implicaciones clínicas de la morfología de la placa periférica" (R01 HL075721). Estos estudios fueron autorizados por el comité de evaluación del centro.

Tras la amputación, las arterias se extrajeron en un período de 24 h. Las arterias permeables tibial anterior, tibial posterior, y peronea se extrajeron a partir de amputaciones infrageniculares. Adicionalmente, las arterias permeables poplíteas se extrajeron a partir de amputaciones suprageniculares. Los segmentos arteriales con estenosis u oclusiones severas o intervenidos previamente fueron excluidos del análisis.

Las arterias se colocaron posteriormente en un sistema de perfusión controlado mediante ordenador similar al sistema descrito previamente para los vasos coronarios⁶. Este sistema simula las condiciones *in vivo* al perfundir los vasos con una solución salina tamponada con fosfato a 100 mmHg y calentada a 37 °C. Las ramas laterales permeables se ligaron para mantener la presión. Un introductor 6F proporcionó abordaje a los vasos para los dispositivos endovasculares durante la experimentación.

Obtención de datos

Todos los datos se obtuvieron utilizando la consola clínica In-Vision Gold IVUS de Volcano Corporation (Rancho Cordova, CA), el catéter *phased array* Eagle Eye 3,5F para IVUS, y el dispositivo motorizado de progresión y retirada Trak Back II. Durante la obtención de las imágenes de IVUS, el catéter se avanzó hacia el segmento distal más accesible del vaso, obteniéndose los datos de la IVUS de forma secuencial (1 cuadro/s) durante la retirada motorizada a una velocidad de 0,5 mm/s.

Los datos de la IVUS radiofrecuencia (RF) se grabaron de la consola IVUS a un DVD y se transfirieron al PC para su análisis posterior. También se adquirieron imágenes en escala de grises que posteriormente sirvieron de ayuda en el proceso de definición del contorno de los vasos.

Análisis de los datos

Las imágenes en escala de grises se reconstruyeron a partir de los datos de RF sin procesar de la IVUS en un PC Pentium IV utilizando el programa IVUS Lab⁸. Los contornos que definían la lámina elástica interna (LEI) y la lámina elástica externa (LEE) del vaso se identificaron de forma manual en cada imagen transversal en escala de grises. La composición de la placa aterosclerótica se calculó utilizando el último algoritmo de caracterización del

tejido aterosclerótico VH-IVUS™ de Volcano, comercializado en forma de paquete de software bajo el nombre "PCVH", que proporciona un mapa tisular coloreado e información geométrica cuantitativa y de la composición de la placa para cada imagen correspondiente en escala de grises. El programa clasificó las placas ateroscleróticas en uno de 4 tipos: fibrosa, fibroadiposa, núcleo necrótico, o calcio denso.

La producción del software VH-IVUS proporcionó información de un área transversal (AT) expresada en milímetros cuadrados por cada placa durante la retirada. Los datos referentes al AT de la placa se presentaron para cada corte individual así como la media del AT de todo la retirada. El volumen expresado en milímetros cúbicos se obtuvo utilizando los datos del AT y las distancias conocidas entre los cortes transversales en función de la velocidad de la retirada motorizada. Además, en el análisis de los resultados se proporcionaron los datos de la IVUS en escala de grises, incluyendo el AT del vaso, la placa más la media, y el área de placa se calculó como el AT de la placa más la media dividido entre el AT del vaso.

Se calculó la velocidad media del cambio en el AT para cada uno de los 4 tipos de placa a lo largo de todo el vaso, hallando la diferencia entre cada corte transversal adyacente y dividiéndola entre la distancia entre cortes transversales. Luego se obtuvo la media de las diferencias y se expresaron en milímetros cuadrados por centímetro.

Análisis estadístico

Debido a las variaciones geométricas y de tamaño entre los vasos, no fue posible realizar una comparación directa utilizando dimensiones geométricas. Este aspecto se resolvió tomando el volumen total de la placa y calculando el porcentaje medio de la composición fibrosa, fibroadiposa, núcleo necrótico, y calcio denso a lo largo de todo el vaso. Además, se realizaron comparaciones por edad, estado diabético, cese del tabaquismo, insuficiencia renal crónica, e hiperlipidemia, comparando solamente las arterias poplíteas con las poplíteas y las arterias tibiales con las tibiales para eliminar el tipo de vaso como posible variable.

La distribución de los factores demográficos y clínicos de la cohorte se calculó utilizando pruebas bilaterales para determinar la asociación entre los factores demográficos y clínicos con la composición de la placa y la carga ateromatosa. Los resultados se muestran como la media \pm desviación estándar. $p < 0,05$ se consideró significativa.

RESULTADOS

Una revisión electrónica de las historias clínicas disponibles de los 45 amputados mostró que la media de edad de la amputación fue de $67,0 \pm 13,5$ años, con 29 hombres (64,4%) y 16 mujeres (35,6%). El grupo estuvo formado por 20 afroamericanos (44,4%) y 25 caucásicos (55,6%). En 27 pacientes (60,0%) se diagnosticó una diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), y 18 (40,0%) presentaron una insuficiencia renal crónica, definida por una concentración de Cr sérica $> 1,5$ mg/dl. Los registros sobre tabaquismo mostraron que 13 individuos (28,9%) eran fumadores activos, 12 (26,7%) habían dejado de fumar, 14 (31,1%) nunca habían fumado, y no se disponía de datos respecto a 6 (13,3%).

Se observó que las arterias poplíteas presentaban un aumento del área media de placa (tabla I) del $63,28 \pm 9,1\%$ en comparación con las arterias tibiales con un $52,6 \pm 8,0\%$ ($p < 0,001$). Los factores clínicos y demográficos, con la excepción de la insuficiencia renal crónica, no mostraron ninguna asociación con el área de placa, si bien el tabaquismo, la DMNID, y la edad > 60 años tendieron a estar asociados con un aumento del área de placa. Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentaron una mayor área de placa en las arterias tibiales ($57,7 \pm 5,1\%$ frente a $48,7 \pm 8,8\%$, $p = 0,02$) con una tendencia similar en las arterias poplíteas, aunque no significativa (NS) ($65,2 \pm 8,3\%$ frente a $62,3 \pm 9,5\%$, $p = \text{NS}$).

La composición de la placa aterosclerótica en las arterias tibiales (posterior, anterior, y peronea) contenía un mayor porcentaje de calcio denso que las arterias poplíteas. El calcio denso representó el $27,2 \pm 23,3\%$ de la placa en las arterias tibiales en comparación con solamente el $11,8 \pm 10,1\%$ de las arterias poplíteas ($p < 0,001$). Además, la placa de la arteria tibial contenía un menor porcentaje de placa fibrosa ($46,25 \pm 19,7\%$ frente a $59,3 \pm 12,0\%$, $p = 0,002$) y fibroadiposa ($7,85 \pm 6,6\%$ frente a $13,3 \pm 6,4\%$, $p = 0,002$) que la de las arterias poplíteas. El porcentaje de placa con núcleo necrótico en los diferentes vasos no fue significativo ($18,7 \pm 10,1$ frente a $15,6 \pm 7,5$, $p = \text{NS}$) (tabla I). En 10 de los 45 pacientes se obtuvieron datos de la IVUS tanto de la arteria poplíteas como de las arterias tibiales, lo que permitió realizar la comparación directa de las arterias en cada paciente. Esto arrojó resultados similares a los de la totalidad del grupo (tabla Ia).

El tabaquismo fue la única variable de los factores clínicos y demográficos obtenidos que estuvo asociada con diferencias en la composición de la placa

Tabla I. Comparación de la carga y composición de la placa entre las arterias poplíteas y tibiales (n = 45)

	Tibiales	Poplíteas	p
Área de placa	52,6 ± 7,9	63,3 ± 9,1	< 0,001
Composición de la placa			
Fibrosa	46,3 ± 19,7%	59,3 ± 12,0%	0,002
Fibroadiposa	7,9 ± 6,6%	13,3 ± 6,4%	0,002
Núcleo necrótico	18,7 ± 10,1%	15,6 ± 7,5%	NS
Calcio denso	27,2 ± 23,3%	11,8 ± 10,1%	< 0,001

NS: no significativo.

Tabla Ia. Comparación directa de la carga y composición de la placa en los pacientes con datos de la IVUS obtenidos de las arterias poplíteas y tibiales (n = 10)

	Tibiales	Poplíteas	p
Área de placa	52,1 ± 5,2	60,0 ± 7,2	0,012
Composición de la placa			
Fibrosa	45,7 ± 19,7%	60,0 ± 12,4%	0,003
Fibroadiposa	6,6 ± 5,3%	12,2 ± 5,2%	0,037
Núcleo necrótico	21,9 ± 13,0%	16,6 ± 8,9%	0,212
Calcio denso	25,8 ± 23,9%	11,2 ± 8,7%	0,022

aterosclerótica (tabla II, IIa, y IIb). Las arterias poplíteas de los fumadores presentaron un porcentaje menor de placas fibroadiposas (6,9 ± 3,9% frente a 18,5 ± 13,8%, $p = 0,019$) y con núcleo necrótico (11,4 ± 5,5 frente a 18,2 ± 8,6, $p = 0,048$). Se observó un mayor porcentaje de placas fibroadiposas tanto en las arterias poplíteas (15,8 ± 5,5% frente a 9,0 ± 6,0%, $p = 0,014$) como en las tibiales (13,1 ± 8,4% frente a 5,3 ± 4,9%, $p = 0,044$).

Se calculó la velocidad media de variación de cada placa avanzando distalmente (tabla III). Se observó que el calcio denso aumentó como promedio a una velocidad de 0,02 mm²/cm en las arterias poplíteas y de 0,13 mm²/cm en las arterias tibiales a medida que se avanzó distalmente. Las placas fibrosas, fibroadiposas, y de núcleo necrótico disminuyeron en la arteria poplíteas en -0,43, -0,05, y -0,01 mm²/cm, respectivamente. Las placas fibrosas y de núcleo necrótico aumentaron a una velocidad de 0,04 y 0,14 mm²/cm en las arterias tibiales, respectivamente, mientras que la placa fibroadiposa disminuyó en -0,17 mm²/cm. Existieron diferencias en la velocidad media de variación de cada placa, aunque no fueron significativas entre los tipos de vasos.

Tabla II. Relación entre los factores clínicos y el área de placa de las arterias poplíteas y tibiales (media % ± EE)

Factor clínico	Vasos	Presente	Ausente	p
DMNID	Poplíteas	65,3 ± 6,9	61,4 ± 10,8	0,192
	Tibiales	54,4 ± 7,3	47,1 ± 10,5	0,106
Insuficiencia renal crónica	Poplíteas	65,2 ± 8,3	62,3 ± 9,5	0,344
	Tibiales	57,7 ± 5,1	48,7 ± 8,8	0,020
Tabaquismo	Poplíteas	65,6 ± 10,4	59,3 ± 8,1	0,137
	Tibiales	49,4 ± 11,6	52,2 ± 6,8	0,578
Edad > 60 años	Poplíteas	64,3 ± 8,7	61,9 ± 11,1	0,511
	Tibiales	51,4 ± 6,9	56,5 ± 10,0	0,176
Hiperlipidemia	Poplíteas	62,1 ± 7,8	64,9 ± 10,2	0,351
	Tibiales	51,9 ± 9,1	53,6 ± 6,5	0,610

DMNID: diabetes mellitus no insulino dependiente.

También se desglosó la composición de la placa para evaluar aquellas situadas a 5 mm (proximal y distalmente) de las bifurcaciones (fig. 1 y tabla IV). La arteria poplíteas distal mostró una reducción del área de placa en comparación con la poplíteas media (56,2 ± 9,9% frente a 64,0 ± 9,6%). Se observó que el área de placa aumentó en el tronco proximal y medio hasta 58,1 ± 8,6 y 9,9 ± 9,0%, respectivamente.

DISCUSIÓN

Los datos cuantitativos de la IVUS en escala de grises se limitan a las mediciones geométricas que incluyeron el diámetro y las áreas que definieron los vasos. Estas mediciones se basan en los contornos vasculares identificados por el usuario que pueden ser detectados de forma automática o definidos de forma manual por un usuario experimentado.

La IVUS en escala de grises no proporciona información cuantitativa sobre la composición del tejido histológico⁹. Los usuarios que están muy familiarizados con la interpretación de la IVUS en escala de grises pueden realizar evaluaciones cualitativas generales de los componentes del tejido aterosclerótico del vaso que incluyen típicamente las placas blandas con infiltración lipídica difusa, las placas fibrosas, y las placas calcificadas sobre la base de la ecogenicidad del tejido. Las dificultades surgen debido al solapamiento de la ecogenicidad entre los diferentes tipos de tejidos, lo que puede dar lugar a errores en la clasificación. Los trombos complican aún más la interpretación dado que proporcionan una representación de las placas ateroscleróticas en escala de grises similar¹⁰, y su interpretación solamente debe considerarse presuntiva.

Tabla IIa. Factores clínicos: asociaciones con la composición fibrosa y fibroadiposa de la placa

Factor clínico		Fibrosa		p	Fibroadiposa		p
		Presente	Ausente		Presente	Ausente	
DMNID	Poplíteos	60,4 ± 12,2	58,4 ± 11,7	0,61	13,4 ± 5,7	13,3 ± 7,2	0,978
	Tibiales	43,1 ± 4,8	54,0 ± 2,0	0,321	6,1 ± 1,6	12,6 ± 1,2	0,067
Insuficiencia renal crónica	Poplíteos	55,1 ± 12,3	62,3 ± 10,9	0,067	14,0 ± 6,8	13,0 ± 6,2	0,659
	Tibiales	42,6 ± 22,2	48,3 ± 20,1	0,567	5,2 ± 3,6	9,7 ± 8,1	0,165
Tabaquismo	Poplíteos	65,8 ± 4,8	54,4 ± 16,8	0,052	15,8 ± 5,5	9,0 ± 6,0	0,014
	Tibiales	55,2 ± 11,1	35,2 ± 20,1	0,036	13,1 ± 8,4	5,3 ± 4,9	0,044
Edad > 60 años	Poplíteos	61,6 ± 9,9	57,9 ± 11,4	0,346	13,6 ± 6,4	13,9 ± 6,2	0,898
	Tibiales	47,5 ± 20,2	42,6 ± 20,3	0,612	7,9 ± 6,1	7,6 ± 8,5	0,932
Hiperlipidemia	Poplíteos	59,6 ± 12,2	59,7 ± 12,0	0,97	13,3 ± 5,6	13,5 ± 7,2	0,95
	Tibiales	45,1 ± 17,1	47,6 ± 23,7	0,76	8,4 ± 6,6	7,2 ± 6,9	0,666

DMNID: diabetes mellitus no insulín dependiente.

Tabla IIb. Factores clínicos: asociaciones con la composición de calcio denso y núcleo necrótico de la placa

		Calcio denso			Núcleo necrótico		
Factor clínico	Vasos	Presente	Ausente	p	Presente	Ausente	p
DMNID	Poplíteos	11,5 ± 6,3	11,9 ± 10,0	0,905	14,7 ± 6,3	16,4 ± 8,7	0,5
	Tibiales	29,8 ± 19,5	21,6 ± 23,8	0,54	21,0 ± 4,0	11,8 ± 11,0	0,106
Insuficiencia renal crónica	Poplíteos	14,2 ± 11,7	10,1 ± 8,5	0,223	16,8 ± 6,7	14,6 ± 7,9	0,389
	Tibiales	33,8 ± 24,9	23,2 ± 25,1	0,376	18,4 ± 5,8	18,8 ± 13,7	0,94
Tabaquismo	Poplíteos	6,9 ± 3,9	18,5 ± 13,8	0,019	11,4 ± 5,5	18,2 ± 8,6	0,048
	Tibiales	14,8 ± 11,0	38,0 ± 27,2	0,055	16,9 ± 9,1	21,5 ± 14,8	0,488
Edad > 60 años	Poplíteos	10,0 ± 7,2	12,3 ± 10,9	0,467	14,8 ± 7,8	15,9 ± 5,9	0,698
	Tibiales	26,3 ± 24,0	30,0 ± 23,1	0,743	18,3 ± 10,7	19,8 ± 9,0	0,767
Hiperlipidemia	Poplíteos	11,9 ± 10,7	11,3 ± 9,8	0,847	15,2 ± 5,7	15,6 ± 8,9	0,884
	Tibiales	24,9 ± 22,2	30,0 ± 25,3	0,603	21,7 ± 11,8	15,2 ± 6,6	0,12

DMNID: diabetes mellitus no insulín dependiente.

Las imágenes de la IVUS en escala de grises están formadas por solamente una fracción de los datos de la IVUS sin procesar. Los datos de las imágenes sin procesar sufren una amplificación, filtrado, compensación por ganancia de tiempo, y una serie de procesos para mostrar lo que en realidad es solamente la envoltura de la señal original del dominio de tiempo. Estos pasos en el procesamiento de la imagen se realizan para obtener una imagen óptima en escala de grises.

Los datos tisulares de la IVUS RF obtenidos de los datos de la IVUS-RF sin procesar proporcionan datos adicionales a la IVUS convencional en escala de grises. La VH-IVUS comienza con los datos de retrodispersión sin procesar de la IVUS a partir del tejido localizado en los contornos predefinidos LEI y LEE. Un método autorregresivo extrae información sobre la frecuencia espectral. Luego se evalúan los parámetros espectrales predefinidos utilizando un algoritmo para definir el tejido como uno de los 4 tipos de placas ateroscleróticas: fibrosa, fibroadiposa, núcleo necrótico, o calcio denso.

Si bien el algoritmo de caracterización de los tejidos se desarrolló originariamente para las arterias coronarias, el estudio *Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation*¹¹ (CAPITAL) mostró una estrecha correlación entre el VH-IVUS y los resultados histopatológicos para las arterias carótidas. Además, nuestro grupo está en proceso de desarrollar una versión periférica de la caracterización tisular con una exactitud de los resultados preliminares no publicados similar a la referida por Nair et al⁶. La precisión encontrada en la aplicación de este algoritmo al territorio carotídeo combinada con nuestros resultados periféricos proporcionan suficiente confianza para su utilización en los vasos periféricos hasta que se disponga formalmente de una versión periférica.

Como habíamos hipotetizado, las placas ateroscleróticas de las arterias tibiales contienen un mayor porcentaje de calcio denso que las arterias poplíteas. La calcificación abrupta que comienza justo distal a la arteria poplítea se detectó durante la experimentación pero no se conoció de forma

Tabla III. Velocidad de aumento del tipo de placa durante el avance distal (mm^2/cm)

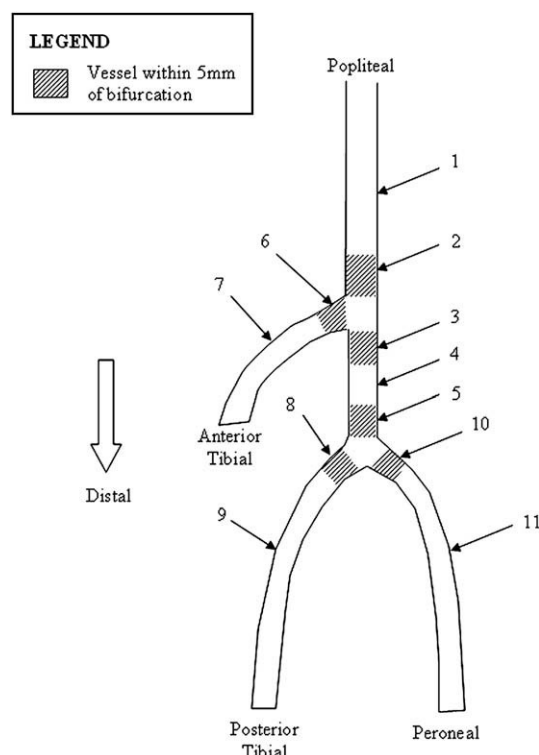
	Calcio denso	Fibrosa	Fibroadiposa	Núcleo necrótico
Poplíteas	0,02	-0,43	-0,05	-0,01
Tibiales	0,13	0,04	-0,17	0,14

cuantitativa hasta que no se completaron los resultados de la VH-IVUS. Además, el AT con calcio denso aumentó, avanzando distalmente tanto en las arterias tibiales como en las poplíteas. Con la diferencia significativa en el calcio denso, fue lógico esperar variaciones en otros tipos de placas.

Muchos estudios han utilizado la TC de haz de electrones para investigar la calcificación y las asociaciones con los factores demográficos y clínicos. La enfermedad renal crónica ha demostrado influir en la calcificación cardiovascular^{7,12-14}, estando ligada la gravedad de la enfermedad con la prevalencia e intensidad de la calcificación. Si bien los efectos se estudiaron principalmente en las arterias coronarias, los factores patológicos pueden ser sistémicos. Fuchs et al² informaron que las calcificaciones moteadas y lineales tienen más tendencia a aparecer en las extremidades inferiores de los pacientes diabéticos. La edad avanzada, el aumento de las lipoproteínas de baja densidad, y el tabaquismo también han demostrado aumentar la calcificación¹⁵.

La ausencia de asociación entre los factores demográficos y clínicos observada en nuestro estudio fue inesperada. Se sospechó que la gravedad de la patología vascular que derivó en amputación pesó más que otros factores en la determinación de las características de la placa aterosclerótica. En nuestro estudio, la calcificación fue, en realidad, menor en los fumadores que en los no fumadores, lo que contrasta con los resultados descritos en otros estudios¹⁵. Fuchs et al² informaron que las calcificaciones moteadas y lineales tienen más tendencia a aparecer en las extremidades inferiores de los pacientes diabéticos, y, aunque no son significativos, nuestros datos tendieron a mostrar un mayor nivel de calcificación en las arterias tibiales de los diabéticos.

La investigación coronaria proporciona muchos de los conocimientos de que disponemos en la actualidad sobre aterosclerosis y sus mecanismos conocidos, dado que la cantidad de datos procedentes directamente de las arterias periféricas es mínima. Los conocimientos coronarios se han extrapolado y aplicado a las arterias periféricas para mejorar nuestros conocimientos. Sin embargo, la

**Fig. 1.** Composición de la placa según la localización.

relación entre aterosclerosis coronaria y periférica no se conoce por completo, y algunos indicios sugieren posibles diferencias en la progresión de la enfermedad^{16,17}. Nuestros resultados pueden sugerir que, sobre la base de las variaciones bruscas entre los vasos poplíteos y tibiales, es probable que existan diferencias entre estos vasos y otros lechos arteriales del organismo. Esta información puede ser crítica a la hora de desarrollar tecnología endovascular arterioespecífica, como balones de angioplastia, diseños específicos de *stent*, y dispositivos de aterectomía. Nuestro objetivo es disponer de una herramienta de IVUS validada *in vivo* para ayudar al clínico en el tratamiento de la AP.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Dado el tamaño limitado de la muestra, podemos tener errores de tipo II. Muestras adicionales ayudarán a confirmar las correlaciones observadas. A pesar de que la mayoría de las amputaciones se realizaron debido a sepsis del pie, las muestras arteriales proximales probablemente representan un proceso más virulento que otros tipos de AP.

Una limitación adicional está presente en la selección de los vasos debido a la gravedad de la AP. El abordaje para el catéter de la IVUS no pudo lograrse en muchos de los ejemplos extremos de AP para obtener los datos, de forma que estas muestras se excluyeron del análisis. Esto puede alterar

Tabla IV. Carga y composición de la placa según la localización arterial

Región vascular	Región arterial	N	Área de placa	Fibrosa	Fibroadiposa	Calcio denso	Núcleo necrótico
1	Poplítea media	29	64,0 ± 9,6	60,6 ± 11,0	12,8 ± 6,6	12,7 ± 10,6	16,6 ± 8,0
2	Poplítea distal	6	56,2 ± 9,9	56,5 ± 5,7	9,8 ± 5,7	10,9 ± 4,5	22,7 ± 7,6
3	Tronco proximal	5	58,1 ± 8,6	60,0 ± 12,6	14,4 ± 6,4	10,2 ± 10,3	15,4 ± 9,3
4	Tronco medio	3	59,9 ± 9,0	54,6 ± 18,5	11,6 ± 2,6	9,3 ± 0,3	15,4 ± 4,7
5	Tronco distal	4	51,9 ± 4,3	57,9 ± 14,2	10,7 ± 6,6	14,5 ± 12,6	16,9 ± 5,2
6	Tibial anterior proximal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
7	Tibial anterior media	5	57,0 ± 5,5	39,8 ± 25,3	3,7 ± 3,3	38,7 ± 28,6	19,7 ± 3,1
8	Tibial posterior proximal	2	49,7 ± 0,4	62,8 ± 4,8	11,8 ± 8,3	12,0 ± 11,9	13,4 ± 1,2
9	Tibial posterior media	2	49,8 ± 4,8	67,3 ± 4,1	7,8 ± 6,7	13,4 ± 7,0	11,5 ± 3,8
10	Peronea proximal	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
11	Peronea media	2	50,1 ± 11,5	29,4 ± 25,7	3,0 ± 3,4	42,7 ± 45,4	18,9 ± 7,8

N/A: no analizada.

nuestros resultados. Aunque es posible realizar una aterectomía para obtener un abordaje para el catéter, se desconocen los efectos que esto puede tener en la caracterización de la placa. Nair et al⁶ solamente utilizaron vasos sin intervenciones previas en su investigación sobre la caracterización de la placa.

Así pues, está justificada la caracterización de la placa *in vivo* durante la angiografía y en la actualidad se está trabajando para confirmar nuestros resultados en pacientes con AP que requieren intervención endovascular. Investigaciones adicionales, en que se analicen los mecanismos ateroscleróticos de la aterosclerosis en las extremidades inferiores, serían de utilidad para poder explicar las diferencias observadas en nuestra investigación con respecto a los resultados publicados anteriormente sobre el territorio coronario.

CONCLUSIÓN

A medida que avanzamos distalmente en el árbol arterial de los pacientes con AP, el contenido en calcio de la placa aumenta al disminuir el área de placa fibroadiposa. Los factores clínicos y demográficos, con la excepción del tabaquismo y la insuficiencia renal crónica, no estuvieron asociados con la composición de la placa aterosclerótica o el área de placa.

Este trabajo fue financiado por el NIH/NHLBI (R01 HL075721).

BIBLIOGRAFÍA

- Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92: 2157-2162.
- Fuchs U, Caffier P, Schulz HG, et al. Arterial calcification in diabetics. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;407:431-439.
- Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:978-983.
- Kashyap VS, Pavkov ML, Bishop PD, et al. Angiography underestimates peripheral atherosclerosis: lumenography revisited. *J Endovasc Ther* 2008;15:117-125.
- Klingensmith J, Schoenhagen P, Tajaddini A, et al. Automated three-dimensional assessment of coronary artery anatomy with intravascular ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145:795-805.
- Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM, et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002;106:2200-2206.
- Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of in vivo coronary plaque morphology assessment. A validation study of in vivo virtual histology compared with in vitro histopathology. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2405-2412.
- Klingensmith J, Vince D, Kuban B, et al. Assessment of coronary compensatory enlargement by three-dimensional intravascular ultrasound. *Int J Card Imaging* 2000;16:87-98.
- Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1478-1492. <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/37/5/1478>.
- Di Mario C, Gorge G, Peters R, et al. Clinical application and image interpretation in intracoronary ultrasound. Study Group on Intracoronary Imaging of the Working Group of Coronary Circulation and of the Subgroup on Intravascular Ultrasound of the Working Group of Echocardiography of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19: 207-229.
- Diethrich EB, Paulina Margolis M, Reid DB, et al. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther* 2007;14:676-686.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342: 1478-1483.

13. Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006;47:1027-1034.
14. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99:1044-1059.
15. Qunibi WY. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(Suppl. 2):S95-S102.
16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113:e463-e654.
17. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45(Suppl. S):S5-S67.