



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN DE
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**MARCADORES NO INVASIVOS DE ATEROSCLEROSIS
EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA DE LAS
EXTREMIDADES INFERIORES**

Presentada por **Dña. Isabel Teresa Estévez Fernández**
para optar al grado de doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Carlos Vaquero Puerta

Dr. D. Enrique María San Norberto García

2017



Universidad de Valladolid



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN DE
CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL

**MARCADORES NO INVASIVOS DE ATEROSCLEROSIS
EN PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA DE LAS
EXTREMIDADES INFERIORES**

Presentada por **Dña. Isabel Teresa Estévez Fernández**
para optar al grado de doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Carlos Vaquero Puerta

Dr. D. Enrique María San Norberto García

2017

*Dedicada a mis padres,
por darme las alas para alcanzar mis sueños.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han contribuido a la realización de este trabajo.

En primer lugar, al Prof. Dr. Carlos Vaquero Puerta, director de esta tesis, por su apoyo durante toda mi formación en la especialidad y por inculcarme la importancia de la investigación y su estímulo científico. Asimismo, quiero agradecer su confianza en mí en esta nueva etapa profesional.

Al Dr. Enrique San Norberto García, por su guía y dirección en el desarrollo de este proyecto, por tener fe en mí desde el inicio de mi residencia y animarme de forma incansable a la realización de este trabajo.

A Ana Sánchez, por su ayuda desinteresada en todo momento, por su cariño de madre y su involucración absoluta en la organización y realización de todas las exploraciones. Gracias por hacer fácil cualquier obstáculo en el camino.

A la Dra. M^a Fe Muñoz, responsable de todo el análisis estadístico, por su gran profesionalidad, su extraordinaria paciencia ante todas mis dudas y cuestiones y su disponibilidad en todo momento. Gracias por allanar el camino.

A todos mis compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar, por ser grandes profesionales, responsables del tratamiento de los pacientes de este trabajo, y por ser el modelo en mi formación. Al personal de enfermería, por sus cuidados y colaboración. A la Dra. Bueno, por su apoyo en las dudas analíticas. Y a todos los pacientes, por su participación en el estudio.

Por último, pero de manera muy especial, a mi familia, pues la persona que soy hoy es resultado de ellos. A mis abuelos, modelo de esfuerzo y buena conducta. A mis padres, Anabel y Pepe, por su amor y ayuda incondicional. A mis hermanos, Alejandra y José Ramón, por compartir mi vida y formar esa piña que somos los cinco. A José Luis, por su ánimo y apoyo todo este tiempo, por su positividad y por hacerme buscar soluciones y no lamentos a los problemas. Y a Luke, por todas las horas que le he robado.

ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla 1: Escalas de Fontaine y Rutherford para la isquemia crítica.....	43
• Tabla 2: Análisis descriptivo de los fármacos activos al alta.....	88
• Tabla 3: Análisis descriptivo del estadio clínico de los pacientes.....	89
• Tabla 4: Análisis descriptivo del tipo de cirugía de revascularización empleada.....	90
• Tabla 5: Variación de los parámetros analíticos desde el ingreso a los 3 meses de la intervención de revascularización.....	92
• Tabla 6: Variación de la VOP desde el ingreso a los 3 meses de la intervención de revascularización.....	96
• Tabla 7: Valor medio del ITB preintervención, postintervención y a los 3 meses.....	97
• Tabla 8: Análisis de la variación del ITB a lo largo del tiempo.....	97
• Tabla 9: Evolución clínica de los pacientes desde la intervención quirúrgica.....	99
• Tabla 10: Comparación de las variables cualitativas para las complicaciones mayores perioperatorias.....	103
• Tabla 11: Comparación de las variables cuantitativas para las complicaciones mayores perioperatorias.....	104
• Tabla 12: Regresión de Cox univariante para las complicaciones perioperatorias.....	107
• Tabla 13: Regresión de Cox multivariante para las complicaciones perioperatorias.....	107
• Tabla 14: Comparación de las variables cualitativas para las complicaciones mayores a los 3 meses.....	108
• Tabla 15: Comparación de las variables cuantitativas para las complicaciones mayores a los 3 meses.....	108
• Tabla 16: Comparación de las variables cualitativas para el empeoramiento clínico.....	110
• Tabla 17: Comparación de las variables cuantitativas para el empeoramiento clínico.....	111
• Tabla 18: Regresión de Cox univariante para empeoramiento clínico.....	113
• Tabla 19: Regresión de Cox multivariante para empeoramiento clínico.....	113
• Tabla 20: Comparación de las variables cualitativas para la amputación mayor.....	114
• Tabla 21: Comparación de las variables cuantitativas para la amputación mayor.....	115
• Tabla 22: Comparación de las variables cualitativas para la mortalidad.....	116
• Tabla 23: Comparación de las variables cuantitativas para la mortalidad.....	117
• Tabla 24: Comparación de las variables cualitativas para la reintervención.....	118
• Tabla 25: Comparación de las variables cuantitativas para la reintervención.....	119
• Tabla 26: Regresión de Cox univariante para la reintervención.....	120
• Tabla 27: Regresión de Cox multivariante para la reintervención.....	120
• Tabla 28: Comparación de las variables cualitativas para el evento adverso.....	121
• Tabla 29: Comparación de las variables cuantitativas para el evento adverso.....	122
• Tabla 30: Regresión de Cox univariante para evento adverso.....	124
• Tabla 31: Regresión de Cox multivariante para evento adverso.....	124

ÍNDICE DE FIGURAS

• Figura 1: Formación de la placa de ateroma. Adhesión de monocitos y plaquetas al endotelio vascular.....	9
• Figura 2: Formación de la placa de ateroma. Maduración de monocitos a macrófagos y migración de células musculares lisas.....	11
• Figura 3: Formación de la placa de ateroma. Formación de la estría grasa.....	12
• Figura 4: Formación de la placa de ateroma. Core lipídico y cubierta fibrosa.....	14
• Figura 5: Ruptura de la placa de ateroma y formación de trombo.....	15
• Figura 6: Diferencias estructurales entre placa estable e inestable.....	15
• Figura 7: Estadios evolutivos de la placa de ateroma.....	17
• Figura 8: Procesos inflamatorios implicados en la aterosclerosis. Tomado de Pérez et al..	19
• Figura 9: Mecanismo inflamatorio en el desarrollo de la aterosclerosis. Tomado de Pérez et al.....	20
• Figura 10: Rigidez arterial y presión del pulso.....	26
• Figura 11: VOP y onda refleja. $PWV=Pulse\ wave\ velocity$	28
• Figura 12: Células productoras y células diana de IL-6. Adaptado de Schuett et al.....	36
• Figura 13: Gangrena de las extremidades inferiores.....	42
• Figura 14: Evaluación clínica de los pacientes con isquemia crítica. Adaptado de Rundback et al.....	46
• Figura 15: Factores que influyen en el riesgo de amputación en Isquemia Crítica. Adaptado de Rundback et al.....	47
• Figura 16: Ecógrafo.....	71
• Figura 17: Medición de los tiempos de tránsito carotídeo (ttc) y femoral (ttf).....	73
• Figura 18: Medición del Índice Tobillo-Brazo.....	74
• Figura 19: Amputaciones menores.....	77
• Figura 20: Amputaciones mayores.....	77
• Figura 21: Esquema de investigación. Variables recogidas durante el ingreso y a los 3 meses del seguimiento.....	79
• Figura 22: Distribución de la edad de los pacientes de la muestra.....	85
• Figura 23: Distribución del sexo de los pacientes de la muestra.....	86
• Figura 24: Análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes de los pacientes de la muestra.....	87
• Figura 25: Evolución de la PCR desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad.....	93
• Figura 26: Evolución de la VSG desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad.....	93
• Figura 27: Evolución de la R-IL-2 desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad.....	94

- **Figura 28:** Evolución de la IL-6 desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad.....94
- **Figura 29:** Evolución del ITB a lo largo del tiempo.....98
- **Figura 30:** Curva ROC para PCR y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....105
- **Figura 31:** Curva ROC para R-IL-2 y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....105
- **Figura 32:** Curva ROC para VOP y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....106
- **Figura 33:** Curva ROC para R-IL-2 y empeoramiento clínico. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....112
- **Figura 34:** Curva ROC para VOP y empeoramiento clínico. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....112
- **Figura 35:** Curva ROC para VOP y reintervención. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....119
- **Figura 36:** Curva ROC para R-IL-2 y evento adverso. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....123
- **Figura 37:** Curva ROC para VOP y evento adverso. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha).....123
- **Figura 38:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier para la muestra en general.....125
- **Figura 39:** Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la edad.....126
- **Figura 40:** Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico de la muestra en general.....127
- **Figura 41:** Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según la presencia de calcinosis.....128
- **Figura 42:** Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según los niveles de R-IL-2 al ingreso.....129
- **Figura 43:** Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según la VOP al ingreso.....130
- **Figura 44:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de reintervención.....131
- **Figura 45:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de reintervención según la VOP al ingreso.....132
- **Figura 46:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso.....133
- **Figura 47:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la presencia de diabetes.....134
- **Figura 48:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la presencia de calcinosis.....135
- **Figura 49:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según los niveles de R-IL-2 al ingreso.....135

- **Figura 50:** Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la VOP al ingreso.....136
- **Figura 51:** Comparación de los niveles de R-IL-2 e IL-6 en pacientes con isquemia crítica y claudicación intermitente. Adaptado de Jalkanen et al.....141
- **Figura 52:** Valores medios y medianas de la VOP según la edad. Adaptado de *Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration*.....143
- **Figura 53:** Factores estructurales y funcionales que afectan a la VOP involucrados en la enfermedad arterial periférica. Adaptado de Husman et al.....145

ABREVIATURAS

- **ACC/AHA:** American College of Cardiology / American Heart Association
- **ACV:** Accidente cerebrovascular
- **Aix:** Índice de aumento
- **CMV:** Citomegalovirus
- **COX-2:** Ciclooxygenasa-2
- **CPK:** Creatininfosfoquinasa
- **DMF:** Dilatación mediada por flujo
- **EAP:** Enfermedad arterial periférica
- **ECA:** Enzima convertora de la angiotensina I
- **ECG:** Electrocardiograma
- **eNOS:** Óxido nítrico sintetasa derivada del endotelio
- **ERC:** Enfermedad renal rónica
- **FA:** Fosfatasa alcalina
- **FG:** Filtrado glomerular
- **G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos
- **GGT:** Gamma glutamiltransferasa
- **GM-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
- **GOT:** Aspartato aminotransferasa
- **GPT:** Alanina aminotransferasa
- **IC:** Isquemia crítica
- **ICAM-1:** Molécula 1 de adhesión intracelular
- **IL:** Interleucina
- **INF- γ :** Interferón γ
- **INOS:** óxido nítrico sintetasa inducible
- **ITB:** Índice tobillo-brazo
- **LDL-MM:** LDL mínimamente oxidadas
- **LDL-ox:** LDL oxidadas
- **LDL:** Lipoproteínas de alta densidad
- **LPS:** Lipopolisacárido
- **M-CSF:** Factor estimulante de colonias de monocitos

- **MCP-1:** Proteína 1 quimiotáctica de monocitos
- **MMP:** Metaloproteasas
- **NAD:** Nicotinamida adenina dinucleótido
- **NADP:** Fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido
- **NF- κ B:** Factor nuclear κ B
- **NO:** Óxido nítrico
- **PCR-as:** Proteína C reactiva de alta sensibilidad
- **PCR:** Proteína C reactiva
- **PGI₂:** Prostaciclina o prostaglandina I₂
- **R-IL:** Receptor de interleucina
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **TAC:** Tomografía axial computerizada
- **TIMP:** Inhibidor tisular de metaloproteasas
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral α
- **VCAM-1:** Molécula 1 de adhesión vascular
- **VHS:** Virus herpes simple
- **VOP:** Velocidad de la onda de pulso
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular (eritrosedimentación)

RESUMEN

La enfermedad cardiovascular, derivada de la aterosclerosis, afecta al 20-30% de la población mayor de 70 años y supone la primera causa de muerte en nuestro medio. Distintos biomarcadores como PCR, VSG y múltiples interleucinas, así como pruebas ecográficas como la velocidad de la onda de pulso, han demostrado ser predictores de peor pronóstico en distintas patologías aterosclerosas.

En el campo de la Cirugía Vascul, la patología aterosclerosa más grave es la isquemia crítica de las extremidades inferiores, la cual presenta un pronóstico devastador con una elevada morbimortalidad y pérdida de la extremidad a corto y medio plazo, así como un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el gasto sanitario público.

El objetivo del presente trabajo es valorar el empleo de los marcadores no invasivos de aterosclerosis en la predicción del pronóstico tras la cirugía de revascularización en pacientes con isquemia crítica.

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizaron pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Se recogieron las características demográficas, comorbilidad, estadio clínico y características de la técnica quirúrgica al ingreso. Se determinaron los valores analíticos de PCR, VSG, IL-6 y R-IL-2 así como la VOP en el ingreso y a los tres meses de la intervención. Se estudió la evolución clínica en términos de complicaciones mayores, mortalidad, empeoramiento clínico, reintervención, amputación mayor y evento adverso (variable combinada de mortalidad, amputación mayor, empeoramiento clínico y reintervención).

Se realizó un análisis estadístico en el que se evaluó la evolución de los marcadores analíticos y la VOP, así como su relación con la evolución clínica tras la revascularización. Con el objetivo de determinar un punto de corte de mayor riesgo se realizaron las correspondientes curvas ROC para cada parámetro. Las variables que obtuvieron diferencias significativas se incluyeron

en un modelo de regresión de Cox univariante y multivariante. Por último, se realizó un estudio de supervivencia Kaplan-Meier.

Se incluyeron 44 pacientes, 82% varones, con una media de edad de 71,6 años. Presentaron una elevada prevalencia de comorbilidades. Más de la mitad presentaba pérdida tisular. Se observó un predominio de técnicas endovasculares en la revascularización.

En el momento del ingreso los pacientes presentaban valores de PCR, VSG, IL-6 y R-IL-2 muy por encima del límite superior de la normalidad. A los 3 meses, experimentaron un descenso significativo de los mismos, pero siguieron presentando niveles por encima de lo normal. La VOP presentó valores elevados sin variación significativa en el tiempo.

La tasa de complicaciones mayores fue del 38,6% en el perioperatorio y el 11,4% a los 3 meses. El 13,6 % necesitó una reintervención de revascularización en algún momento del seguimiento. A los 3 meses, el 6,8% había precisado una amputación mayor y el 11,4% había fallecido.

Se observó que valores de PCR $>41,5$ mg/l constituyen un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones mayores perioperatorias. Por otro lado, niveles de R-IL-2 $>878,5$ U/ml y VOP $>10,5$ m/s se asocian a peor pronóstico, con mayor empeoramiento clínico y necesidad de reintervención; así como con un riesgo 3,67 y 2,32 veces superior, respectivamente, de presentar un evento adverso.

La supervivencia dependió de que la edad fuera superior a 75 años. Además, el tiempo libre de empeoramiento clínico dependió de la presencia de calcinosis, y los niveles del R-IL-2 y la VOP; el tiempo libre de reintervención de una VOP $>10,5$ m/s; y el tiempo libre de evento adverso de la presencia de DM, calcinosis, R-IL-2 $>878,5$ U/ml y VOP $>10,5$ m/s.

A la vista de los resultados, podemos concluir que la utilización de los marcadores no invasivos de aterosclerosis PCR, R-IL-2 y VOP constituyen una buena herramienta en la predicción del riesgo de los pacientes intervenidos de isquemia crítica de extremidades inferiores.

ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Aterosclerosis.....	3
1.1.1. El endotelio vascular.....	5
1.1.2. Disfunción endotelial.....	7
1.1.3. Formación de la placa de ateroma.....	8
1.1.4. Estabilidad y progresión de la placa aterosclerosa.....	14
1.1.5. Aterosclerosis e Inflamación.....	19
1.2. Marcadores no invasivos de aterosclerosis.....	26
1.2.1. Velocidad de la onda de pulso (VOP).....	26
1.2.2. Dilatación mediada por flujo (DMF).....	29
1.2.3. Proteína C reactiva.....	33
1.2.4. Interleucina 6.....	35
1.2.5. Interleucina 2.....	38
1.2.6. Velocidad de sedimentación globular.....	40
1.3. Isquemia crítica de las extremidades inferiores.....	40
1.3.1. Definición y clasificación clínica.....	40
1.3.2. Importancia clínica de la isquemia crítica.....	44
1.3.3. Identificación del paciente con isquemia crítica.....	45
1.3.4. Tratamiento no quirúrgico.....	49
1.3.5. Tratamiento quirúrgico.....	52
2. Hipótesis.....	55
3. Objetivos.....	59
3.1. Objetivo principal.....	61
3.2. Objetivos secundarios.....	61
4. Material y Métodos.....	63
4.1. Diseño del estudio.....	65
4.2. Sujetos del estudio.....	66
4.3. Variables analizadas.....	67
4.3.1. Datos demográficos.....	67
4.3.2. Comorbilidad.....	67
4.3.3. Tratamiento médico.....	68
4.3.4. Estadio clínico.....	69
4.3.5. Características sobre intervención quirúrgica.....	69
4.3.6. Parámetros analíticos.....	70
4.3.7. Velocidad de la onda de pulso.....	71
4.3.8. Índice tobillo-brazo.....	73
4.3.9. Complicaciones postoperatorias.....	75
4.3.10. Amputación.....	76
4.3.11. Reintervención.....	78
4.3.12. Empeoramiento clínico.....	78
4.3.13. Mortalidad.....	78
4.4. Esquema de investigación.....	79
4.5. Gestión de datos.....	79
4.6. Análisis estadístico.....	80

4.7.	Consideraciones éticas.....	87
5.	Resultados.....	84
5.1.	Características basales.....	85
5.1.1.	Edad y sexo.....	85
5.1.2.	Comorbilidad.....	86
5.1.3.	Tratamiento médico.....	88
5.1.4.	Estadio clínico.....	89
5.1.5.	Características sobre la intervención quirúrgica.....	89
5.2.	Parámetros analíticos.....	91
5.3.	Velocidad de la onda de pulso.....	96
5.4.	Índice Tobillo-Brazo.....	97
5.5.	Evolución clínica de los pacientes.....	99
5.6.	Relación entre marcadores y evolución clínica.....	102
5.6.1.	Complicaciones mayores perioperatorias.....	103
5.6.2.	Complicaciones mayores a los 3 meses.....	107
5.6.3.	Empeoramiento clínico.....	110
5.6.4.	Amputación mayor.....	114
5.6.5.	Mortalidad.....	116
5.6.6.	Reintervención.....	118
5.6.7.	Evento adverso.....	121
5.7.	Análisis de Supervivencia. Kaplan – Meier.....	125
5.7.1.	Supervivencia.....	125
5.7.2.	Supervivencia libre de empeoramiento clínico.....	127
5.7.3.	Supervivencia libre de reintervención.....	131
5.7.4.	Supervivencia libre de evento adverso.....	133
6.	Discusión.....	137
6.1.	Evolución de marcadores inflamatorios.....	139
6.2.	Evolución de la velocidad de la onda de pulso.....	142
6.3.	Evolución clínica tras revascularización.....	147
6.4.	Marcadores inflamatorios como predictores de evolución.....	151
6.4.1.	Complicaciones mayores perioperatorias.....	151
6.4.2.	Evolución a los 3 meses.....	153
6.5.	Velocidad de la onda de pulso como predictor de evolución..	156
6.6.	Limitaciones del estudio y futuras investigaciones.....	159
7.	Conclusiones.....	161
8.	Bibliografía.....	165
9.	Anexos.....	181

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular, derivada de la aterosclerosis, afecta al 20 a 30% de la población mayor de 70 años y supone la primera causa de muerte en España, así como en el resto de Europa y Norteamérica. La aterosclerosis, como causante de infarto de miocardio, ictus y gangrena de extremidades inferiores, es responsable de aproximadamente el 50% de la mortalidad global. Así pues, el estudio de su fisiopatología y factores de riesgo, así como la búsqueda de posibles predictores de pronóstico y dianas terapéuticas, se han convertido en el objetivo de múltiples líneas de investigación en los últimos años.⁽¹⁻²⁾

1.1. Aterosclerosis

La palabra aterosclerosis proviene de los vocablos griegos *athere* (masa blanda o pasta) y *skleros* (endurecimiento) y hace referencia a un complejo proceso patológico que afecta a la mayor parte de los vasos sanguíneos del cuerpo humano.

La humanidad se ha visto afectada por esta enfermedad desde tiempos remotos, existiendo evidencia de su presencia incluso en los habitantes del Antiguo Egipto. El estudio de los vasos sanguíneos de momias egipcias que datan del 1400 aC, ha demostrado la presencia de placas de aterosclerosis a lo largo de aorta, carótidas e iliacas, así como calcificación de las arterias de las extremidades inferiores. El estudio histológico de estos ancianos vasos enfermos puso de manifiesto la presencia de degeneración endotelial y muscular, así como áreas con elevada calcificación y fibrosis.⁽²⁾

A pesar de las aportaciones de Galeno, Vesalio, Harvey o Sennet al conocimiento del sistema circulatorio, no es hasta mediados del siglo XVII cuando se comienza a identificar esta patología. En 1755, Albrecht von Haller describe un proceso que lleva a la degeneración de las arterias en las personas de avanzada edad. En 1761, Morgagni describe los cambios microscópicos que se producen en los vasos afectados. En 1804, Scarpa correlaciona la presencia de placas ulceradas con el desarrollo de aneurismas y posteriormente, en 1815,

el cirujano Joseph Hodgson propone la inflamación como causa de la formación de las placas e hipotetiza que el proceso comienza en la íntima de los vasos.

Es en el año 1829 cuando el patólogo Jean Lobstein acuña el término aterosclerosis. En 1852, Rokitanski realiza descripciones detalladas de las placas de ateroma siendo el primero en observar la presencia tanto de componentes trombogénicos como de calcificación en las lesiones. Tanto las propuestas de Hodgson como Rokitanski, son esclarecidas posteriormente por los pioneros estudios de Rudolf Virchow, quien concluye que las lesiones de aterosclerosis se localizan en la íntima y se inician por la formación de un coágulo al que denomina trombo. En el inicio del siglo XX, Ignatovski demuestra que la aterosclerosis puede inducirse en animales mediante una dieta rica en colesterol y posteriormente, en 1910, Windaus descubre que las lesiones aterosclerosas de los humanos contienen colesterol.⁽²⁾

Hoy día se considera que la aterosclerosis es un proceso multifactorial donde se ven implicados lipoproteínas, células endoteliales y musculares lisas de la pared arterial, macrófagos, células dendríticas y linfocitos.⁽³⁾

Desde la alteración del endotelio a la formación de la placa de aterosclerosis, con su posterior inestabilidad y fenómenos trombóticos responsables de los fatales eventos cardiovasculares, ocurre una variedad de fenómenos donde la inflamación tiene un papel fundamental. Así pues, podríamos considerar la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria crónica de la pared arterial.⁽⁴⁾

La pared arterial consta de dos tipos fundamentales de células: células endoteliales y células musculares lisas.

- Las células endoteliales recubren la cara luminal del vaso en forma de monocapa. De ellas depende el control del tono vascular, así como la secreción de la matriz extracelular (elastina, colágeno y proteoglicanos). Esta capa de células endoteliales ofrece protección frente a la trombosis y funciona como una barrera selectiva entre la sangre circulante y el fluido intersticial.

- Las células musculares lisas se encuentran más profundas en la pared arterial, constituyendo el 40-50% en las arterias de gran calibre y hasta el 80-85% en las arterias de pequeño calibre. Estas células intervienen en el mantenimiento del tono de la pared arterial y también participan en la secreción de proteínas de la matriz extracelular (elastina, colágeno y glicosaminoglicanos). Además, las células musculares lisas presentan en su superficie receptores para lipoproteínas y factores de crecimiento y son capaces de sintetizar prostaglandinas, participando así en la regulación del flujo sanguíneo.⁽²⁾

Estos dos tipos de células coexisten con una compleja red de intercambio de señales, regulando cada una la función de las otras. De esta forma, ambos grupos celulares se ven implicados en el intrincado mecanismo de formación de la placa aterosclerótica y en el engrosamiento y rigidez de la pared arterial.

El desarrollo de las lesiones ateroscleróticas es un proceso que se inicia alrededor de la segunda o tercera décadas de la vida del individuo, y en el que se pueden diferenciar varias etapas, a través de las cuales la composición de la placa aterosclerótica va progresivamente cambiando hasta adquirir la morfología de una placa madura.

1.1.1. El endotelio vascular

El inicio de todo este proceso tiene lugar en el endotelio. El endotelio no es simplemente una barrera física que separa la sangre circulante de la pared vascular, si no que funciona como un gran órgano paracrino que secreta multitud de factores reguladores del tono vascular, el crecimiento celular, las interacciones entre plaquetas y leucocitos y la trombogenicidad.

El endotelio recibe y responde a una miríada de estímulos internos y externos a través de una compleja red de receptores de membrana y mecanismos de transducción que llevan a la síntesis y liberación de

sustancias vasoactivas y tromboregulatoras, así como factores de crecimiento celular.⁽⁴⁾

El correcto funcionamiento del endotelio vascular incluye el control de la adhesión plaquetaria, la mediación de la coagulación y el sistema inmune, y el control del volumen y el contenido electrolítico de los distintos compartimentos corporales.⁽⁵⁾

El endotelio es capaz de regular el tono vascular mediante la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina (PGI₂) y la bradicinina; y vasoconstrictoras, como la endotelina 1. Así mismo, el endotelio modula la actividad vasomotora arterial mediante la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, ya que la enzima de conversión de la angiotensina I (ECA) que regula el paso hacia angiotensina II, se expresa en la célula endotelial.⁽⁶⁾

Además, el endotelio tiene propiedades antiaterogénicas (antiagregante, antiadhesiva, antiproliferativa y antioxidante) y antiinflamatorias, segregando sustancias quimiotácticas de monocitos y linfocitos; regula la permeabilidad capilar y es capaz de modular la angiogénesis mediante la producción de factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso.⁽⁶⁻⁷⁾

El óxido nítrico, la molécula del año 1996 y aquella que valiera el Premio Nobel de Medicina en 1998 a Furchgott, Ignarro y Murad, es el principal modulador de la función vascular. Esta simple, pero vital molécula, tiene una potente acción vasodilatadora y, además, inhibe la agregación plaquetaria, así como la activación de moléculas de adhesión y frena el crecimiento de las células musculares lisas de los vasos. De esta forma, gracias al óxido nítrico, el endotelio es capaz de responder rápidamente a los cambios de su entorno.⁽⁶⁾

1.1.2. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial puede definirse como aquella condición fisiopatológica que lleva a un funcionamiento anormal del endotelio.

Existen múltiples causas capaces de activar y/o lesionar las células endoteliales y alterar sus múltiples funciones, llevando a la disfunción endotelial y favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis. Dentro de estas causas se encuentran la presencia de valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) modificadas (LDL-ox, LDL-MM), radicales libres, sustancias inmunorreguladoras (TNF- α , IL-1 β , LPS), microorganismos infecciosos (VHS, *Clamydia*, CMV), alteraciones genéticas, valores séricos elevados de homocisteína, déficit estrogénico y los factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, diabetes, tabaquismo o dislipemia).⁽⁸⁾

La disfunción endotelial lleva a una pérdida de las propiedades homeostáticas del endotelio, lo que promueve la adhesión de plaquetas y células inflamatorias (monocitos y linfocitos T) a la pared vascular. Los leucocitos que se acumulan en el lugar de la pared inicialmente dañada, inducen la liberación de factores de crecimiento y citocinas que llevan a la migración y proliferación de células musculares lisas en la íntima del vaso, así como a la atracción de más células de estirpe inflamatoria como macrófagos.

Otra consecuencia de la disfunción endotelial es el aumento de la permeabilidad de la pared vascular, lo que permite el acúmulo de LDL modificadas a nivel intimal.

La disfunción endotelial también lleva a una alteración del equilibrio trombolítico-trombótico en el lecho endotelial que lleva a una situación protrombótica, así como una regulación anormal del tono vasomotor debida a la menor biodisponibilidad de NO, con la subsiguiente tendencia a la vasoconstricción arterial.⁽⁸⁾

La lesión aterosclerosa comienza cuando el endotelio es expuesto a algún tipo de daño. La disfunción endotelial no permite una correcta respuesta a esta lesión, teniendo lugar todos los fenómenos descritos:

- Migración, proliferación y acúmulo de células musculares lisas y macrófagos en la íntima
- Aumento de la producción de matriz extracelular
- Agregación lipídica
- Fenómenos trombóticos
- Vasoconstricción

La exposición continua a este daño endotelial lleva a una respuesta inflamatoria local que resulta en el desarrollo de una placa aterosclerosa. ⁽²⁾

1.1.3. Formación de la placa de ateroma.

De la disfunción endotelial a la estría grasa

El primer cambio histopatológico detectable en las fases iniciales de la aterosclerosis es el acúmulo de partículas de LDL en el espacio subintimal. Este acúmulo de LDL es secundario al aumento de la permeabilidad arterial y lleva al desarrollo de una *placa fibroadiposa*.

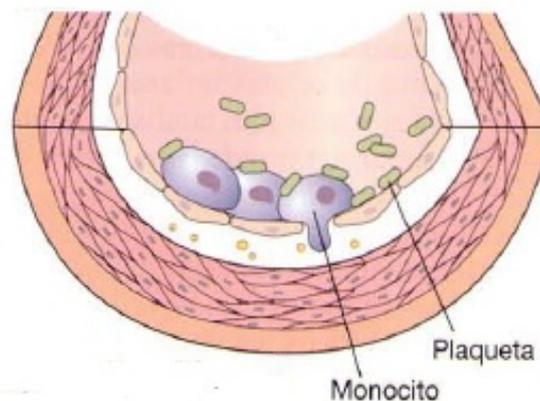
Estas lipoproteínas, que ahora residen en la pared del vaso, se asocian con los proteoglicanos que se encuentran en la matriz extracelular y sufren un proceso de oxidación que activa el endotelio favoreciendo la formación de la placa aterosclerosa.

Ambas mitades de las lipoproteínas (lípidos y proteínas) son modificadas en productos que promueven la aterogénesis. Por un lado, los lípidos se oxidan en hidroperóxidos, oxisteroles y otros productos aldehídicos. Por otro,

las proteínas son igualmente modificadas y descompuestas en partículas aterogénicas. Se considera que este estrés oxidativo es llevado a cabo por las coenzimas NAD y NADP y las lipooxigenasas que se encuentran en el área de formación de la placa de ateroma.

Otros factores como la hipercolesterolemia, la homocisteinemia y el tabaquismo también contribuyen a la oxidación de las lipoproteínas. Del mismo modo cabe destacar que las lipoproteínas en pacientes diabéticos, sufren una glicosilación no enzimática que resulta en una molécula promotora de aterosclerosis.^(2,9-10)

Una vez que el endotelio ha sido sustancialmente dañado, las moléculas de LDL modificadas (oxidadas) inducen la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1 y Selectina-E) y factores quimiotácticos de monocitos y linfocitos por las células endoteliales (MCP-1). Esto favorece la unión de los monocitos y linfocitos circulantes al endotelio disfuncionante y la posterior migración de estas células al espacio subendotelial, promoviendo, al mismo tiempo, la diferenciación de los monocitos a macrófagos. Del mismo modo se produce la adhesión de plaquetas al endotelio **(Figura 1)**.⁽¹¹⁻¹²⁾



**Figura 1: Formación de la placa de ateroma.
Adhesión de monocitos y plaquetas al
endotelio vascular**

VCAM e ICAM pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, mientras que la selectina es una glicoproteína asociada a membrana. VCAM-1 e ICAM-1 interactúan con integrinas de la superficie de leucocitos, monocitos y linfocitos-T, que se encuentran comúnmente en la placa de ateroma. La selectina E, por otro lado, media la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales.

Es importante tener en cuenta que tanto el momento de aparición como la duración de su expresión es distinto para cada una de las moléculas de adhesión, de tal forma que la selectina-E es la primera molécula en expresarse, pero también la primera en degradarse, mientras que VCAM-1 e ICAM-1 aparecerán más tarde pero su tiempo de expresión será mucho mayor.

Estas diferencias temporales son las responsables de la progresión en la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. La selectina E iniciaría el proceso siendo la responsable del *rodamiento leucocitario* por el cual los leucocitos establecen uniones débiles con las células endoteliales (alto grado de asociación-disociación) lo que disminuye la velocidad a la que circulan los leucocitos haciendo que rueden sobre las células endoteliales.

A continuación, la aparición de ICAM-1 y finalmente VCAM-1 y su interacción con sus ligandos, lleva a una adhesión firme de los leucocitos a las células endoteliales. Estas interacciones más fuertes entre el endotelio y los leucocitos llevan a la infiltración leucocitaria en la íntima vascular, comenzando así la formación de la placa de aterosclerosis.^(2,12)

Las LDL oxidadas también alteran la producción de radicales libres y óxido nítrico, favoreciendo el estrés oxidativo en la pared arterial e incrementan la apoptosis de las células endoteliales.

Los monocitos atraídos al endotelio disfuncionante por las selectinas, y adheridos por las moléculas de adhesión (VCAM e ICAM) expresadas en las células endoteliales dañadas, se internalizan en el espacio subendotelial y maduran a macrófagos. Al mismo tiempo se produce la atracción de células

musculares lisas que comienzan a migrar desde la capa media hasta la íntima vascular donde proliferan (**Figura 2**)

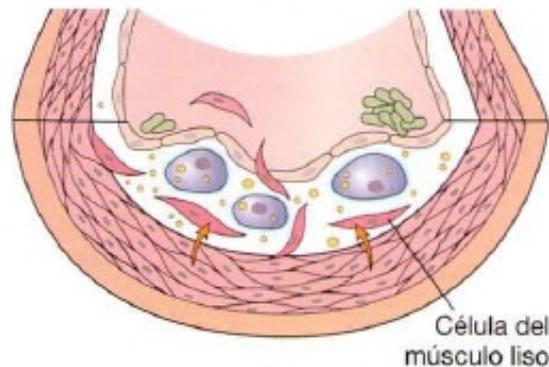


Figura 2: Formación de la placa de ateroma. Maduración de monocitos a macrófagos y migración de células musculares lisas

Estos macrófagos comienzan a acumular lípidos transformándose en células espumosas a medida que su contenido lipídico aumenta, iniciándose así la formación de la *estría grasa* (**Figura 3**). Estos barrenderos celulares endocitan las LDL oxidadas de la superficie con el objetivo de retirarlas de la íntima vascular. Sin embargo, debido a un desequilibrio entre la acumulación y depuración lipídica, existe un acúmulo neto de lípidos en la íntima.

Microscópicamente, las estrías grasas son lesiones altamente celulares, ricas en monocitos y linfocitos T. A nivel macroscópico, aparecen como estrías o puntos amarillentos en la pared del vaso.

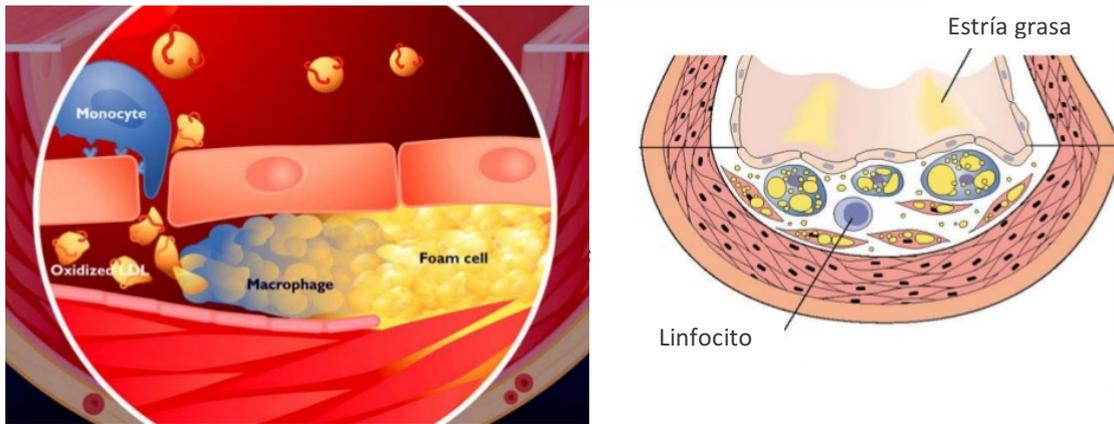


Figura 3: Formación de la placa de ateroma. Formación de la estría grasa

El proceso de “barrido” de las LDL-ox por los macrófagos y su transformación en células espumosas lleva a la producción de radicales libres para la oxidación de más moléculas de LDL y a la liberación de nuevas citocinas para la atracción de más monocitos y linfocitos al endotelio disfuncionante, así como la migración y proliferación de células musculares lisas. Estos procesos autoperpetúan el mecanismo que favorece el desarrollo y progresión de la placa de aterosclerosis.^(2,13)

De la estría grasa a la placa de ateroma

La estría grasa precede al desarrollo de una placa ateromatosa más avanzada. Las estrías grasas están presentes en un importante porcentaje de personas jóvenes, incluso en niños. Sin embargo, no todas las estrías grasas maduran en una lesión problemática.

La evolución de la estría grasa hacia la placa de ateroma pasa por la formación de una cubierta fibrosa que envuelve el contenido altamente rico en lípidos que se han ido acumulando en la lesión endotelial, el *core* lipídico.

Mientras que la disfunción endotelial es la clave para la formación de las lesiones aterosclerosas, la proliferación de las células musculares lisas tiene un papel fundamental en la evolución de la placa de ateroma.

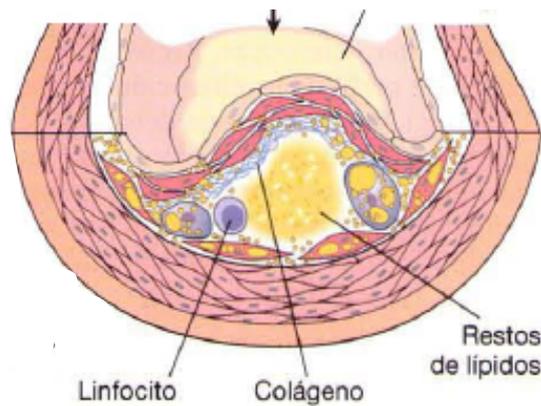
Las placas de ateroma son una estructura dinámica, donde existe un equilibrio entre la influencia destructiva de las células inflamatorias y el efecto estabilizante de las células musculares lisas.

La localización habitual de las células musculares lisas es la capa media de la pared arterial. En esta localización, las células musculares lisas tienen un alto contenido de proteínas contráctiles, ya que su principal función es mantener el tono vascular. Este fenotipo “contráctil” se mantiene gracias a la interacción de las proteínas extracelulares de la capa media con las integrinas de la superficie celular.

Sin embargo, cuando estas células cambian de medio experimentan un cambio de fenotipo, pasando de “contráctil” a “sintetizador” aumentando su contenido en organelas de síntesis. Este cambio de fenotipo es lo que ocurre cuando las células musculares lisas se desplazan desde la media a la íntima.

Se piensa que este cambio de función tiene una finalidad reparadora, de tal forma que cuando cuando llegan al punto de daño intimal secretan factores de crecimiento que llevan a la proliferación celular, así como matriz extracelular rica en colágeno y elastina, principal componente de la cubierta fibrosa de las placas de aterosclerosis, que confiere estabilidad a la lesión al separar el *core* lipídico altamente trombogénico de las plaquetas y proteínas de la coagulación circulantes (**Figura 4**).

En las placas ateroscleróticas existe un equilibrio entre los procesos de síntesis y degradación de colágeno, que están estrechamente controlados por los mediadores de inflamación y regulan el contenido del mismo en las lesiones ateroscleróticas.⁽¹⁴⁾



**Figura 4: Formación de la placa de ateroma.
Core lipídico y cubierta fibrosa**

1.1.4. Estabilidad y progresión de la placa aterosclerosa

Las lesiones ateroscleróticas son omnipresentes en la mayoría de los adultos en el mundo desarrollado, sin embargo, gran parte son asintomáticas. Hay dos mecanismos por los que las lesiones aterosclerosas llevan a la producción de síntomas. Si la lesión llega a ser lo suficientemente grande como para restringir el flujo sanguíneo, no será capaz de satisfacer la demanda de nutrientes, con la consiguiente isquemia del tejido. Sin embargo, el crecimiento de la placa no siempre conduce a la estenosis de la luz, ya que las arterias ateroscleróticas pueden remodelarse para expandirse manteniendo una luz normal o casi normal. Así, grandes lesiones ateroscleróticas pueden ser clínicamente silenciosas.⁽¹⁴⁾

Por otro lado, algunas placas de ateroma pueden romperse o ulcerarse exponiendo a la circulación el *core* lipídico originando fenómenos trombóticos y embólicos que llevan a la aparición de síntomas isquémicos (**Figura 5**).

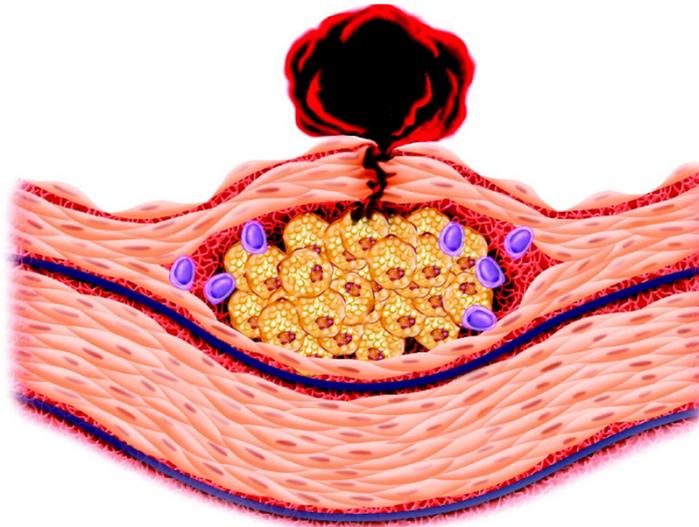


Figura 5: Ruptura de la placa de ateroma y formación de trombo

Las placas vulnerables o inestables (con tendencia a la rotura) se caracterizan por presentar un núcleo con un alto contenido lipídico, una elevada infiltración de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T), pocas células musculares lisas y una delgada cubierta fibrosa. Una cubierta fibrosa delgada es menos resistente a las fuerzas a las que se expone la placa. Sin embargo, el determinante más importante de la estabilidad de la placa es la composición de esta cubierta fibrosa, en la que un predominio de las células inflamatorias y una relativa escasez de células musculares lisas (y por tanto de colágeno) conduce a la rotura de la placa (**Figura 6**).⁽¹⁴⁾

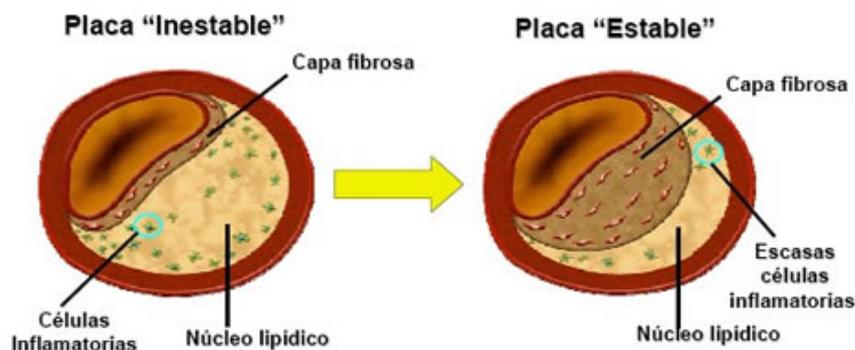


Figura 6: Diferencias estructurales entre placa estable e inestable

Los linfocitos T activados de la placa producen INF- γ , que inhibe la proliferación de las células musculares lisas y su capacidad de síntesis de colágeno. Los macrófagos activados producen metaloproteasas (gelatinasas, estromelisina y colagenasa intersticial) que degradan las proteínas de la matriz extracelular, favoreciendo la disrupción de la placa, y sintetizan factor tisular, uno de los principales activadores de la cascada de la coagulación, que promueve la trombosis de la placa. Estos macrófagos también inducen la apoptosis de las células musculares lisas, con la consiguiente disminución de la síntesis de colágeno y debilitamiento de la capa fibrosa que inestabiliza la placa.

Además de los monocitos, los linfocitos T son igualmente atraídos a la pared arterial disfuncionante por sustancias quimiotácticas, y allí son activados iniciando la producción de más citocinas, como INF- γ , TNF- α ; interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) y factores de crecimiento, como GM-CSF, que activan a los monocitos presentes en las placas y favorecen su proliferación, potenciando la respuesta inflamatoria local.

Así, las células inflamatorias pueden destruir el tejido de la cubierta fibrosa y las células musculares lisas no son capaces de compensar el daño infligido con la consecuente debilitación de la cubierta y vulnerabilidad de la placa.

Es importante tener en cuenta que estas características pueden y frecuentemente están presentes en placas de pequeño tamaño y hemodinámicamente insignificantes que son aun clínicamente silenciosas y angiográficamente invisibles. Así, la composición de la placa es mucho más determinante en la evolución que el tamaño de la misma.⁽¹⁴⁾

Además de los factores intrínsecos (producción de colágeno por las células musculares lisas, concentración de células espumosas o mediadores inflamatorios y metaloproteasas), existen factores extrínsecos que contribuyen a la inestabilidad de la placa:

- La presión sanguínea ejerce una tensión circunferencial en la pared del vaso.
- Puede también existir una fuerza de compresión ejercida sobre la luz como resultado de fenómenos de vasoespasmo, sangrado de los *vasa vasorum* o edema de la placa.
- Por otro lado, los cambios cíclicos de la presión sanguínea (sístole y diástole) ejercen una fuerza de flexión circunferencial sobre las placas blandas, de tal forma que las placas excéntricas se curvan en los bordes, lo que puede debilitar la placa.
- Por último, las fuerzas hemodinámicas pueden promover las complicaciones de la placa al exponer al endotelio a constantes fuerzas de cizallamiento. ⁽²⁾

El resultado de la interacción de estos factores es una progresión de la lesión aterosclerótica desde sus estadios iniciales de estría grasa hasta la placa aterosclerótica compleja. Así pues, a lo largo de los distintos estadios evolutivos de las lesiones ateroscleróticas pueden ser identificados signos de inflamación crónica, y se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos que influyen en el desarrollo, progresión e inestabilización de las lesiones ateroscleróticas (**Figura 7**).⁽⁸⁾

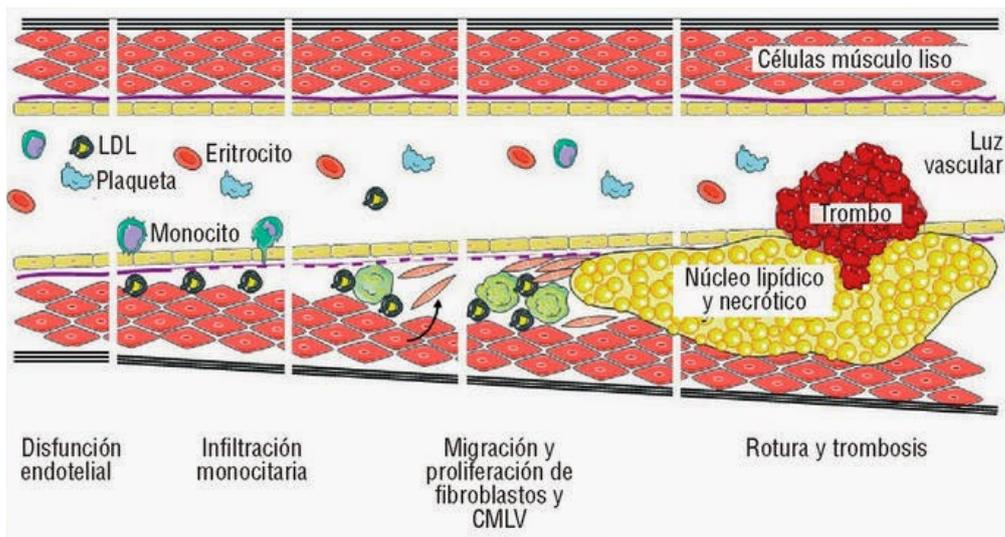


Figura 7: Estadios evolutivos de la placa de ateroma

Como se exponía anteriormente, las áreas de la placa donde la cubierta fibrosa es más delgada y existe una mayor concentración de células espumosas son las más vulnerables a las fuerzas físicas que causan su disrupción. La ruptura o ulceración de la placa inestable trae como consecuencia la exposición de superficies procoagulantes y protrombóticas a la sangre, que provocan la activación de plaquetas, depósito de fibrina y formación de trombos, que pueden desencadenar complicaciones clínicas al ocluir la luz del vaso o bien producir un crecimiento de la placa de forma asintomática.^(2,8)

Hoy día se sabe que los episodios de ruptura subclínica de placas silenciosas se producen con frecuencia en pacientes con aterosclerosis. En un estudio, publicado ya en 1995, se vio que hasta el 70% de las placas que causan estenosis de alto grado tenían evidencia de ruptura previa de la placa y reparación en ausencia de oclusión vascular o un evento clínico correspondiente.⁽¹⁵⁾

Estos episodios de ruptura de la placa no oclusiva inducen el reclutamiento de nuevas células musculares lisas bajo la influencia de mitógenos, en particular factor de crecimiento derivado de plaquetas y trombina 10 en el trombo. El trombo también contiene grandes cantidades de factor de crecimiento transformante, que es un potente estimulador de la síntesis de matriz extracelular por parte de las células musculares lisas. Por lo tanto, estos factores inducen la formación de una nueva cápsula fibrosa sobre el trombo, aumentando así el tamaño de la lesión. Así, el tamaño de las lesiones ateroscleróticas aumenta como consecuencia de repetidos episodios de ruptura y reparación. La principal implicación de esto es que la inhibición farmacológica de la ruptura de placa silenciosa se espera que reduzca la progresión de las lesiones ateroscleróticas. También sirve para explicar y enfatizar el valor de los fármacos antiagregantes en la aterosclerosis.⁽¹⁴⁾

1.1.5. Aterosclerosis e Inflamación

Tradicionalmente, la aterosclerosis ha sido considerada como una enfermedad por acumulación de lípidos, donde las placas vulnerables eran aquellas con mayor núcleo lipídico y capa fibrosa adelgazada, cuya rotura respondía a fuerzas de estrés mecánico. Sin embargo, hoy día existen múltiples evidencias científicas que confirman el papel que la respuesta inflamatoria, local o sistémica, desempeña en el desarrollo del proceso aterosclerótico y en el desencadenamiento de eventos cardiovasculares agudos (**Figura 8**).

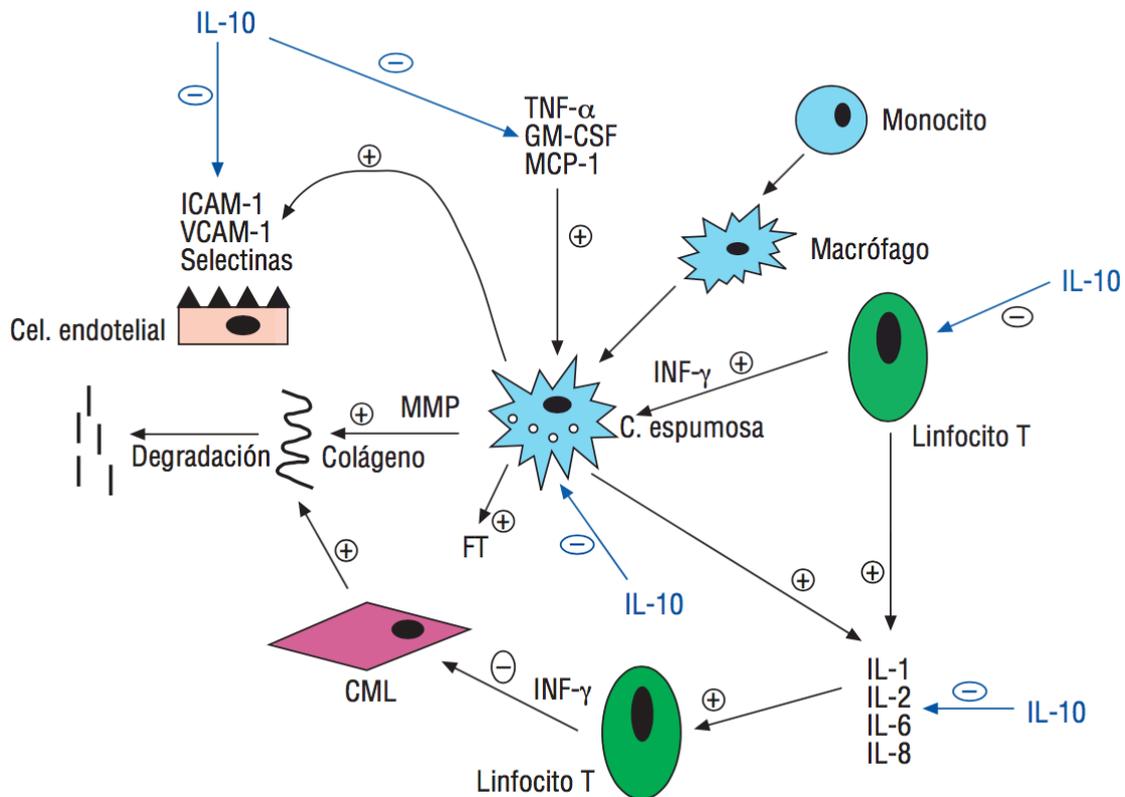


Figura 8: Procesos inflamatorios implicados en la aterosclerosis
Tomado de Pérez et al. (8)

Se trata de un proceso dinámico en el que se ven implicadas moléculas mediadoras tanto proinflamatorias como antiinflamatorias. En la placa inestable están presentes linfocitos T y macrófagos activados que segregan

citocinas proinflamatorias (INF- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), metaloproteasas que degradan la capa fibrosa y factores quimiotácticos de células inflamatorias que promueven la expresión de moléculas de adhesión. La IL-10 tiene potentes propiedades antiinflamatorias y actúa limitando la respuesta inflamatoria local, lo cual le confiere estabilidad a la lesión aterosclerótica. La inflamación local o sistémica conduce a la liberación de citocinas, que promueven la síntesis de mediadores inflamatorios que favorecen el desarrollo de la aterosclerosis (**Figura 9**).^(8,16)

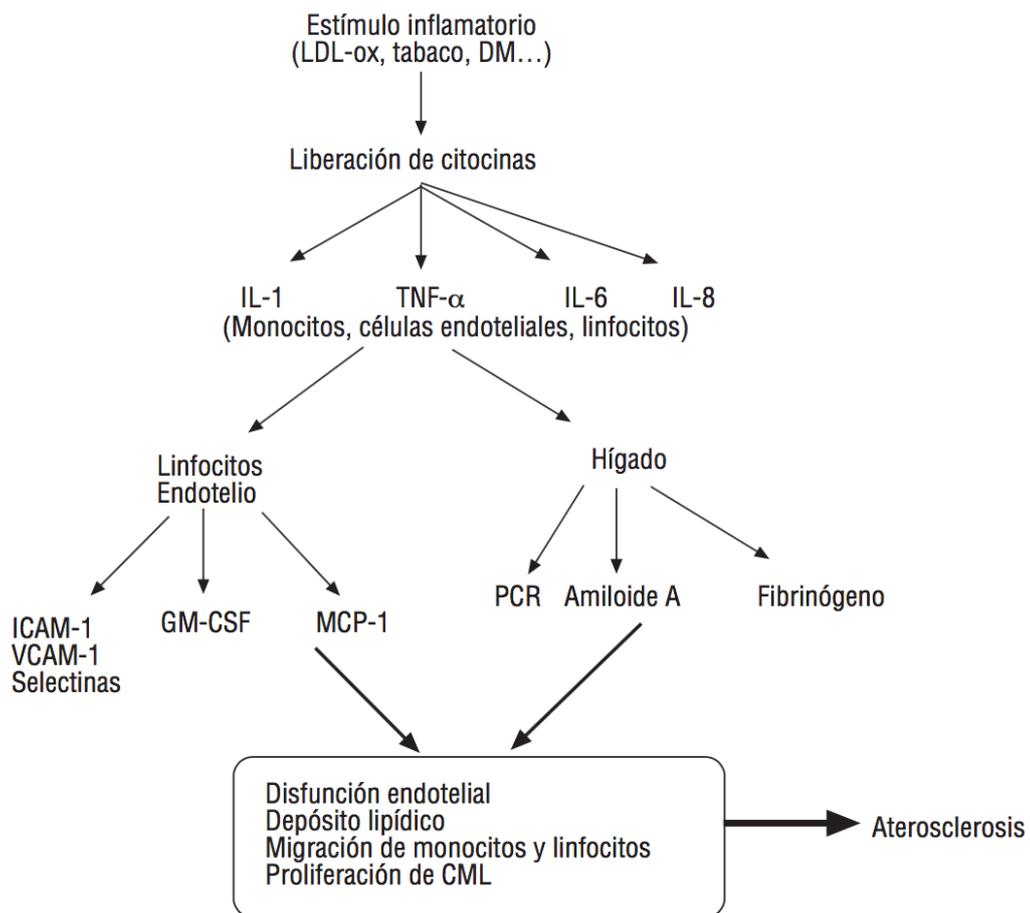


Figura 9: Mecanismo inflamatorio en el desarrollo de la aterosclerosis
Tomado de Pérez et al. ⁽⁸⁾

Los pacientes con angina inestable presentan elevados valores de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva [PCR], amiloide A, fibrinógeno) y citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8). Los valores elevados de estos mediadores de inflamación (PCR, fibrinógeno, amiloide A, IL-6) son marcadores sensibles de inflamación y se correlacionan con el desarrollo de enfermedad arterial coronaria y su severidad, así como con la presencia de acontecimientos coronarios agudos.⁽⁸⁾

La PCR es un reactante de fase aguda relativamente inespecífico, puesto que se encuentra elevado en numerosos procesos inflamatorios, infecciosos o tumorales sistémicos. No obstante, su relación con las enfermedades cardiovasculares y las complicaciones trombóticas parece clara. La PCR se considera un potente biomarcador que predice de forma independiente el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, tanto primeros episodios como recidivas. Sin embargo, no está del todo el claro si esta molécula tiene un papel como agente causal de la aterosclerosis.

La PCR se produce predominantemente en el hígado como reactante de fase aguda y desempeña un papel en la activación del complemento y en la función inmune innata. También puede producirse por células inflamatorias en una reacción inflamatoria local, aunque en pequeñas concentraciones con menos posibilidad de tener repercusión sistémica. Por ejemplo, más allá de la producción hepática, se ha demostrado que las citocinas inflamatorias estimulan la producción de PCR en las células musculares lisas de las arterias coronarias humanas y en los adipocitos humanos. En otros trabajos, se ha descubierto que la PCR tiene efectos proinflamatorios y protrombóticos directos en las células endoteliales humanas, parcialmente a través de incrementos en la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno y disminución de la liberación de prostaciclina. Ha sido asociada a un incremento del riesgo de trombosis al promover la expresión de factor tisular por los monocitos y activar la cascada del complemento. También se ha observado que promueve la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y aumenta la captación de LDL por los macrófagos en las placas a través de un proceso de opsonización. Sin embargo, otros estudios en ratones no encontraron evidencia de un papel de la PCR en el desarrollo

aterosclerótico. Además, algunos estudios de infusión humana que sugieren efectos más directos sobre las vías aterotrombóticas son difíciles de interpretar debido a la posible contaminación de preparaciones tempranas de PCR con lipopolisacáridos bacterianos. La controversia actual sobre el papel causal de la PCR no disminuye su utilidad clínica como prueba diagnóstica en la prevención primaria y secundaria.^(8,17-18)

La IL-6 es una citocina con potentes propiedades proinflamatorias que induce la expresión de reactantes de la fase aguda (mayor inductor de la producción hepática de PCR) y la migración y diferenciación de los macrófagos activados. A diferencia de la PCR, existe una sólida evidencia del papel causal de la IL-6 en la patogenia de la aterosclerosis. La señalización desencadenada por la IL-6 se ha relacionado con el inicio y la desestabilización de la placa. También contribuye al desencadenamiento de los síndromes coronarios agudos, al potenciar la síntesis de metaloproteasas y la expresión de receptores de LDL en los macrófagos, así como un aumento de la captación de cLDL y la secreción de sustancias quimiotácticas, como MCP-1. Finalmente, regula la expresión de moléculas de adhesión y citocinas, como la IL-1 β , TNF- α , que incrementan la reacción inflamatoria. Al mismo tiempo, su liberación es estimulada por la IL-1, ambas actúan conjuntamente y con el TNF- α , incrementando la síntesis de IL-8 y reactantes de fase aguda.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

La IL-1 también induce la expresión de genes para la síntesis de factores activadores del sistema de la coagulación e inhibidores de la fibrinólisis y la migración de neutrófilos al espacio subendotelial, mediada por un aumento de la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y de la producción de GM-CSF (factor estimulador de las colonias de granulocitos y monocitos).⁽²⁰⁾

La IL-8 es una citocina proinflamatoria producida por distintos tipos celulares, incluyendo los monocitos-macrófagos y linfocitos T, y su presencia ha sido detectada en las células espumosas en placas de ateroma humano. Se le han asociado propiedades proaterogénicas, al disminuir los valores de TIMP-1 (un inhibidor de las metaloproteasas), lo cual favorece un predominio

de los procesos de degradación de la capa fibrosa de la placa sobre los de síntesis. También se le atribuyen propiedades protrombóticas, al incrementar la actividad procoagulante de los monocitos, por aumentar la síntesis y expresión de factor tisular en la superficie de estas células, el cual activa la vía extrínseca de la coagulación y favoreciendo la formación y progresión de trombo a nivel de la placa de ateroma

La síntesis de las citocinas proinflamatorias está mediada en gran parte por el factor de transcripción nuclear NF- κ B. Diversos estímulos, como citocinas, virus, mitógenos, microorganismos patógenos, LDL modificadas o el estrés oxidativo pueden activar este factor. NF- κ B induce la expresión de genes codificadores de proteínas, que son vitales para los procesos inflamatorios relacionados con la rotura de las placas ateroscleróticas. La activación de este factor ha sido detectada tanto en macrófagos como en células endoteliales y células musculares lisas de las placas de ateroma, y existen trabajos experimentales que demuestran una correlación directa entre la actividad de NF- κ B y la severidad de las lesiones coronarias. El NF- κ B se encuentra en forma de un heterodímero inactivo en el citoplasma unido a proteínas inhibitoras denominadas genericamente I κ B. Este heterodímero consta de 2 subunidades p50 y p65. Cuando la célula es activada por alguno de los agentes mencionados anteriormente, la I κ B se fosforila y experimenta ubiquitinación, lo cual actúa como “señal” para su degradación proteolítica. Entonces, el dímero p50/65 se transloca al núcleo y allí activa la transcripción de genes diana que inducen la expresión de citocinas (TNF α), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), factores de crecimiento (M-CSF, GM-CSF, G-CSF), sustancias quimiotácticas (MCP-1), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) y enzimas (MMP, iNOS, COX-2) que potencian la respuesta inflamatoria local e inestabilizan la placa aterosclerótica.⁽²¹⁻²²⁾

Las células inflamatorias presentes en la placa de ateroma expresan el mediador inmune CD40 y su ligando CD40L. La existencia de células T positivas para el CD40L acumuladas en las placas, principalmente en zonas de rápido crecimiento de la placa y con mayor tendencia a la complicación, sugiere que este ligando interviene en la patogenia del proceso. La interacción del CD40 con su ligando promueve la respuesta humoral y celular. La

interrupción de esta unión mediante la administración de anticuerpos anti-CD40L limita, de forma experimental, el desarrollo de ciertas enfermedades autoinmunes, como la nefritis lúpica, la esclerosis múltiple, la tiroiditis, la enfermedad injerto contra huésped, etc. También se ha demostrado *in vitro* que la interacción CD40/CD40L activa funciones relacionadas con la aterogénesis, incluyendo la producción de citocinas proinflamatorias, metaloproteasas, expresión de moléculas de adhesión y factor tisular.^(8,23)

Entre las citocinas antiinflamatorias, la IL-10 es considerada la interleucina antiinflamatoria por excelencia. Es producida principalmente por un subtipo de linfocitos CD4⁺ (Th2), y también en grandes cantidades por los macrófagos. Es una citocina con potentes propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir importantes funciones de estos dos tipos celulares. Así, se ha descrito que inhibe la producción de citocinas proinflamatorias por los macrófagos y por células T85, activadas a través de distintos estímulos. capaz de inhibir la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo la IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ , GM-CSF y G-CSF por los monocitos. Además, puede actuar sobre las células T inhibiendo la producción de IL-2, TNF- β , INF- γ y GM-CSF. Se han propuesto varios mecanismos por los cuales la IL-10 inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias. Uno de los más estudiados es la inhibición de la activación del factor de transcripción nuclear NF- $\kappa\beta$ por parte de la IL-10 en los monocitos y células T. Por otro lado, se ha demostrado que la IL-10 tiene capacidad para inhibir la respuesta de los monocitos mediada por la interacción del CD40-CD40L, la cual parece desempeñar un papel relevante en la aterosclerosis.⁽⁸⁾

La IL-10 ha sido identificada en fases tempranas y avanzadas de lesiones ateroscleróticas, principalmente localizada en el citoplasma de los macrófagos, aunque también en las células musculares lisas y en la matriz extracelular. Existe una fuerte asociación entre los altos valores de expresión de IL-10 en las lesiones y una reducción de la expresión de iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) y de muerte celular en las placas. Esto sugiere que la IL-10 desempeña un importante papel limitando la respuesta inflamatoria local, protegiendo de la excesiva muerte celular en la placa y promoviendo, en consecuencia, su estabilidad. La IL-10 ejerce una regulación específica sobre

los macrófagos y monocitos, suprimiendo la síntesis de MMP y estimulando en contra la síntesis de su inhibidor, el TIMP-1. Esto sugiere que la IL-10 posee poderosos efectos antiinflamatorios, al contrarrestar las funciones degradativas de los macrófagos y alterar el balance proteasas/antiproteasas, favoreciendo la preservación de la matriz extracelular y cubierta fibrosa, que confiere estabilidad a la placa.⁽⁸⁾

1.2. Marcadores no invasivos de aterosclerosis

Distintas herramientas pueden ser útiles para intentar cuantificar el grado de enfermedad aterosclerosa. En primer lugar, los signos y síntomas clínicos de cada una de las patologías por las que puede manifestarse, sin embargo, también existen técnicas de diagnóstico no invasivas y parámetros analíticos objetivos útiles para este propósito, incluso en estadios subclínicos de la enfermedad, basados en las características ecográficas de la pared arterial, la función endotelial, la elasticidad arterial y los mecanismos inflamatorios que condicionan esta patología.

1.2.1. Velocidad de la onda de pulso (VOP)

Las arterias de gran calibre no son simples estructuras de conducción tubular. Son capaces de moderar el incremento de presión sistólica y mantener un nivel de presión diastólica suficiente para garantizar la perfusión. Distintos factores pueden hacer que las arterias pierden su elasticidad natural dando lugar a unos niveles mayores de presión sistólica y menores de diastólica, lo que determina una mayor presión de pulso. La edad, la aterosclerosis, la calcificación, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad renal crónica o el tabaquismo, alteran la pared de las arterias perdiendo su elasticidad y haciéndose más rígidas. **(Figura 10).**⁽²⁴⁾

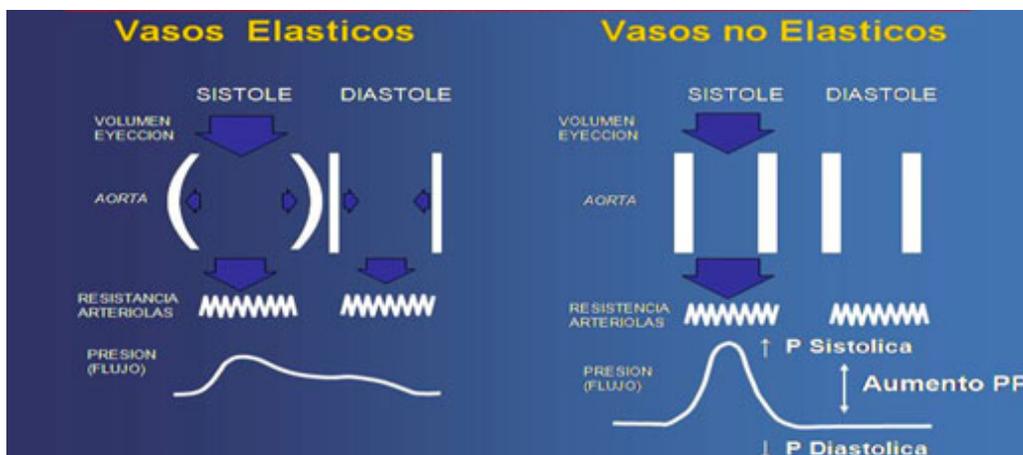


Figura 10: Rigidez arterial y presión del pulso.

Basándose en estas premisas, la rigidez arterial se considera hoy día un biomarcador cada vez más importante en la evaluación del riesgo cardiovascular y en la detección de una enfermedad vascular incipiente. Muchos de estudios han mostrado que la rigidez arterial es un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en ancianos, hipertensos, diabéticos y pacientes con enfermedad renal, así como en la población sana.⁽²⁴⁻²⁵⁾

Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y Cardiología han postulado que la determinación de la rigidez arterial, la medición de la placa carotídea y el índice tobillo/brazo como marcadores del status vascular. Cualquier alteración de estas mediciones puede definir un estado de vasculopatía que aumenta significativamente el riesgo cardiovascular.⁽²⁶⁾

Dentro de los distintos métodos de evaluación de la rigidez arterial, el más ampliamente utilizado en la literatura es la velocidad de la onda de pulso aórtica o VOP, específicamente en el área que va desde el arco aórtico o la carótida común a la arteria femoral común. Desde un sentido pragmático, la velocidad es simplemente la rapidez con que la onda del pulso recorre una distancia especificada del lecho vascular. Cuando un vaso se hace menos distensible, la sangre viaja por él a mayor velocidad ya que el vaso tiene menor capacidad para distenderse durante la sístole y volver a su diámetro inicial en la diástole. Así pues, todos los factores que reducen la distensibilidad del vaso sanguíneo (es decir, aumentan la rigidez de la pared) conducen a una VOP más alta. Los factores de riesgo ateroscleróticos causan un remodelado vascular que produce rigidez arterial en la aorta y otras grandes arterias, por ello la VOP puede considerarse un marcador no invasivo de aterosclerosis.^(27,28)

Cuando las grandes arterias son relativamente elásticas la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y la onda reflejada vuelve a la aorta en diástole, por el contrario, cuando las arterias son más rígidas y la velocidad de propagación es más rápida, la onda reflejada llegará más pronto dentro del ciclo cardiaco encontrándose todavía con la sístole cardiaca de forma que se incrementará la presión arterial sistólica y por lo tanto, la presión

contra la que bombea el ventrículo izquierdo, mientras que disminuirá la presión arterial diastólica, comprometiendo el flujo coronario que se da predominantemente en esta fase del ciclo cardiaco. **(Figura 11)** Todo este proceso favorecerá pues el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e isquemia subendocárdica.⁽²⁹⁾

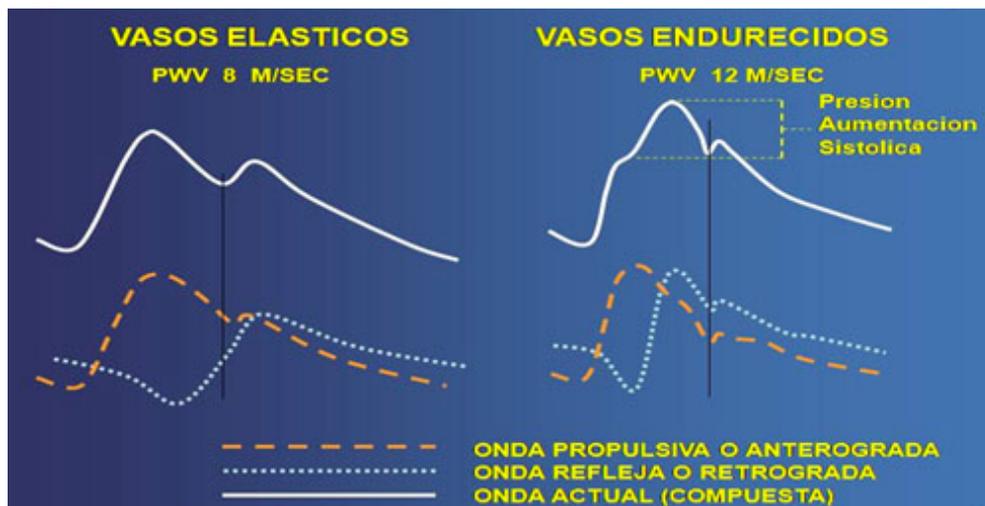


Figura 11: VOP y onda refleja. PWV= Pulse wave velocity (velocidad de la onda de pulso)

Otro marcador de rigidez arterial, intrínsecamente ligado a la VOP, es el denominado **índice de aumento (Alx)**, reflejo de ese aumento de la presión sistólica secundario al adelantamiento de la onda refleja en el ciclo cardiaco, lo que se conoce como presión de aumentación sistólica **(figura 11)**. No es factible identificar la presión de aumentación sistólica desde una medición estándar efectuada por un manguito braquial, sino que se requiere de la evaluación de la forma de onda de la presión central. Esta puede ser cuantificada por trazados de pulso carotideo considerando el índice de aumento (Alx), es decir la tasa de aumento sistólico tardío de la presión de pulso respecto a la presión de pulso total. El Alx no invasivo de aorta central, obtenida por la onda de pulso carotideo sin embargo es técnicamente difícil y sujeta a gran variabilidad por parte del explorador, procedimiento conocido como tonometría por aplanamiento de la carótida y, por ello, menos utilizado en la práctica. Una alternativa es utilizar el pulso radial, más accesible y confiable y que puede ser analizarlo directamente, y mediante transformación matemática estimar el aumento de presión central.⁽³⁰⁻³¹⁾

Mitchell et al. evaluaron distintas mediciones de la rigidez arterial en los pacientes del estudio Framingham. Sólo una elevada rigidez arterial determinada mediante VOP se asoció con un incremento del riesgo para eventos cardiovasculares primarios, de forma adicional a los factores de riesgo clásicos. Además, la VOP fue capaz de predecir eventos secundarios, incluyendo mortalidad cardiovascular y de todas las causas, eventos coronarios fatales y no fatales y accidentes isquémicos cerebrales fatales tanto en población general como ancianos.⁽³²⁾

La VOP aórtica se ha convertido en el *gold standard* en la determinación de la rigidez arterial, gracias a su relativamente facilidad de realización, su fiabilidad y, lo que es más importante, la amplia evidencia existente de su asociación con la incidencia de enfermedad cardiovascular independientemente de los factores de riesgo tradicionales y en todos los grupos poblacionales. Sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria, no se ha implementado de forma amplia. Esto es debido a la falta de establecimiento de unos valores de referencia basados en grandes poblaciones y a la ausencia de estandarización en la metodología de medición. En 2010 se realizó una revisión de 16.867 sujetos de ocho países europeos para establecer los valores de referencia de la VOP según la edad y factores de riesgo cardiovascular, tras estandarizar los resultados para los diferentes métodos de medición. Si bien, en términos generales, se podrían considerar valores de VOP normales (<9,7 m/s), elevados (9,7-9,9 m/s) y patológicos (>9,9 m/s).⁽³³⁻²⁴⁾

1.2.2. Dilatación mediada por flujo (DMF)

La disfunción endotelial puede caracterizarse por la incapacidad de las arterias para dilatarse completamente en respuesta a un estímulo adecuado y hoy día es considerada el paso clave inicial en el desarrollo de la aterosclerosis. Esta situación puede ponerse de manifiesto mediante la

denominada dilatación mediada por flujo (DMF). Esta técnica no invasiva, desarrollada en los años 90, evalúa la dilatación arterial mediada por flujo, una función endotelio-dependiente, en la arteria braquial.^(35,36)

Tras la medición basal del diámetro de la arteria braquial se hincha un manguito de presión colocado en el antebrazo hasta 50 mmHG por encima de la presión arterial sistólica y se mantiene provocando una situación de isquemia en la mano al ocluir la arteria radial. La respuesta a esta isquemia en el antebrazo consiste en el aumento del flujo hacia la extremidad, lo que se denomina hiperemia reactiva. Esta hiperemia reactiva aplica una fuerza de cizallamiento sobre el endotelio, con la consecuente liberación local de NO y dilatación de la arteria braquial. El manguito se mantiene hinchado durante 5 minutos y tras el posterior deshincado se procede a medir de nuevo el diámetro de la arteria braquial en el mismo punto. La prueba consiste en la medición de la variación del diámetro de la arteria como respuesta a la hiperemia reactiva. Cuanto mayor es la disfunción endotelial, menor es la capacidad de respuesta de dilatación, y por tanto menor la dilatación mediada por flujo.

La medición ecográfica de la DMF en la arteria braquial es un método no invasivo que actualmente se considera el *gold standard* en investigación clínica para la determinación no invasiva de la función endotelial arterial. Esta prueba se ha utilizado para la valoración tanto de la relación de los factores de riesgo cardiovascular sobre la disfunción endotelial como en el campo de la prevención secundaria, aportando información pronóstica a largo plazo tanto en pacientes con enfermedad vascular periférica como en los que presentan un síndrome coronario agudo, así como información pronóstica a corto plazo en los pacientes a los que se practican intervenciones de cirugía vascular.⁽²⁷⁾

Se han publicado varios estudios transversales sobre el impacto de los principales factores de riesgo cardiovascular como la edad, sexo masculino, herencia genética, nicotina, hipercolesterolemia, hipertensión, sedentarismo, obesidad y diabetes mellitus en la función y disfunción endotelial utilizando como medición la DMF. Por otro lado, la DMF ha sido una herramienta

ampliamente utilizada para la investigación de numerosos medicamentos en patología cardiovascular, como los fármacos antihipertensivos o las estatinas.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

A pesar de que la DMF se lleva utilizando desde hace más de 20 años existen algunas controversias en cuanto a su fiabilidad, ya que puede verse alterada por variables del entorno o fisiológicas, así como por la variabilidad técnica en su medición. Por ello es muy importante la protocolización y el entrenamiento de los exploradores para poder homogeneizar la utilización de esta técnica y validarla para su uso en ensayos clínicos. La mayoría de los grupos utiliza aparatos esterotácticos para la medición.⁽⁴¹⁾

Arrebola-Moreno considera cinco elementos críticos que hay que estandarizar en la metodología de la DMF:

- Posición de la sonda en relación con el manguito: si el manguito se coloca proximalmente a la sonda, no está claro qué aspecto de la función endotelial se está midiendo. La medición de la DMF dependiente del NO se ve afectada por el factor de confusión derivado de la presencia de una vasodilatación isquémica adicional (independiente del NO). Por consiguiente, si el objetivo del estudio es determinar la biodisponibilidad de NO, el manguito debe colocarse distalmente a la sonda.
- Estímulo de la fuerza tangencial (tiempo de oclusión con el manguito): hay consenso general respecto a que 5 min son el tiempo óptimo para provocar una buena respuesta hiperémica reactiva y la consiguiente dilatación, puesto que un periodo más largo no garantiza un proceso puro a través de la acción del NO.
- Medición de la imagen (estereotaxis y automatización): es obligado utilizar un aparato estereotáctico para obtener imágenes estáticas de alta calidad. Para obtener imágenes más estables, puede usarse una base ajustable con micrómetro o un molde anatómico de antebrazo que ayuda a impedir la pronosupinación. Cada

imagen debe medirse al final de la diástole, y debe registrarse la dilatación máxima y no la dilatación tras cierto tiempo después de liberado el manguito. Para seleccionar la dilatación máxima, es deseable realizar una medición automática en cada ciclo cardiaco, lo cual aporta la ventaja adicional de evitar la variabilidad inherente a las determinaciones manuales.

- Control de los factores ambientales: esto es importante para la consistencia longitudinal de las determinaciones de la DMF. Los factores que se sabe que afectan a las determinaciones de la DMF son la temperatura ambiental, la hora del día, la ingestión de alimentos grasos y de cafeína, la presencia simultánea de inflamación o infección y la fase del ciclo menstrual. Aunque se ha demostrado que estos factores influyen en la DMF y las guías actuales han recomendado claramente determinadas condiciones, los datos recientes ponen de manifiesto que esta contribución a la variabilidad de la DMF es relativamente baja y no debe considerarse un factor limitante cuando no es posible alcanzar las condiciones ideales.
- La cuantificación del estímulo hiperémico reactivo se ha estudiado muy poco y la variación en la isquemia alcanzada puede explicar una notable variación de la DMF. Hay varias variables que afectan a la transducción de la fuerza tangencial en una dilatación del conducto arterial. Se trata de variables metodológicas y fisiológicas que no se han tenido en cuenta o no se han descrito plenamente. La fuerza tangencial puede calcularse registrando la velocidad Doppler tras la liberación del manguito. Para evitar la variación en la fuerza tangencial, se ha propuesto una normalización con una proporción (DMF/fuerza tangencial). No obstante, la utilidad de esta normalización es objeto de controversia y hoy no es posible recomendar un método para introducir una corrección respecto a las diferencias en la fuerza tangencial.⁽²⁷⁾

1.2.3. Proteína C reactiva

La PCR es una pentraxina circulante no glicosilada compuesta de cinco subunidades idénticas (protómeros) dispuestas con simetría pentamérica. Fue descrita por primera vez en 1930 por Tillett y Francis en la Universidad de Rockefeller. Posteriormente, Macleod, Avery y McCarty desarrollaron el concepto de la PCR como un "reactante de fase aguda" en los años cuarenta. En los años ochenta, el trabajo de Kushner y Pepys estableció que la mayor parte de la PCR circulante era producida por los hepatocitos bajo control regulador de citocinas circulantes, en particular IL-6. Con una semivida circulante de aproximadamente 19 horas, la concentración plasmática de PCR se determina en gran medida por velocidad sintética.⁽¹⁸⁾

En los años 50 se publicaron algunos casos en los que se sugería una elevación de los niveles de PCR tras un infarto agudo de miocardio. Tras estas publicaciones, el interés cardiovascular de la PCR no resurgió hasta los años 90, cuando varios grupos describieron el aumento de PCR en pacientes con isquemia miocárdica crónica, angina inestable y enfermedad aterosclerosa generalizada. Sin embargo, debido a que los niveles de PCR aumentan después de una gran variedad de estímulos inflamatorios (incluyendo la isquemia miocárdica), estos importantes estudios no pudieron determinar si las elevaciones de la PCR precedieron la aparición de la enfermedad vascular.

Este controvertido asunto fue resuelto por datos del estudio prospectivo Physicians Health Study (PHS) que, en 1997, publicó pruebas que demostraban que los niveles de PCR medidos con un "prueba de alta sensibilidad" se elevaron décadas antes de los primeros eventos isquémicos agudos.

Es importante tener en cuenta que el PHS no indicó que la PCR por sí misma fuera causal para la aterosclerosis, ya que otros biomarcadores inflamatorios medidos en ese estudio incluyendo ICAM-1, IL-6 y fibrinógeno también predijeron el riesgo vascular futuro. Estos datos fueron, sin embargo, coherentes con las primeras observaciones de la heterogeneidad térmica en las placas propensas a ruptura y, por tanto, contribuyeron a los conceptos

emergentes de que tanto la inflamación local como sistémica son relevantes para el infarto agudo de miocardio.⁽¹⁸⁾

Tras la comercialización de test de medición de PCR de alta sensibilidad (PCR-as) se publicaron más de 50 estudios prospectivos en los que se analizó el papel de la PCR en distintos grupos poblacionales. En 2010, estos datos fueron cuidadosamente analizados en un metanálisis realizado por el *Emerging Risk Factor Consortium*. Este metaanálisis abarcó a más de 160.000 personas y se estableció que el aumento de la PCR-as en un análisis multivariante, supone un aumento relativo en el riesgo de 1,37 para futuras enfermedades coronarias (IC del 95%: 1,27-1,48) y 1,55 (IC del 95%: 1,37-1,76) para la mortalidad cardiovascular futura. Es importante destacar que la magnitud del efecto para la PCR-as fue al menos tan grande como la del colesterol total, el colesterol HDL y la presión sanguínea. Los efectos de la PCR-as sobre el riesgo vascular son lineales a través de una amplia gama de valores. Los niveles de PCR-as <1, 1 a 3 y >3 mg/L asocian un riesgo vascular relativo bajo, medio y alto en el contexto de otros factores de riesgo tradicionales.^(18,42)

La PCR-as ha demostrado ser de mayor utilidad en la práctica clínica diaria que las variables tradicionales de Framingham en la estratificación del riesgo cardiovascular. Muchos clínicos optan por utilizar la Escala de Riesgo de Reynolds que incluye la PCR-as al presentar mayor validez que la escala de Framingham. En una comparación que se realizó dentro del estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) de las distintas escalas de riesgo, incluyendo el nuevo modelo de cohorte combinado ACC/AHA, la puntuación de riesgo de Reynolds tuvo el mayor estadístico C (lo que indica una discriminación superior) y la mejor coincidencia entre tasas de eventos previstos y observados (indicando una calibración superior).⁽⁴³⁻⁴⁴⁾

La controversia en curso sobre el papel causal de la PCR en la aterogénesis no disminuye la utilidad clínica de la misma como una prueba diagnóstica en la prevención primaria y secundaria. La PCR también ha demostrado su eficacia como criterio de enriquecimiento para los ensayos de prevención secundaria que buscan mejorar el riesgo vascular. Las guías

actuales en los Estados Unidos, Europa y Canadá respaldan la determinación de PCR-as para aquellos sujetos con "riesgo intermedio" o donde existe incertidumbre sobre la utilidad de la terapia con estatinas.⁽¹⁸⁾

1.2.4. Interleucina 6

La IL-6 es una potente interleucina proinflamatoria. En realidad, IL-6 es el epónimo de toda una familia de citocinas que comprende moléculas tales como IL-11, IL-27, factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatina M (OSM) y varias otras más. Todos estos miembros de la familia de citoquinas IL-6 requieren la unión a gp130 como receptor para ejercer sus funciones biológicas. En este sentido, la diversidad de los efectos biológicos de la IL-6 es algo sorprendente, ya que el receptor específico de IL-6 (IL-6R) sólo se expresa en tipos concretos de células como hepatocitos, monocitos y linfocitos T y B inactivos. La unión de IL-6 a IL-6R en la superficie celular conduce al reclutamiento y unión de dos moléculas de gp130 y posteriormente a la activación de ciertas vías de transducción de señales intracelulares. Esta denominada señalización clásica de IL-6 juega un papel fundamental en las respuestas inmunes tempranas y en la inducción de proteínas de fase aguda en los hepatocitos.

Además del IL-6R unido a la membrana, se puede generar una forma soluble de receptor (sIL-6R) mediante escisión proteolítica o *splicing* alternativo. Por consiguiente, la IL-6 puede unirse a sIL-6R para formar un complejo IL6 / sIL-6R que se une posteriormente al gp130 de la superficie celular con el fin de iniciar cascadas de señalización intracelular. Es interesante tener en cuenta que esto también ocurre en células que no expresan un IL-6R endógeno. En consecuencia, las células que liberan el sIL-6R hacen que todas las células que expresen de forma ubiquitaria gp130 respondan a IL-6. Este mecanismo ha sido denominado trans-señalización de IL-6 y se cree que desempeña un papel clave en la fisiopatología de trastornos inflamatorios crónicos y diferentes formas de cáncer.⁽⁴⁵⁾

La IL-6 es una citoquina pleiotrópica producida por numerosos tipos celulares y que actúa sobre una población aún más diversa de células y tejidos (**Figura 12**). La IL-6 no sólo tiene un papel fundamental en la creación de la placa de ateroma, si no también en su progresión y desestabilización. La IL-6, tanto generada localmente por las células de la placa aterosclerótica como liberados a la circulación por otros tejidos, puede ejercer varios efectos perjudiciales que aumentan la aterogénesis. La IL-6 promueve la disfunción endotelial, la proliferación y migración de células musculares lisas, así como el reclutamiento y activación de células inflamatorias, perpetuando así la inflamación vascular. Además, la IL-6 afecta localmente la expresión de los receptores SR-A y CD36, implicados en la absorción de LDL modificadas, y por lo tanto promueve la formación de células espumosas derivadas de macrófagos, como un sello distintivo de formación temprana y avanzada de lesiones ateroscleróticas.⁽⁴⁵⁾

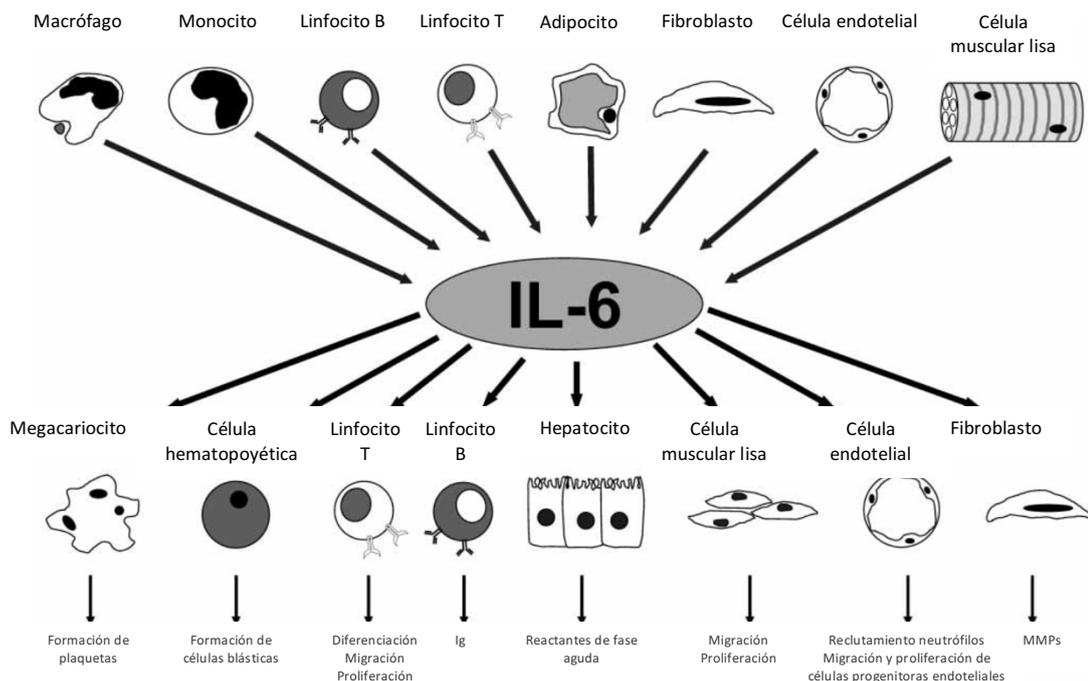


Figura 12: Células productoras y células diana de IL-6
Adaptado de Schuett et al. (45)

Al igual que la PCR-as, los niveles de IL-6 en poblaciones aparentemente saludables han demostrado ser predictores de riesgo

vascular. En el metanálisis realizado por la *Emerging Risk Factors Collaboration* se demostró un aumento del 25 por ciento en el riesgo de futuros eventos vasculares (RR 1,25, 95% CI 1,19 - 1,32). Por otro lado, al igual que la PCR-as, se ha demostrado que los niveles de IL-6 se correlacionan con disfunción endotelial, rigidez arterial, extensión de la aterosclerosis subclínica y predicen de manera similar la incidencia de diabetes tipo 2. Sin embargo, la medición de IL-6 en entornos clínicos es más difícil que para PCR-as debido a problemas de variación circadiana, semivida corta, efectos post-prandiales y estabilidad de los tests.^(18,42,46)

Donde la IL-6 difiere sustancialmente de la PCR es en su relación causal con la aterotrombosis. Mientras que la IL-6 es la citocina primaria que conduce a la producción de PCR hepática, la señalización ascendente de IL-6 también se ha relacionado con el inicio y la desestabilización de la placa, con la disfunción del flujo microvascular y los resultados adversos en el contexto de isquemia aguda. En contraste con la PCR, la IL-6 está altamente regulada en el sitio de la oclusión coronaria en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST. Esta última observación es de particular interés ya que la IL-6 (pero no la PCR) puede ser producida por miocitos cardíacos en condiciones de hipoxia local en la zona fronteriza viable de los infartos reperfundidos. Estos datos concuerdan con la idea de que la síntesis de la PCR posterior al infarto es en gran parte secundaria a la estimulación inducida por la IL-6.⁽¹⁸⁾

Quizás los datos más persuasivos que sugieren un papel directo para la señalización de la IL-6 en la aterosclerosis deriva de estudios de aleatorización mendeliana que, de nuevo en contraste con los anteriores para la PCR, muestran evidencia sugestiva de causalidad. Se ha encontrado que existen polimorfismos de IL-6 que se asocian a niveles más bajos de PCR así como menor riesgo vascular, lo que sugiere que el riesgo vascular varía ampliamente debido a las diferencias heredables en la señalización de IL-6. Dado que las diferencias hereditarias en la señalización de IL-6 influyen tanto en la PCR-as como en las tasas de eventos vasculares, los autores infieren una relación causal entre la IL-6 y la enfermedad vascular.⁽¹⁸⁾

Tras establecer el importante papel causal de la IL-6 en el desarrollo de la aterosclerosis, muchos estudios se han focalizado en su posible uso como diana terapéutica, como los estudios basados en la posible acción de Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que se dirige al receptor de IL-6 y ha demostrado aliviar los síntomas en pacientes con artritis reumatoide, en la prevención de eventos coronarios. Sin embargo, estos estudios, como el actual estudio ENTRACTE están bajo seria discusión. Se necesitan más estudios para determinar el papel de tocilizumab y otros bloqueadores de los receptores IL 6 en la disminución de la respuesta inflamatoria clave en el desarrollo de la aterosclerosis.^(18,47)

Puesto que la IL-6 ha demostrado tener un importante papel en el comienzo de la disfunción endotelial, se ha correlacionado con la prueba gold standard de la misma, la dilatación mediada por flujo. En el reciente estudio de Weiner et al. se evalúa la relación entre la elevación de los marcadores inflamatorios y el deterioro de la disfunción endotelial dentro del estudio MESA. Se midieron las concentraciones séricas de interleucina 6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral α . Hubo una correlación inversamente significativa entre los niveles de IL-6 y la DMF (-0,042; $p=0,02$) después del ajuste por edad, sexo, raza y distintas comorbilidades. No hubo correlación significativa entre la PCR y la DMF (0,008; $p=0,64$) o el TNF y la DMF (0,014; $p=0,57$). Así pues, en este estudio los niveles aumentados de la citocina proinflamatoria IL-6 se asociaron con deterioro de la función endotelial evaluada por la DMF independientemente de la edad, sexo y otros factores de riesgo. Los autores concluyen que los niveles elevados de IL-6 pueden reflejar un estado que promueve la inflamación vascular y el desarrollo de la aterosclerosis subclínica independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.⁽⁴⁸⁾

1.2.5. Interleucina 2

La IL-2 es una de las citocinas clave con efectos pleiotrópicos sobre el sistema inmunológico. El descubrimiento de la IL-2 como "factor de

crecimiento de las células T" (TCGF) en 1976 revolucionó rápidamente los campos de la investigación básica en inmunología. La IL-2 es una pequeña citoquina de cuatro hélices α -helicoidales de 15,5 kDa y ha sido una de las citocinas más estudiadas desde su descubrimiento. Se produce predominantemente por células T CD4 + activadas, sin embargo, también puede producirse por células CD8 +, células *natural killer* (NK) y células dendríticas activadas (DC).

El efecto proaterogénico de la IL-2 ha sido probado en estudios in vivo como el modelo murino de Upadhyya et al. En este trabajo los investigadores utilizaron ratones con deficiencia de apo-E sometidos a una dieta aterogénica a los que inyectaron placebo, IL-2 o anticuerpo anti-IL-2 durante 6 semanas. Comparado con los controles, la inyección de IL-2 conllevó un aumento de los niveles de aterosclerosis, tanto en la puntuación media de la lesión ($10,7 \pm 0,5$ vs $9,3 \pm 1,1$, $p=0,004$) como en el tamaño de la lesión como fracción del área aórtica ($0,51 \pm 0,003$ vs $0,41 \pm 0,05$, $p=0,01$). Por otro lado, la inyección de anticuerpo anti-IL-2 redujo significativamente el número de lesiones por sección ($2,6 \pm 0,6$ vs $4,3 \pm 0,6$, $p=0,03$), la puntuación media ($4,6 \pm 1,9$ vs $9,3 \pm 1,1$, $p=0,002$), el área de la lesión ($0,35 \pm 0,08$ vs $0,62 \pm 0,10$, $p=0,007$) y el área aórtica ($0,23 \pm 0,07$ vs $0,41 \pm 0,05$, $p=0,03$).⁽⁴⁹⁾

El receptor de la citoquina interleucina 2 (IL-2) desempeña un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria. La unión de IL-2 a su receptor (IL2R), en la superficie de los linfocitos T, desencadena una serie de sucesos de señalización entre células que producen la activación y la proliferación de las células T en reposo y, en último término, la generación de células T citotóxicas, supresoras y auxiliares, que actúan de intermediarias en las reacciones inmunitarias.

El receptor IL-2 es el único receptor del factor de crecimiento que está compuesto de tres componentes de membrana distintos como mínimo: la cadena α (R-IL2- α), una cadena β (R-IL-2 β), y la cadena γ (R-IL-2 γ). Las distintas combinaciones de estos tres componentes provocan la generación de diversas formas del receptor IL-2, y cada una de ellas manifiesta distintas afinidades de unión con IL-2.

La mayoría de los monocitos, linfocitos, células B y células T en reposo no expresan un número significativo de este receptor en su superficie. En la activación, las moléculas del receptor se expresan en la superficie de las células, y se libera una forma soluble (R-IL-2s), que es aproximadamente 10 kDa más pequeña que la proteína unida a la membrana.

Se ha descubierto que aparecen bajos niveles de R-IL-2s en el suero de individuos sanos y unos niveles elevados de R-IL-2s en una amplia variedad de trastornos, tales como enfermedades neoplásicas, enfermedades autoinmunes, rechazo de aloinjertos de órganos y distintas infecciones. Por lo tanto, parece que sIL2R puede servir de marcador para el diagnóstico, la evaluación terapéutica y el tratamiento del cáncer, así como un indicador de amplio espectro de trastornos relacionados con la activación inmunitaria.

1.2.6. Velocidad de sedimentación globular

La velocidad de sedimentación globular (VSG) o eritrosedimentación constituye la prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica diaria para la valoración de procesos inflamatorios. Durante los episodios de inflamación se produce un incremento de la concentración en el plasma de diversas proteínas que, en conjunto, se conocen como proteínas reactivas o reactantes de fase aguda. La presencia de dichas proteínas en el plasma provoca un cambio en la carga de la superficie de los hematíes que tienden a sedimentar con mayor rapidez. La VSG es, por tanto, un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda. La proteína que más contribuye al aumento de la VSG es el fibrinógeno (en un 55%), seguido de la alfa-2 macroglobulina, inmunoglobulinas y albúmina.⁽⁵⁰⁾

La VSG suele determinarse por el método de Westergren, que consiste en mezclar 2 ml de sangre del paciente con 0,5 ml de citrato en un tubo de 200 mm de longitud y 2,5-3 mm de diámetro interno. Al cabo de una hora se calcula la distancia en milímetros de la zona libre de hematíes, lo que expresa la velocidad con que éstos han descendido.

En cuanto a sus indicaciones, por su bajo coste y rapidez, la VSG forma parte del análisis general básico inicial que debe practicarse a todo enfermo con sospecha de enfermedad sistémica, así como para valorar la respuesta a la terapia o la aparición de ciertas complicaciones en algunos procesos. En comparación con otros reactantes de fase aguda, la VSG y la determinación de la viscosidad en el plasma ha demostrado ser el marcador más efectivo como reactante de fase aguda de enfermedad después de las primeras 24 h.

La VSG se encuentra elevada en prácticamente todos los procesos que cursan con inflamación (enfermedades inflamatorias reumáticas o no, infecciones) y en algunas neoplasias, por lo que es totalmente inespecífica. Se eleva a las 24 h de iniciado el estímulo inflamatorio y no suele normalizarse hasta al cabo de cinco a diez días de su resolución. Existen también diversas situaciones que cursan sin inflamación que pueden elevar la VSG, en general, cualquier situación que aumente el fibrinógeno, como el embarazo, la diabetes, la insuficiencia renal en su fase terminal, la insuficiencia coronaria, las anemias macrocíticas y por supuesto las enfermedades del colágeno y las neoplasias.⁽⁵⁰⁾

Tras la aceptación del papel clave de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis, se ha investigado la posible utilización de la VSG como biomarcador de esta patología, al igual que otros reactantes de fase aguda como la PCR o interleucinas. Assayag et al. investigaron el papel de la VSG y la agregación eritrocitaria como posible marcador de estenosis carotídea en pacientes asintomáticos.. Se encontró una correlación significativa entre los grados de estenosis carotídea y los niveles de VSG, agregación eritrocitaria, recuento leucocitario y fibrinógeno. Los pacientes con estenosis severa de carótida interna diferían significativamente con los otros grupos en los niveles de VSG, agregación eritrocitaria y recuento leucocitario. Sin embargo, los autores no encontraron diferencias entre los niveles de PCR y los distintos grados de estenosis carotídea.⁽⁵¹⁾

1.3. Isquemia crítica de las extremidades inferiores

1.3.1. Definición y clasificación clínica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es la forma de expresión de la patología aterosclerosa más frecuente en los pacientes tratados en Cirugía Vasculat. El sello distintivo de la EAP consiste en un problema de oferta y demanda, es decir, un flujo sanguíneo insuficiente para la demanda de oxígeno de la extremidad, lo que se manifiesta progresivamente con la aparición de dolor en las extremidades durante la marcha o claudicación. La isquemia crítica (IC) se considera el estadio final de esta enfermedad, derivada del déficit crónico de aporte sanguíneo a las extremidades.⁽⁵²⁾

La definición universalmente aceptada de isquemia crítica incluye a todo paciente con dolor de reposo isquémico crónico, úlceras o gangrena atribuible a la enfermedad arterial periférica demostrada objetivamente **(Figura 13)**.



Figura 13: Gangrena de las extremidades inferiores

La IC no debe ser confundida con la oclusión aguda del árbol arterial, sino que se trata de un proceso crónico de meses a años de evolución que, de permanecer sin tratamiento, lleva en última instancia a la pérdida de la extremidad debido a la falta de un aporte sanguíneo y oxigenación adecuados en las extremidades inferiores.

Dado que la IC es la manifestación más severa de la EAP, estos pacientes deben ser clasificados en los estadios más avanzados de la clasificación de Fontaine (III y IV) y Rutherford (4-6) (**Tabla 1**).⁽⁵³⁾

Tabla 1: Clasificación de Fontaine y Rutherford para la isquemia crítica

Clasificación de Fontaine	Clasificación de Rutherford
I: Asintomático	0: Asintomático
Ila: Claudicación no invalidante	1: Claudicación leve
Ilb: Claudicación invalidante	2: Claudicación moderada
III: Dolor de reposo	3: Claudicación severa
IV: úlceras o gangrena	4: Dolor de reposo
	5: Pérdida menor de tejido
	6: Pérdida severa de tejido o gangrena

Sin embargo, recientes estudios sugieren que la isquemia crítica no siempre progresa a través de todos los estadios de la enfermedad arterial periférica. En un estudio prospectivo multicéntrico en el que se evaluaba la tasa de amputación de pacientes con isquemia, se observó que la mitad de los pacientes de la cohorte no habían tenido síntomas de EAP en los 6 meses previos al diagnóstico de IC. Estos estudios sugieren que la progresión hacia

isquemia crítica desde la enfermedad arterial periférica inicial es variable e impredecible y puede esquivar la evolución tradicionalmente entendida desde la EAP hasta la IC.⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾

Más allá del lugar dentro del espectro de la enfermedad arterial periférica donde puedan ser clasificados, los pacientes con isquemia crítica sufren la peor forma de enfermedad arterial periférica, y los esfuerzos para conseguir un diagnóstico precoz así como un óptimo tratamiento médico y quirúrgico deber ser una prioridad en la práctica médica. Los pacientes con isquemia crítica de las extremidades experimentan una gran morbilidad con un riesgo de eventos cardiovasculares que es aún mayor que el de los pacientes con enfermedad coronaria sintomática.⁽⁵⁶⁾

1.3.2. Importancia clínica de la isquemia crítica

La enfermedad arterial periférica conlleva un aumento de tres a seis veces del riesgo cardiovascular y mortalidad de los pacientes que la sufren, siendo aún mayor en los pacientes con isquemia crítica. Estos pacientes suponen alrededor del 1% de los pacientes con EAP, con una mortalidad aproximada del 50% a los 5 años y del 70% a los 10 años.⁽⁵⁷⁾

El pronóstico de los pacientes con isquemia es realmente devastador. Se estima que tras un año del diagnóstico de isquemia crítica, sólo el 50% de los pacientes estarán libres de amputación, aunque puedan continuar en un estadio sintomático de la enfermedad, un 25% habrá precisado la amputación de la extremidad, y el otro 25% habrá fallecido.⁽⁵³⁾

La isquemia crítica no sólo supone una limitación en la esperanza de vida del paciente que la padece, sino que supone un gran impacto en su calidad de vida. Dolor constante e intenso en la extremidad, úlceras, gangrena, amputación, ingresos prolongados, postoperatorios complejos, dificultad para la deambulaci3n, dependencia para las actividades b3sicas de la vida diaria... suponen un d3ficit importante en la calidad de vida del paciente

desde el punto de vista físico, psíquico y social. Tanto es así, que actualmente muchos autores consideran que uno de los objetivos primarios para establecer el resultado del tratamiento en estos pacientes debe ser la mejora en su calidad de vida. Para ello se han utilizado distintos cuestionarios sobre calidad de vida y estado de salud como WHOQOL-100, SEIQoL, EuroQoL o VascuQoL.⁽⁵⁸⁾

Por otro lado, este grupo de pacientes supone un elevado coste sanitario para los sistemas de salud, cada vez mayor debido al propio aumento de la incidencia y prevalencia de esta patología (actualmente cerca de 0,35% y 1,33% respectivamente), y al mayor número de opciones terapéuticas para esta población tan vulnerable. Se estime que el tratamiento de los pacientes con isquemia crítica supone un gasto hasta un 63% mayor que el del resto de pacientes con enfermedad arterial periférica.⁽⁵⁹⁾

1.3.3. Identificación del paciente con isquemia crítica

Aunque el diagnóstico de isquemia crítica es clínico, debe confirmarse objetivamente y tan pronto como sea posible en el proceso de la enfermedad mediante la realización de índice tobillo-brazo (ITB), presión sistólica digital o presión parcial transcutánea de oxígeno (**Figura 14**). No hay duda de que los equipos de especialistas vasculares deben llevar a cabo un enfoque metódico para el diagnóstico de pacientes con isquemia crítica para ofrecer una atención rápida, eficaz y apropiada.

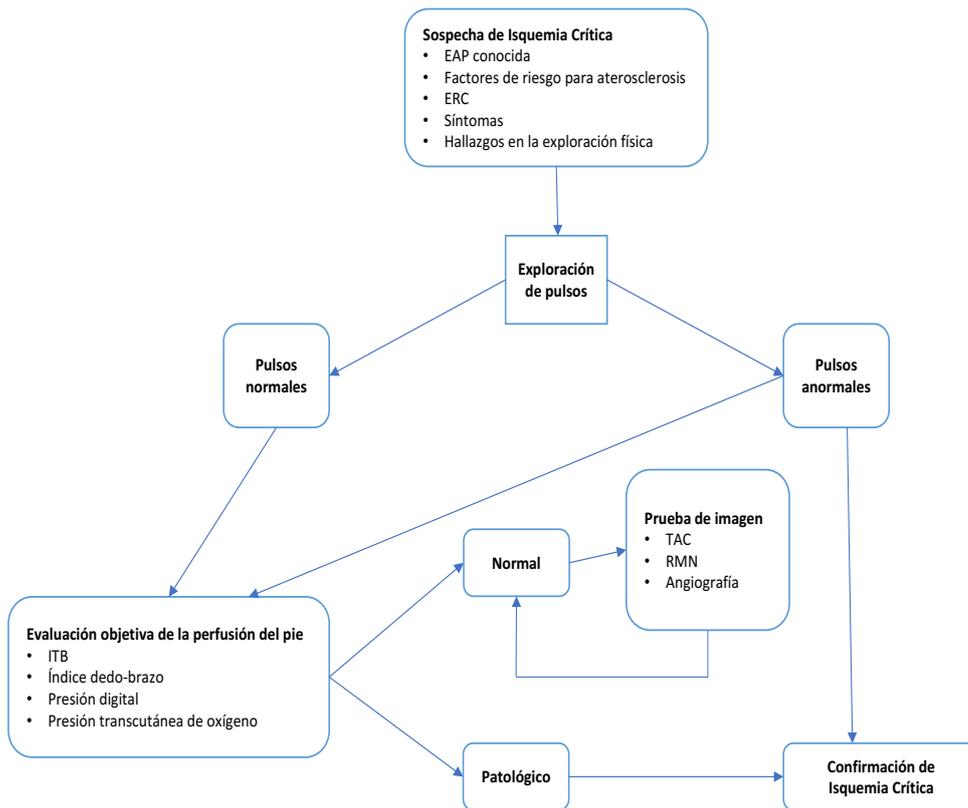


Figura 14: Evaluación clínica del paciente con isquemia crítica. *Adaptado de Rundback et al. (59)*

Las guías de la ACC/AHA establecen que un ITB < 0,4 es un indicador de enfermedad arterial periférica severa. La TASC II establece que el diagnóstico de isquemia crítica viene definido por niveles de presión sistólica en el tobillo <70 mmHg o en el dedo <50 mmHg para las clases de Rutherford V y VI, y presiones <50 mmHg y 30 mmHg respectivamente para la clase IV. Parámetros similares de presión en tobillo han sido sugeridos por las guías de la *European Society of Cardiology*, la cual además recomienda usar una presión de los dedos de los pies de <30 mm Hg ante la presencia de calcinosis. La clasificación de extremidad en riesgo de la *Society for Vascular Surgery (SVS)* establece un ITB <0,4, presión en el tobillo <50 mm Hg o presión de los pies <30 mm Hg. Sin embargo, recientes análisis han demostrado que hasta el 30% de los pacientes con isquemia crítica y patología aislada por debajo de la rodilla, tienen un ITB normal o cerca de la

normalidad. De hecho, en un estudio reciente, sólo el 6% de los pacientes con arteriopatía distal comprobada mediante arteriografía presentaba un ITB<0,4.⁽⁵⁹⁾

Una vez que el diagnóstico se ha confirmado, los objetivos del tratamiento de los pacientes con isquemia crítica deben ser la disminución del dolor isquémico, la cicatrización de las úlceras, la prevención de la pérdida de la extremidad, la mejora de la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia. La revascularización puede conseguir óptimamente estos objetivos, pero la severidad de la comorbilidad de estos pacientes, así como la durabilidad de las reconstrucciones, hacen imperativo un correcto análisis del riesgo-beneficio para determinar cuál es la mejor opción terapéutica **(Figura 15).**⁽⁵⁹⁾

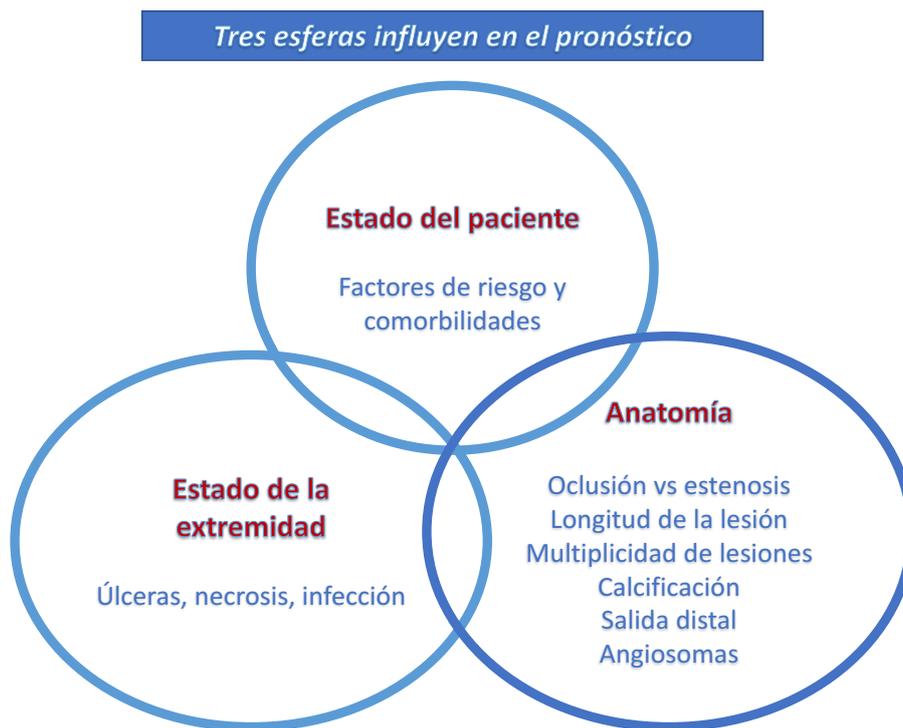


Figura 15: Factores que influyen en el riesgo de amputación en isquemia crítica.
Adaptado de Rundback et al.⁽⁵⁹⁾

Tal es la importancia de esta cuestión, que se han desarrollado múltiples escalas de riesgo que intentan hacer una predicción y estratificación del riesgo en los pacientes con isquemia crítica.

La escala FINNVASC, derivada del registro vascular finlandés, intenta predecir la supervivencia libre de amputación a 30 días y al año en pacientes que se someten a revascularización infrainguinal convencional y endovascular. Las variables que incluye esta escala son la diabetes, enfermedad coronaria, gangrena, cirugía urgente y enfermedad renal crónica.⁽⁶⁰⁾

En la escala derivada del ensayo PREVENT III (*PRoject of ExVivo graft ENgineering via Transfection III*) se incluyeron también pacientes sometidos a revascularización infrainguinal endovascular o convencional con el objetivo de predecir la supervivencia libre de amputación al año. La diálisis, la pérdida tisular, la edad superior a 75 años, un hematocrito inferior a 30% y la enfermedad coronaria son los ítems incluidos en esta escala.⁽⁶¹⁾

La escala CRAB deriva de un registro norteamericano (*Comprehensive Risk Assesment for Bypass*) y sólo incluye pacientes revascularizados mediante bypass infrainguinal. No predice el riesgo de amputación mayor sino la mortalidad y morbilidad a 30 días y no ha sido validada de forma externa. Incluye más variables que las anteriores escalas, haciéndola algo más compleja (edad >75 años, amputación previa, pérdida tisular, dependencia funcional parcial, dependencia funcional total, enfermedad coronaria reciente y cirugía urgente).⁽⁶²⁾

El ensayo BASIL (*Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg trial*) también ha dado origen a su propia escala de riesgo. En este caso de nuevo se incluye cirugía convencional y endovascular y, como la escala CRAB, no predice riesgo de amputación sino la probabilidad de supervivencia a los 2 años de la revascularización. Tampoco ha sido validada de forma externa.⁽⁶³⁾

Estas cuatro escalas han sido estudiadas y validadas en entornos ajenos a nuestro medio de práctica clínica real, por ello, cabe destacar la

escala ERICVA (Escala de Riesgo de Isquemia Crítica de VALLadolid), que, a diferencia de las anteriores, ha sido elaborada y validada en los pacientes con isquemia crítica tratados en el Hospital Clínico de Valladolid. La escala ERICVA predice la supervivencia libre de amputación al año en pacientes con isquemia crítica revascularizados mediante cirugía abierta o endovascular, con o sin amputación menor asociada. La escala simplificada incluye finalmente 5 ítems: diálisis, neoplasia activa en los últimos 5 años, hematocrito inferior a 30%, cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5 y estadio 6 de Rutherford (pérdida tisular mayor). Esta escala ha demostrado tener una adecuada capacidad predictiva de muerte y/o amputación mayor en nuestro entorno clínico, ligeramente superior a la escala PREVENT III y por encima de Finnvasc.⁽⁶⁴⁾

1.3.4. Tratamiento no quirúrgico

La modificación de los factores de riesgo para frenar la progresión de la IC no ha sido bien estudiada en esta población, pero sería muy prudente que el mismo manejo de los factores de riesgo que se realiza en los pacientes con enfermedad cardiovascular sea optimizado en los pacientes con EAP e IC. Una vez que esto se haya hecho, se puede evaluar el papel del tratamiento médico frente al tratamiento quirúrgico.⁽⁵²⁾

Distintos estudios han demostrado que el uso de medicamentos cardioprotectores como estatinas, antihipertensivos o antiagregantes plaquetarios se asocian con un descenso de la tasa de eventos cardiovasculares en los pacientes con EAP. Sin embargo, poco se sabe sobre la efectividad de estos fármacos en la población de pacientes de alto riesgo como son los pacientes con isquemia crítica, dado que estos estudios se han realizado en poblaciones heterogéneas. Schanzer et al. utilizaron la cohorte del estudio PREVENT III para intentar arrojar luz sobre esta cuestión. En esta población, el 45% de los pacientes tomaban estatinas, el 59% beta-bloqueantes y el 80% antiagregantes plaquetarios. Sólo el uso de estatinas se asoció con una mejora de la supervivencia en pacientes con isquemia crítica

tras un año de la revascularización, mientras que los beta-bloqueantes y los fármacos antiagregantes no tuvieron efecto en la supervivencia.⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾

El efecto beneficioso de las estatinas en el grupo concreto de pacientes con isquemia crítica ha sido probado posteriormente por otros autores como Aiello et al., quienes observaron una mejoría en la permeabilidad primaria, permeabilidad secundaria y salvamento de extremidad a 2 años tras el uso de en pacientes con isquemia crítica revascularizados de manera endovascular. El grupo de Tomoi estudió pacientes con isquemia crítica con lesiones aisladas por debajo de la rodilla tratados de manera endovascular. Observaron una mejoría de la supervivencia en general y de la supervivencia libre de amputación en los pacientes tratados con estatinas. El estudio más reciente de Westin et al. demostró una menor tasa de complicaciones mayores, así como una mayor supervivencia libre de amputación en pacientes con isquemia crítica tratados con estatinas tras el diagnóstico angiográfico o la revascularización endovascular. En el campo de la cirugía abierta, Suckow et al. analizaron 1385 pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización mediante bypass infrainguinal, donde el tratamiento con estatinas demostró una significativa mejora de la supervivencia a 5 años, aunque no demostró influencia en la tasa de amputación al año o en la permeabilidad del injerto.⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾

El uso de antiagregantes plaquetarios en los pacientes con enfermedad arterial periférica es universalmente aceptado para la prevención, tanto primaria como secundaria, de fenómenos trombóticos agudos. A pesar del mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con enfermedad arterial periférica, existe un vacío en la literatura en cuanto al régimen de antiagregación más efectivo y su duración en estos pacientes, sobre todo cuando se compara con los estudios focalizados en la enfermedad coronaria. La mayoría de las guías en enfermedad arterial periférica recomiendan el uso de antiagregación simple, sin embargo, establecen que los datos tanto a favor como en contra del uso de doble antiagregación son muy limitados en esta población como para hacer una recomendación fuerte, y más aún en el subgrupo de pacientes con isquemia crítica.

Así pues, el posible beneficio de los pacientes con enfermedad arterial periférica de una terapia con doble antiagregación es una cuestión de interés que se encuentra actualmente en estudio. En el interesante y reciente estudio de Soden et al. se han analizado retrospectivamente 57041 pacientes con enfermedad arterial periférica sometidos a revascularización endovascular o abierta de las extremidades inferiores. Los autores analizaron el efecto de la doble antiagregación frente a la antiagregación simple para ambas técnicas de revascularización, así como estratificando por estadio clínico (claudicantes e isquemia crítica). La doble antiagregación supuso un leve aumento de la supervivencia al año tanto en pacientes sometidos a cirugía abierta (93% vs 92%, $p=0,001$) como endovascular (93% vs 92%, $p=0,005$) que se mantuvo tras 5 años de seguimiento (abierta: 80% vs 78%, $p=0,004$; endovascular: 76% vs 73%, $p=0,002$). Al estratificar por severidad de la enfermedad, la doble antiagregación demostró un aumento de la supervivencia a 5 años en los pacientes con isquemia crítica, tanto revascularizados mediante cirugía abierta (70% vs 66%, $p=0,04$) como endovascular (70% vs 66%, $p=0,01$); sin embargo, no se observaron diferencias en los pacientes claudicantes entre el uso de doble antiagregación frente a antiagregación simple. Este estudio sugiere que los pacientes con isquemia crítica podrían beneficiarse de la doble antiagregación tras la revascularización.⁽⁶⁹⁾

El grupo sueco de Thott et al. analizaron posteriormente el efecto de la doble antiagregación (aspirina y clopidogrel) en el subgrupo concreto de pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización endovascular. Analizaron un total de 1941 pacientes con isquemia crítica sometidos tanto a angioplastia simple como stent. El 31% recibió tratamiento con aspirina y clopidogrel y el 69% sólo aspirina. Los autores encontraron que los pacientes con doble antiagregación sometidos a revascularización mediante stent presentaron una menor tasa de amputación (HR 0,56; IC 95% 0,36 – 0,86) que los pacientes con antiagregación simple. En el análisis por subgrupos, el efecto protector de la doble antiagregación para la amputación parece confinarse a los pacientes diabéticos revascularizados mediante stent (HR 0,26; IC 95% 0,13 – 0,52), mientras que no se demostró beneficio en los pacientes tratados con angioplastia simple.⁽⁷⁰⁾

En los pacientes con isquemia crítica, la progresión hacia gangrena se produce en un 40% de los pacientes diabéticos comparado con el 9% de los pacientes no diabéticos. Es más, la tasa de salvamento de extremidad en pacientes diabéticos con isquemia crítica ha demostrado ser menor que en los pacientes no diabéticos, y la diabetes es un factor de riesgo independiente de amputación y complicaciones postoperatorias en isquemia crítica. Así pues, el estricto control de la diabetes es un factor clave en el pronóstico de estos pacientes.⁽⁷¹⁾

1.3.5. Tratamiento quirúrgico

En aquellos pacientes aptos para la cirugía, la revascularización, incluyendo las técnicas de derivación o bypass, así como las técnicas endovasculares, ofrecen la mejor oportunidad para el salvamento de la extremidad. El meta-análisis de Albers et al. estima, dentro de los pacientes con isquemia crítica sometidos a bypass infrainguinal, una permeabilidad primaria a 5 años del 63%, permeabilidad secundaria del 71% y salvamento de extremidad del 78%.⁽⁷²⁾

El documento de consenso para el manejo de la enfermedad arterial periférica TASC II determina que la evolución natural de la isquemia crítica es tal que la intervención está indicada para conseguir el salvamento de una extremidad útil y sin dolor. El tratamiento de elección dependerá de la situación previa del paciente y la extremidad, así como de la estimación del riesgo de la intervención basado en la comorbilidad del paciente y de la permeabilidad y durabilidad esperados del procedimiento. En la isquemia crítica es frecuente encontrar patología a distintos niveles. Se debe conseguir un correcto *inflow* antes de mejorar el *outflow*. En este documento se especifican los procedimientos recomendados según la topografía de las lesiones arteriales de los pacientes.⁽⁵³⁾

Existe un importante debate entre el uso de técnicas endovasculares y cirugía abierta en la revascularización de pacientes con isquemia crítica. El estudio BASIL es un estudio multicéntrico, randomizado, controlado que compara los resultados de bypass frente a angioplastia con balón como primera opción de revascularización en pacientes con IC debida a enfermedad infrainguinal. En un análisis con intención de tratar, el estudio BASIL mostró que ambas estrategias, bypass y angioplastia, obtuvieron una supervivencia libre de amputación, así como una supervivencia en general similares a los 2 años de seguimiento, sin embargo, el grupo de bypass presentó una morbilidad significativamente superior y un gasto tres veces superior a corto plazo. Por otro lado, dentro de los pacientes que sobrevivieron a los 2 años tras la intervención, el grupo de bypass se asoció a un incremento significativo de 7,3 meses en la supervivencia en general y un incremento no significativo de 5,9 meses en la supervivencia libre de amputación durante un seguimiento medio de 3,1 años. Los costes hospitalarios y la calidad de vida no fueron diferentes de forma significativa en los dos grupos de tratamiento durante los 3 primeros años. Estos datos sugieren que aquellos pacientes con las características de los incluidos en el estudio BASIL y que presentan una expectativa de vida mayor a 2 años deberían ser tratados preferentemente mediante bypass. De forma inversa, aquellos pacientes con una expectativa de vida menor a 2 años se beneficiarían más de una angioplastia como primera opción de tratamiento, ya que, a corto plazo, la cirugía resulta más cara y con mayor morbilidad.^(63,72-74)

2. HIPÓTESIS

Los distintos parámetros analíticos y ecográficos no invasivos descritos para cuantificar el grado de aterosclerosis han demostrado ser útiles en la estratificación del riesgo y en la valoración pronóstica de los pacientes con aterosclerosis.

Sin embargo, estos parámetros no han sido bien caracterizados, en cuanto a valores basales y evolución, en una población tan concreta como los pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores.

Por otro lado, esta patología conlleva para los pacientes que la padecen una elevada morbimortalidad, un gran impacto en su calidad de vida y su manejo terapéutico supone un desafío para el cirujano vascular.

Así pues, estos parámetros no invasivos de aterosclerosis podrían constituir una herramienta para la estratificación del riesgo, así como para predecir el pronóstico tras la revascularización de estos pacientes, que ayude en la toma de decisiones terapéuticas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es valorar el empleo de los marcadores no invasivos de aterosclerosis en la predicción del pronóstico de los pacientes sometidos a cirugía de revascularización por isquemia crítica de las extremidades inferiores.

3.2. Objetivos secundarios

- 1) Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes intervenidos de isquemia crítica de extremidades inferiores.
- 2) Valorar el estado de los marcadores no invasivos de aterosclerosis en pacientes intervenidos de isquemia crítica de extremidades inferiores.
- 3) Estudiar la evolución de los marcadores no invasivos de aterosclerosis a los 3 meses de seguimiento en pacientes intervenidos por isquemia crítica de extremidades inferiores.
- 4) Conocer la aparición de complicaciones postoperatorias, empeoramiento clínico, necesidad de reintervención o de amputación mayor, así como de mortalidad tras 3 meses de seguimiento postoperatorio.
- 5) Investigar la influencia de los marcadores no invasivos de aterosclerosis en la aparición de eventos adversos tras 3 meses de seguimiento postoperatorio.
- 6) Esclarecer el papel de los marcadores no invasivos de aterosclerosis en la supervivencia de los pacientes tras 3 meses de seguimiento postoperatorio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizaron pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores sometidos a revascularización en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los pacientes fueron intervenidos en el periodo entre noviembre de 2015 y enero de 2016.

Las variables analizadas se recogieron en el momento del ingreso y al tercer mes de seguimiento, precisando una entrevista clínica, una exploración física, un estudio ecográfico y un estudio analítico.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del área de Salud Valladolid-Este (PI14-186, CINV-14-75). **(Anexo 1)**

4.2. Sujetos del estudio

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores (Rutherford 4, 5 y 6)
2. Revascularización mediante cirugía abierta, endovascular o híbrida.
3. Haber firmado el consentimiento informado de participación (**Anexo 2**)

Criterios de exclusión:

1. Fibrilación auricular
2. Enfermedad valvular aórtica severa
3. Presencia de prótesis aórtica
4. Presión sistólica >160 mmHg o diastólica >100 mmHg
5. Enfermedad vasculítica
6. Patología embólica
7. Isquemia aguda de las extremidades inferiores
8. Cirugía previa de sector aortoiliaco (excepto angioplastia simple)
9. Enfermedades concomitantes con limitada expectativa de vida
10. No firmar el consentimiento de participación.
11. Supervivencia inferior a 24 horas tras la intervención.

4.3. Variables analizadas

4.3.1. Datos demográficos

- Edad (años)
- Sexo

4.3.2. Comorbilidad

Se recogió la presencia de factores de riesgo cardiovascular así como enfermedades concomitantes, incluyendo patología vascular previa:

- **Tabaquismo:** activo o pasado.
- **Hipertensión arterial:** Tensión arterial $>140/90$ mmHg o necesidad de tratamiento hipotensor para mantener niveles inferiores.
- **Diabetes mellitus:** glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucemia en cualquier momento del día ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas, o necesidad de tratamiento para mantener niveles inferiores.
- **Dislipemia:** colesterol total ≥ 200 mg/dl, colesterol LDL >150 mg/dl, colesterol HDL <40 mg/dl, triglicéridos >165 mg/dl o necesidad de tratamiento para mantener niveles inferiores.
- **Hiperuricemia:** ácido úrico >7 mg/dl.
- **Cardiopatía isquémica crónica:** episodios de angina o síndrome coronario agudo con demostración de obstrucción de arterias coronarias por métodos invasivos o no invasivos.
- **Insuficiencia cardíaca:** presencia de síntomas de insuficiencia cardíaca, como falta de aire o fatiga tanto en reposo como durante el ejercicio; signos de retención de líquidos, como congestión pulmonar o hinchazón de tobillos, y evidencia

objetiva de una alteración cardíaca estructural o funcional en reposo.

- **Insuficiencia renal:** filtrado glomerular <60 ml/min/ $1,73\text{m}^2$
- **Diálisis:** peritoneal y hemodiálisis.
- **Patología pulmonar obstructiva:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de tipo bronquitis o enfisema, caracterizada por una obstrucción persistente de las vías respiratorias.
- **Enfermedad cerebrovascular:** déficit de aporte sanguíneo cerebral, ya sea por afectación de las arterias cerebrales o bien de origen embólico desde el sistema carotídeo, manifestado por la presencia de accidentes isquémicos transitorios o ictus.
- **Estenosis carotídea:** obstrucción de carótida interna leve, moderada, significativa o severa.
- **Cirugía carotídea previa:** tromboendarterectomía o stent carotídeo.
- **Obstrucción aortoiliaca:** estenosis u oclusión completa de aorta o arterias ilíacas.
- **Aneurisma de aorta abdominal:** dilatación de la aorta abdominal más del 50% de su diámetro original.
- **Cirugía previa de revascularización en extremidades inferiores:** endovascular o abierta.

4.3.3. Tratamiento médico

Se recogió el consumo habitual de los siguientes tipos de fármacos:

- Antidiabéticos orales
- Insulina
- Antiagregantes: aspirina, clopidogrel o doble antiagregación
- Anticoagulantes orales
- Estatinas: se determinó el tipo y la dosis de la misma

- Cilostazol
- Pentoxifilina
- Beta-bloqueantes
- Calcio antagonistas
- IECAS (Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina)
- ARA-II (Antagonistas de la angiotensina II)
- Diuréticos
- Nitratos

4.3.4. Estadio clínico

- **Clasificación de Fontaine:** III o IV
- **Clasificación de Rutherford:** 4, 5 o 6.

4.3.5. Características sobre intervención quirúrgica

- Fecha de intervención
- Cirugía endovascular: ATP/Stent femoral, poplíteo, distal, femoropoplíteo, femoropoplíteo y distal o iliaco.
- Cirugía abierta: Tromboendarterectomía femoral, bypass femoropoplíteo protésico, bypass femoropoplíteo con vena, bypass aortobifemoral.
- Cirugía híbrida: utilización de técnicas endovasculares y abiertas de forma concomitante en el mismo acto de revascularización.
- Tiempo de hospitalización

4.3.6. Parámetros analíticos

- Hemograma: Hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos y plaquetas
- Perfil lipídico: Colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, cociente LDL/HDL, índice de riesgo
- Perfil hepático: GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina
- Perfil renal: urea, creatinina y filtrado glomerular (el cálculo del filtrado glomerular se realizó mediante la fórmula MDRD-4)
- CPK
- VSG
- IL-6
- Receptor de IL-2 (R-IL-2)
- PCR

Todos estos parámetros se encuentran dentro de la oferta de determinaciones habitual de laboratorio de nuestro hospital y es por ello que se seleccionaron específicamente IL-6 y R-IL-2 para el estudio. La determinación de estos marcadores se realizó mediante IMMULITE 2000 IL-6 (ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida por quimioluminiscencia) e IMMULITE 2000 IL2R (ensayo inmunométrico quimioluminiscente con dos sitios de unión, en fase sólida).

El **Anexo 3** recoge las variables analíticas analizadas con el rango de valores que son considerados normales por el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

4.3.7. Velocidad de la onda de pulso

Dentro de las posibles pruebas ecográficas se decidió realizar la medición de la velocidad de la onda de pulso dada su mayor sencillez y reproducibilidad comparada con las otras opciones, así como la posibilidad de realizarla de manualmente de forma fiable. Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas con un ecógrafo modelo *Esaote MyLab 60* (**Figura 16**) utilizando una sonda lineal multifrecuencia de 6 -13 MHz, por un único investigador en la Sala de Exploraciones Funcionales del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



Figura 16: Ecógrafo

Se han usado distintos métodos para la determinación de la VOP, dentro de ellos los más comunes son los métodos mecánicos como *SphygmoCor*[®] o *Complior*[®], los cuales requieren dispositivos específicos y están limitados por la dificultad técnica para obtener las mediciones. En este

estudio se ha medido la **velocidad de la onda de pulso aórtica** mediante la técnica del grupo español de Calabria et al., quienes proponen una alternativa a estos dispositivos mecánicos para medir la VOP mediante ecografía. Los autores evaluaron la concordancia entre la medición de la VOP mediante Ecografía Doppler y el método Complior. Se estudiaron 40 pacientes procedentes de la Unidad de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión del Hospital Universitario Doctor Trueta. La concordancia entre ambos métodos fue alta ($R=0.91$, IC 95% 0.84 – 0.95) y el análisis de reproducibilidad no reveló diferencias intra o interobservador. Basándose en estos resultados, los autores concluyeron que el eco-Doppler es una alternativa segura y reproducible a otros métodos establecidos para la medición de la velocidad de la onda de pulso.⁽²⁸⁾

La técnica ecográfica descrita por Calabria et al. utiliza una sonda lineal sincronizada con el ECG. El examen comienza con el paciente en decúbito supino tras localizar la arteria carótida común a 1-2 cm de su bifurcación y obteniendo una imagen longitudinal de la misma. A continuación, se identifica la onda de flujo Doppler a nivel de la arteria simultáneamente con el registro electrocardiográfico determinando el tiempo de tránsito desde la onda R del ECG hasta el pie de la onda de flujo doppler arterial en la carótida (tiempo de tránsito carotídeo o ttc). Esta medición representaría el tiempo que tarda la onda en llegar desde el corazón hasta la carótida. La medición se realiza en tres ciclos cardiacos tomando como valor final la media de los tres. El proceso se repite a nivel de la arteria femoral común a nivel de la ingle determinando el tiempo de tránsito femoral (tff) (**Figura 17**).

El cálculo de la velocidad de la onda se realizó dividiendo la distancia entre el cuello y la ingle (D) y el tiempo que tarda en recorrerla o tiempo de tránsito total (TT). El TT será la diferencia entre tff y ttc. Para medir D se tomó como referencia el punto medio clavicular y el pliegue inguinal. El cálculo de la VOP aórtica se realizó con la siguiente fórmula:

$$\mathbf{VOP = D / (tff - ttc)}$$

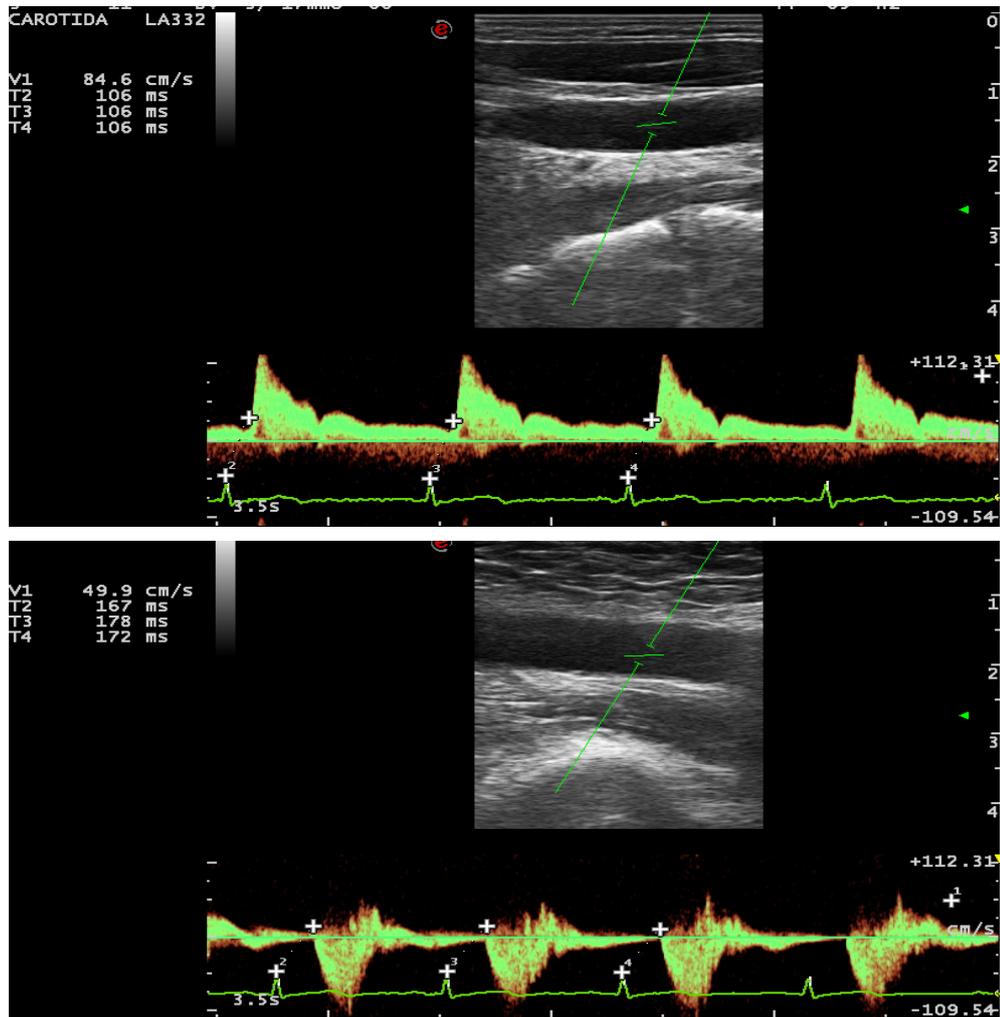


Figura 17: Medición de los tiempos de tránsito carotídeo (ttc) y femoral (ttf)

4.3.8. Índice Tobillo-Brazo

El índice tobillo-brazo (ITB) o índice de Yao consiste en una fracción entre la presión arterial sistólica a nivel del tobillo y la presión sistólica a nivel del brazo. Representa la repercusión hemodinámica de la enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores.

Su cálculo se realizó utilizando un manguito de presión colocado en el tobillo y una sonda doppler lineal. Con la sonda doppler se localizó el flujo arterial a nivel de tibial anterior o tibial posterior. Posteriormente se procede al hinchado del manguito hasta que desaparece el sonido doppler (colapso arterial). A continuación, se procede al deshinchado del manguito, de tal forma que la presión a la que se vuelve a detectar flujo doppler coincide con la presión sistólica en el tobillo (PST).

El proceso se repite en la extremidad superior colocando el manguito en el brazo y evaluando el flujo doppler a nivel de la arteria braquial en la fosa antecubital y obteniendo así la presión sistólica en el brazo (PSB) (**Figura 18**).

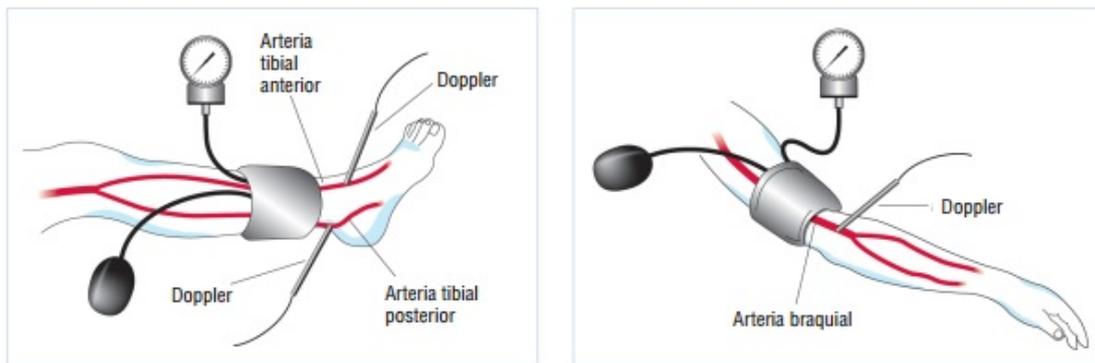


Figura 18: Medición del Índice Tobillo-Brazo

El ITB derivará del cálculo de la fracción entre la presión sistólica del tobillo y la presión sistólica del brazo.

$$\text{ITB} = \text{PST} / \text{PSB}$$

Se determinó el ITB previo a la intervención, tras la cirugía de revascularización y a los 3 meses de la misma.

También se identificaron aquellos casos en los que el ITB no era valorable por la presencia de **calcinosis** arterial. La calcinosis arterial fue definida como aquellos en los que, detectándose onda doppler, no fue posible calcular el índice tobillo-brazo debido a la no colapsabilidad de los vasos, con persistencia del flujo pese a presiones del manguito elevadas por encima de

la tensión arterial sistólica en brazo; o aquellos que obtuvieron un índice tobillo-brazo superior a 1.3.⁽⁷⁵⁾

4.3.9. Complicaciones postoperatorias

Se recogieron las posibles complicaciones tras la cirugía de revascularización. Considerándose las siguientes:

- **Insuficiencia cardíaca:** aguda o descompensación de insuficiencia cardíaca previa.
- **Insuficiencia renal:** aguda o empeoramiento de insuficiencia renal previa valorado descenso del filtrado glomerular.
- **Síndrome coronario agudo:** infarto agudo de miocardio o angina inestable
- **Insuficiencia respiratoria:** fracaso del sistema respiratorio para realizar de forma correcta el intercambio de gases con una reducción del valor en sangre arterial de la presión parcial de O₂ inferior a 60 mmHg (hipoxemia), que además puede acompañarse de hipercapnia (aumento de la presión parcial arterial de CO₂ igual o mayor a 50 mmHg).
- **Neumonía:** infección pulmonar evidenciada por imagen de condensación en una radiografía de tórax ante síntomas típicos como fiebre, tos, expectoración o dolor costal, generalmente con demostración del microorganismo responsables mediante pruebas microbiológicas.
- **Sepsis:** síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto, leucocitos por encima de 12000 o por debajo de 4000), originado por una infección diseminada documentada.
- **Infección de orina:** infección del tracto urinario con síntomas o signos como urgencia miccional, dolor o quemazón al orinar,

hematuria, presencia de piuria o nitritos en sedimento urinario y generalmente demostración del microorganismo responsable en urocultivo.

- **Complicación de la herida quirúrgica/punto de acceso:** infección, hematoma, seroma, dehiscencia o cualquier retraso en la cicatrización que prolongase el ingreso hospitalario, así como complicaciones relacionadas con el punto de acceso percutáneo en las intervenciones endovasculares como hematoma, pseudoaneurisma, infección o seroma.

Por otro lado, se agruparon estas complicaciones entre **complicaciones menores** (infección de orina y complicación de herida quirúrgica/punto de acceso) y **mayores** (el resto).

4.3.10. Amputación

Se consideró la amputación mayor, amputación menor y amputación en general (mayor y menor). Se recogió tanto el tipo como el momento de amputación.

- **Amputación menor:** amputación digital (falanges o dedos completos) o amputación de antepié hasta talón (Chopart y Lisfranc) (**Figura 19**).



Figura 19: Amputaciones menores

- **Amputación mayor:** amputación de la extremidad por debajo o por encima de la rodilla (**Figura 20**).



Figura 20: Amputaciones mayores

4.3.11. Reintervención

Se definió reintervención como la necesidad de una nueva intervención de revascularización en la misma extremidad durante el seguimiento. Se recogió tanto el momento como el tipo de técnica de reintervención (endovascular o abierta)

4.3.12. Empeoramiento clínico

Se consideró empeoramiento clínico de la extremidad el retorno de la misma durante el seguimiento a un estado clínico peor al que se obtuvo tras la cirugía de revascularización.

Se recogió tanto el momento en que el paciente comenzó a empeorar así como el estadio de Rutherford en el que desembocó, diferenciando entre claudicación (estadios 2 y 3) e isquemia crítica (estadios 4, 5 y 6).

En cuanto al momento en que comenzó el empeoramiento clínico, en algunos casos fue difícil precisar el momento exacto, así pues, se tomó como fecha la consulta de revisión en la que el paciente refirió el empeoramiento clínico o la fecha en que el paciente acudió a urgencias por tal empeoramiento.

4.3.13. Mortalidad

Fallecimiento del paciente más allá de las primeras 24 horas tras la intervención. Se especificó la fecha de defunción del paciente.

4.4. Esquema de investigación

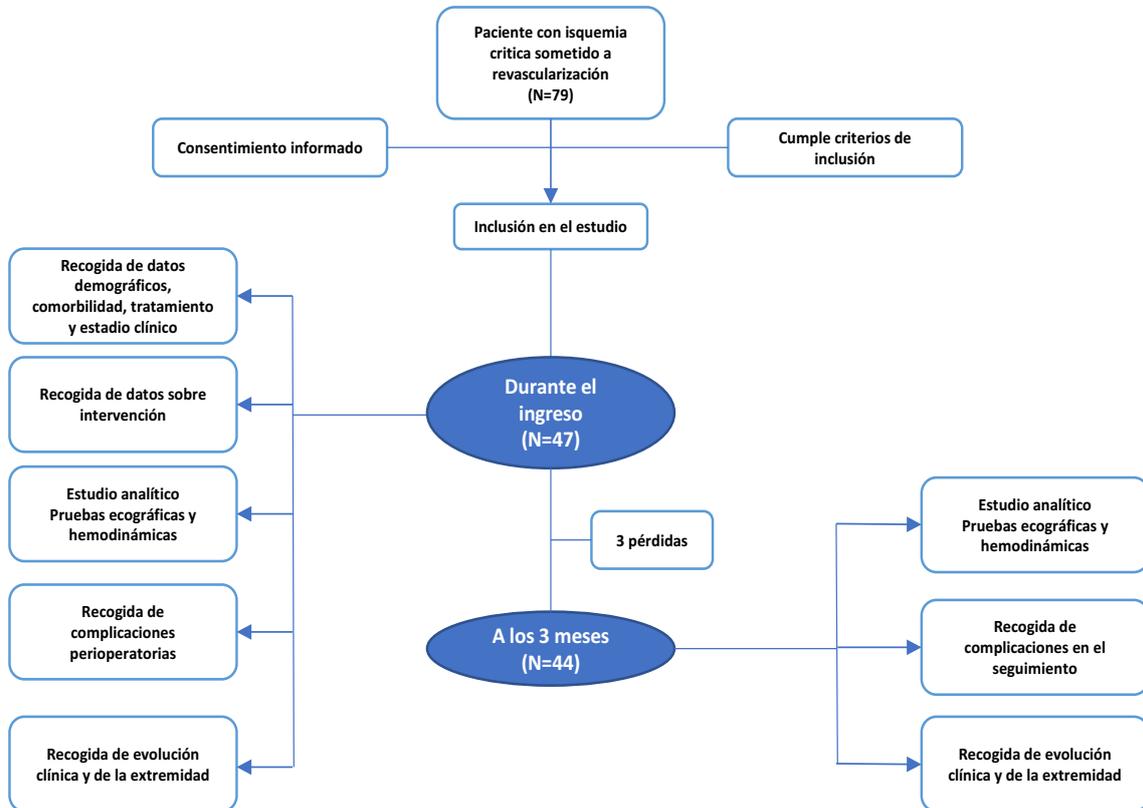


Figura 21: Esquema de investigación. Variables recogidas durante el ingreso y a los 3 meses del seguimiento.

4.5. Gestión de datos

Los datos recogidos fueron manejados y gestionados mediante el sistema de codificación disponible en el servidor del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, el cual mantiene el anonimato de los mismos, cumpliendo en todo momento con la Ley de Protección de Datos en vigor.

4.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentarán con la media y la desviación típica o mediana y amplitud intercuartil y las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson (χ^2), se analizó la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 fue mayor de un 20%, se utilizó el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Las comparaciones de los valores cuantitativos se realizaron mediante la prueba T de Student o la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, según el caso.

Para las variables cuantitativas correspondientes a los marcadores inflamatorios y la velocidad de la onda de pulso que resultaron significativas en cada comparación se realizaron las correspondientes curvas ROC con el objetivo de identificar un punto de corte de mayor riesgo, eligiendo en cada caso el punto que asociaba mejor sensibilidad y especificidad.

Las variables cualitativas y las cuantitativas categorizadas según su punto de corte se incluyeron en un análisis de regresión univariante.

Se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante con las variables que han resultado ser estadísticamente significativas a nivel 0,1 en los análisis previos.

El estudio de supervivencia se realizó mediante el test de Kaplan-Meier representando gráficamente las curvas de supervivencia y realizando la comparación con el test de Log Rank.

Los datos se analizaron con el programa estadístico *IBM SPSS Statistics versión 20.0 para Windows*. Aquellos valores de **p<0,05** se consideraron estadísticamente significativos.

Cálculo del tamaño muestral

Según el estudio de Catalano et al., sabemos que el valor de la VOP en pacientes con enfermedad arterial periférica es de 11 ± 3 m/s.⁽⁷⁶⁾

Si se acepta un riesgo de 0,05 y se desea una potencia estadística del 95% para detectar diferencias, y dado que la varianza es el cuadrado de la desviación estándar, se precisaron 29 sujetos para estimar la media de la VOP:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times S^2}{d^2} = \frac{1,96^2 \times 3^2}{1,1^2} = \frac{3,84 \times 9}{1,21} = \frac{34,57}{1,21} = 29 \text{ pacientes}$$

para detectar una diferencia igual o superior a 1,1 (un 10%) de la media), cantidad que consideramos clínicamente relevante.

No obstante, al llegar a 15 pacientes se realizó un estudio piloto para conocer la verdadera desviación estándar en nuestra población y evitar posibles sesgos.

El valor de la VOP en los primeros 15 pacientes incluidos en nuestro estudio fue de $11,42 \pm 3,68$, lo que implica, tras aplicar los valores previamente descritos, que se precisaron al menos 40 pacientes:

$$n = \frac{1,96^2 \times 3,68^2}{1,14^2} = \frac{3,84 \times 13,54}{1,30} = \frac{51,99}{1,30} = 40 \text{ pacientes}$$

4.7. Consideraciones éticas

Durante el proceso de recogida de datos se mantuvo en todo momento la confidencialidad del paciente, siendo éste identificado mediante su número de historia clínica, y obviándose datos como nombre y apellidos, estado civil, domicilio, etc. Este número de historia clínica fue posteriormente reemplazado por un número de asignación en nuestro estudio para garantizar una completa y absoluta confidencialidad del enfermo.

En el presente estudio no existe ningún tipo de aleatorización ni de aplicación a ningún enfermo de tratamiento (médico o quirúrgico) condicionado por la participación en dicha investigación. Las actitudes terapéuticas sobre los pacientes son de práctica habitual.

Durante el estudio se recogieron las variables evolutivas de los pacientes incluidos, sometiéndoles a una serie de exploraciones no invasivas mediante estudios funcionales.

Para ser incluidos en el estudio, todos los pacientes debieron estar de acuerdo en participar en él, siendo requisito indispensable la firma del consentimiento de inclusión en la presente investigación. **(Anexo 2)**

5. RESULTADOS

5.1. Características basales

Se incluyeron 47 pacientes en el estudio, sin embargo 3 pacientes se perdieron en el seguimiento por lo que el análisis final se realizó sobre 44 pacientes.

5.1.1. Edad y sexo

La edad media de la muestra fue de $71,59 \pm 10,1$ años. La **Figura 22** muestra la distribución de los pacientes por grupos de edad. 20 pacientes (45,5%) tenían más de 75 años. El 81,8% eran hombres y el 18,2% mujeres (36 vs 8) como expresa la **Figura 23**.

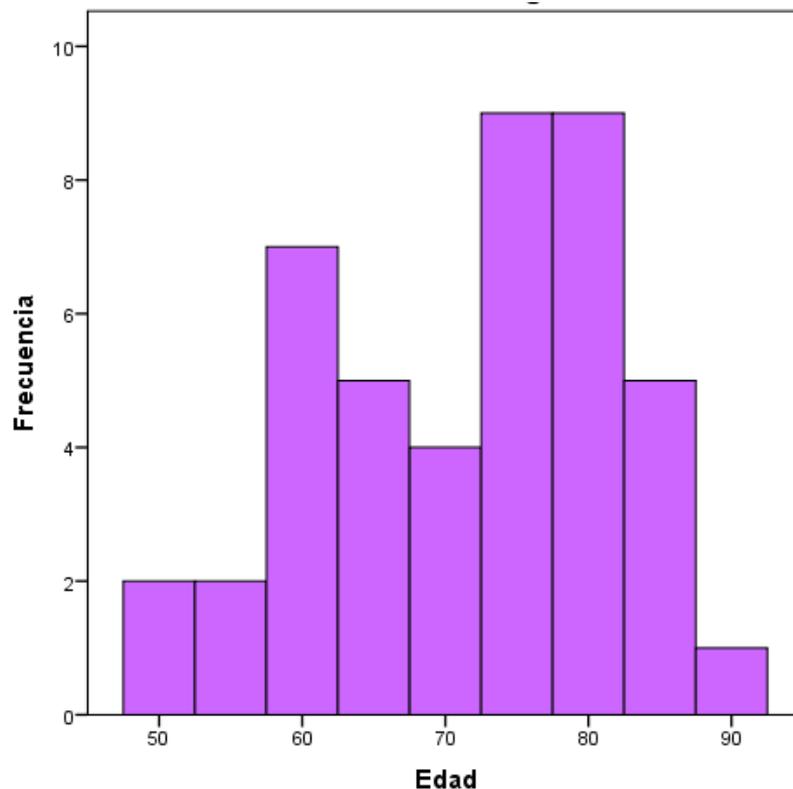


Figura 22: Distribución de la edad de los pacientes de la muestra

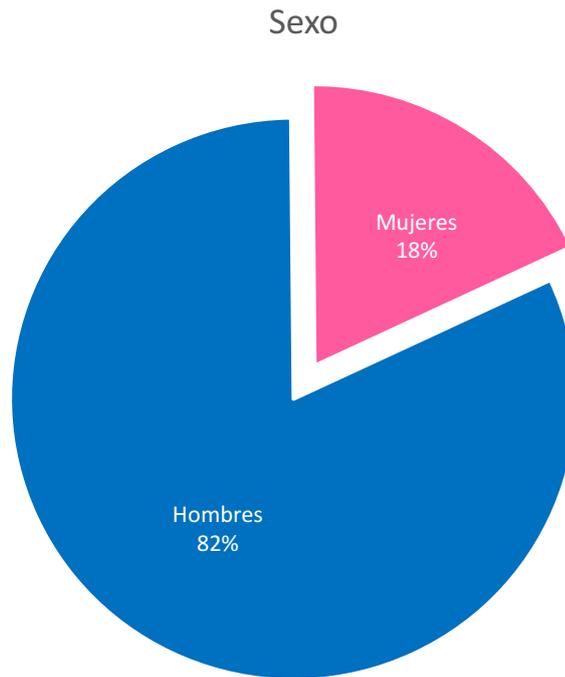


Figura 23: Distribución del sexo de los pacientes de la muestra

5.1.2. Comorbilidad

Los pacientes de la muestra presentaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular así como de enfermedades concomitantes, como refleja la **Figura 24**.

El 68,2% de los pacientes tenían antecedente de tabaquismo, siendo el 40,9% fumadores activos en el momento del ingreso y el 27,3% exfumadores. El 81,8% eran pacientes hipertensos y el 59,1% dislipémicos. La diabetes mellitus estaba presente en el 56,8% y la insuficiencia renal en el 25% de los pacientes, encontrándose 2 de ellos en diálisis (4,5%).

Además, los pacientes asociaban otras patologías como hiperuricemia (20,5%), insuficiencia cardiaca (18,2%), cardiopatía isquémica (29,5%), valvulopatía no aórtica (11,4%), enfermedad cerebrovascular (9,1%) o patología pulmonar obstructiva (11,4%).

Se analizó la presencia de patología vascular concomitante, encontrándose que el 34,1% de los pacientes presentaban algún grado de estenosis carotídea. 15 pacientes presentaban enfermedad oclusiva aortoiliaca, habiéndose realizado angioplastia simple de eje iliaco en dos de ellos. En 13 de los pacientes (29,5%) ya se había realizado alguna cirugía de revascularización en las extremidades inferiores, 6 de ellos (13,6%) mediante cirugía abierta y 7 (15,9%) endovascular.

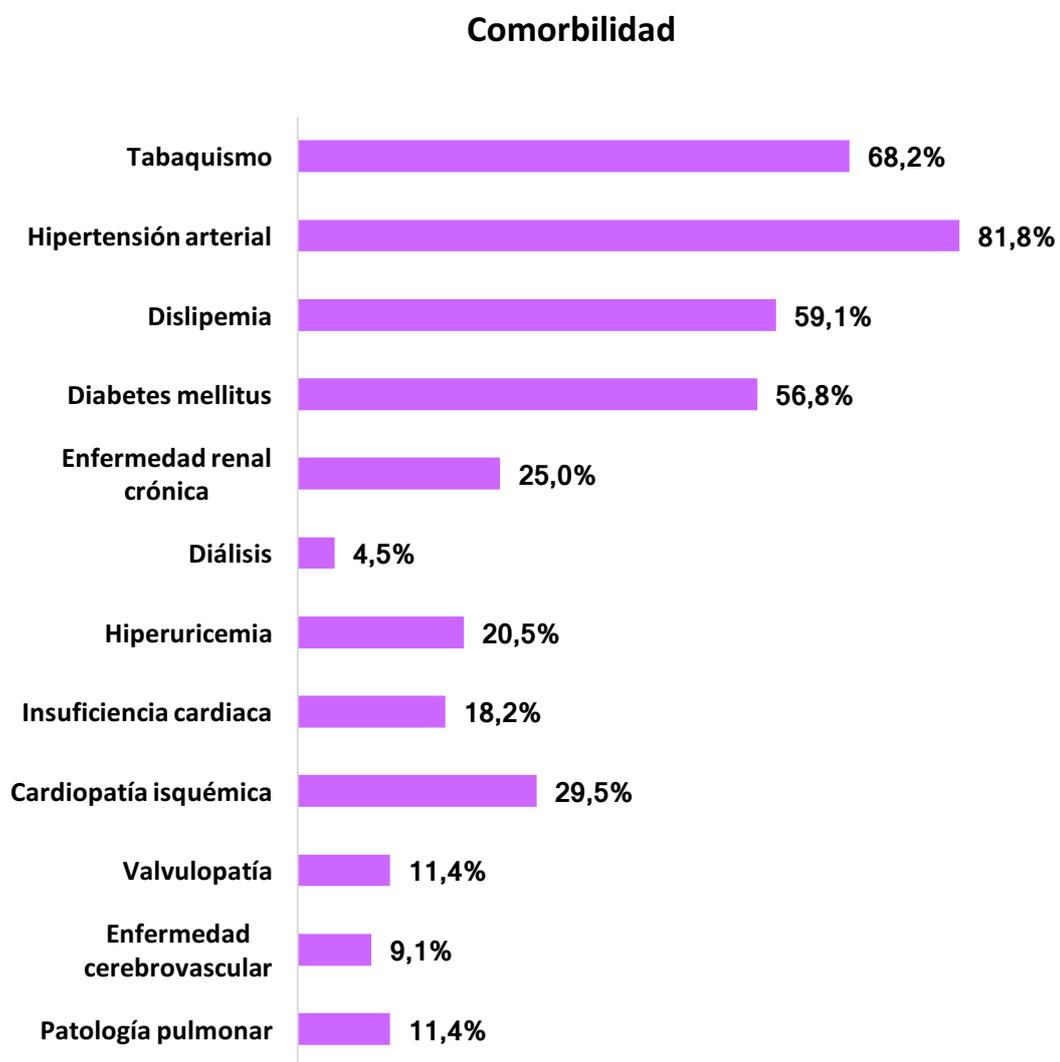


Figura 24: Análisis descriptivo de los factores de riesgo cardiovascular y enfermedades concomitantes de los pacientes de la muestra

5.1.3. Tratamiento médico

La **Tabla 2** recoge la frecuencia de los tratamientos activos al alta tras la cirugía de revascularización. La totalidad de los pacientes recibieron tratamiento antiagregante, la mayoría en monoterapia con aspirina. El 95,5% fue tratado con estatinas, siendo la más frecuente la simvastatina, seguida de la rosuvastatina.

Tabla 2: Análisis descriptivo de los fármacos activos al alta

<i>Fármaco</i>	<i>Frecuencia</i>
Antiagregantes	100%
Aspirina	65,9%
Clopidogrel	15,9%
Doble antiagregación	18,2%
Estatinas	95,5%
Simvastatina	52,3%
Atorvastatina	11,4%
Rosuvastatina	31,8%
Anticoagulantes orales	20,5%
Pentoxifilina	9,1%
Cilostazol	13,6%
Insulina	40,9%
Antidiabéticos orales	34,1%
Diuréticos	52,3%
Betabloqueantes	29,5%
Calcioantagonistas	20,5%
IECAS	18,2%
ARA-II	43,2%

IECAS: Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina. ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina II.

5.1.4. Estadio Clínico

La **Tabla 3** refleja la distribución del estadio clínico de los pacientes al ingreso según las clasificaciones de Fontaine y de Rutherford.

El número de pacientes con úlceras o gangrena fue levemente superior al número de pacientes con dolor de reposo, destacando un 36,4% de pacientes con pérdida tisular mayor (categoría 6 de Rutherford)

Tabla 3: Análisis descriptivo del estadio clínico de los pacientes

<i>Estadio Clínico</i>	<i>Frecuencia</i>
Clasificación de Fontaine	
III	45,5%
IV	54,5%
Clasificación de Rutherford	
4	45,5%
5	18,2%
6	36,4%

5.1.5. Características sobre intervención quirúrgica

Dentro de los posibles tipos de cirugía de revascularización de las extremidades inferiores, el 50% de los pacientes se sometió a una cirugía abierta y el 68,2% a una revascularización endovascular, utilizando en el 18,2% de los casos una cirugía híbrida (asociación de cirugía abierta y endovascular). La distribución por técnicas se refleja en la **Tabla 4**.

El tiempo medio de hospitalización fue de $25,15 \pm 17,74$ días (rango 9 – 95 días)

Tabla 4: Análisis descriptivo del tipo de cirugía de revascularización empleada

<i>Tipo de cirugía</i>	<i>Frecuencia</i>
Cirugía abierta	50%
Bypass aorto/ilio-femoral	6,8%
TEA femoral / profundoplastia	18,2%
Bypass femoropoplíteo con prótesis	13,6%
Bypass femoropoplíteo con vena	11,4%
Cirugía endovascular	68,2%
ATP/Stent iliaco	15,9%
ATP/Stent femoral	36,4%
ATP/Stent poplíteo	4,5%
ATP/Stent femoropoplíteo	4,5%
ATP/Stent femoropoplíteo-distal	4,5%
ATP distal	2,3%
Cirugía híbrida	18,2%

TEA: Tromboendarterectomía. ATP: angioplastia transluminal percutánea

5.2. Parámetros analíticos

A todos los pacientes se les realizó un estudio analítico en el momento del ingreso y a los 3 meses de la intervención. La **Tabla 5** refleja el valor medio de cada uno de los parámetros estudiados, comparando su variación desde el momento del ingreso hasta los tres meses.

Cabe destacar que todos los marcadores de inflamación o reactantes de fases aguda, en el momento del ingreso (basal), se encuentran muy por encima de los valores normales: PCR 34,86 mg/dl (límite superior 5 mg/dl), VSG 61,35mm (límite superior 20mm), R-IL-2 1673,92 U/ml (límite superior 623 U/ml) e IL-6 22,98 pg/ml (límite superior 5,90 pg/ml). Todos estos parámetros experimentaron un descenso significativo a los 3 meses (a excepción del R-IL-2, que, aunque descendió de forma importante, no alcanzó la significación estadística); sin embargo, a pesar del descenso, estos parámetros continuaron encontrándose por encima del límite superior de la normalidad a los 3 meses (**figuras 25 – 28**).

En cuanto al hemograma, se observó que la hemoglobina se encontraba en el límite bajo de la normalidad (12,26 gr/dl) y el hematocrito levemente por debajo de los valores normales (36,76%, límite inferior 38%). Ambos parámetros experimentaron una mejoría significativa a los 3 meses hasta valores dentro de la normalidad. Leucocitos, neutrófilos y plaquetas se encontraron dentro de la normalidad sin experimentar variaciones significativas.

En los parámetros renales se observó un aumento de la urea a los tres meses que alcanzó valores levemente por encima de lo normal, sin embargo, tanto la creatinina como el filtrado glomerular permanecieron dentro de la normalidad sin variaciones significativas. Lo mismo ocurrió con las transaminasas, la CPK y la fosfatasa alcalina.

Tabla 5: Variación de los parámetros analíticos desde el ingreso a los 3 meses de la intervención de revascularización

Parámetro analítico	Basal (media ± DS)	3 meses (media ± DS)	Variación	
			Diferencia media	p-valor
PCR (mg/l)	34,86 ± 31,83	21,14 ± 37,83	-13,72 ± 38,75	0,041
VSG (mm)	61,35 ± 41,29	37,68 ± 32,41	-23,68 ± 31,24	<0,001
R-IL-2 (U/ml)	1644,26 ± 2920,94	966,61 ± 526,66	-677,65 ± 2712,64	0,174
IL-6 (pg/ml)	22,02 ± 18,98	8,31 ± 10,50	-13,71 ± 19,60	<0,001
Hb (gr/dl)	12,26 ± 2,28	13,02 ± 2,21	0,77 ± 1,79	0,011
Hto (%)	36,76 ± 6,37	39,50 ± 7,02	2,74 ± 6,83	0,017
Leucocitos (x10³/μl)	8,74 ± 2,17	9,00 ± 2,53	0,26 ± 2,67	0,551
Neutrófilos (%)	68,19 ± 9,98	66,23 ± 9,79	-1,97 ± 8,73	0,167
Plaquetas (x10³/μl)	283,85 ± 298,57	293,95 ± 290,79	10,10 ± 415,63	0,880
Urea (mg/dl)	49,53 ± 29,55	58,85 ± 29,64	9,32 ± 25,49	0,028
Creatinina (mg/dl)	1,21 ± 1,00	1,15 ± 0,73	-0,06 ± 0,47	0,412
FG	74,79 ± 30,44	78,68 ± 33,38	3,90 ± 29,05	0,407
GPT (U/l)	17,41 ± 9,13	20,83 ± 12,53	3,42 ± 12,08	0,108
GOT (U/l)	17,14 ± 5,63	18,52 ± 6,17	1,37 ± 7,03	0,255
GGT (U/l)	77,20 ± 102,90	56,80 ± 64,35	-20,40 ± 95,07	0,213
FA (U/l)	90,61 ± 81,73	104,33 ± 124,90	13,72 ± 81,29	0,318
CPK (U/l)	138,44 ± 224,62	65,00 ± 42,52	-73,44 ± 218,20	0,105
Colesterol (mg/dl)	151,89 ± 35,33	159 ± 38,01	7,11 ± 35,21	0,221
HDL (mg/dl)	34,14 ± 12,79	45,11 ± 15,13	10,97 ± 12,56	<0,001
LDL (mg/dl)	91,78 ± 27,62	87,14 ± 34,99	-4,63 ± 34,37	0,423
Índice Riesgo Col.	4,82 ± 1,55	3,86 ± 1,29	-0,96 ± 1,12	<0,001
Cociente LDL/HDL	2,82 ± 1,12	2,27 ± 1,06	-0,56 ± 1,02	0,004

Índice Riesgo Col.: Índice de Riesgo Colesterol Total/Colesterol HDL

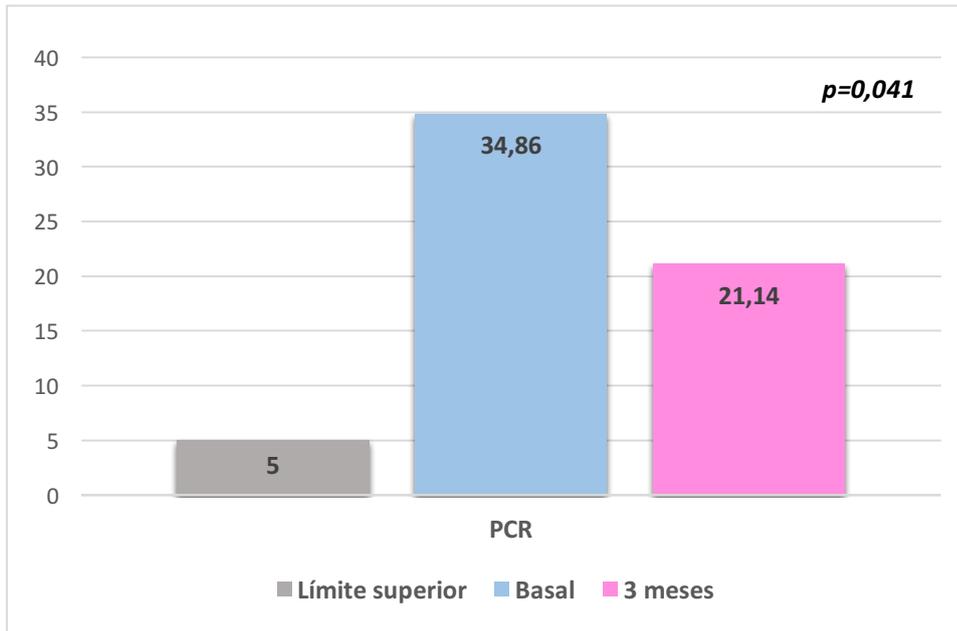


Figura 25: Evolución de la PCR desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad

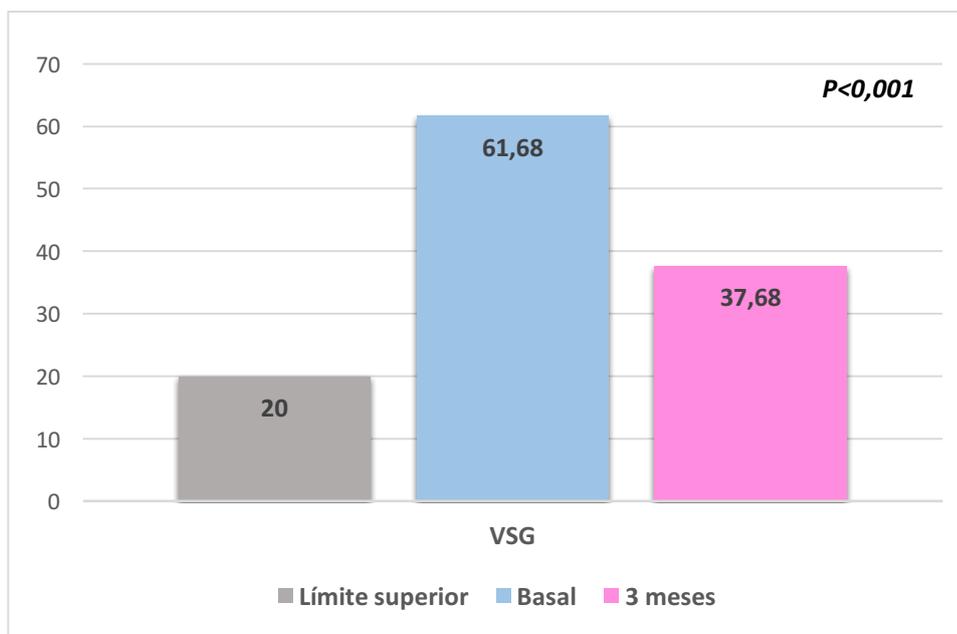


Figura 26: Evolución de la VSG desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad

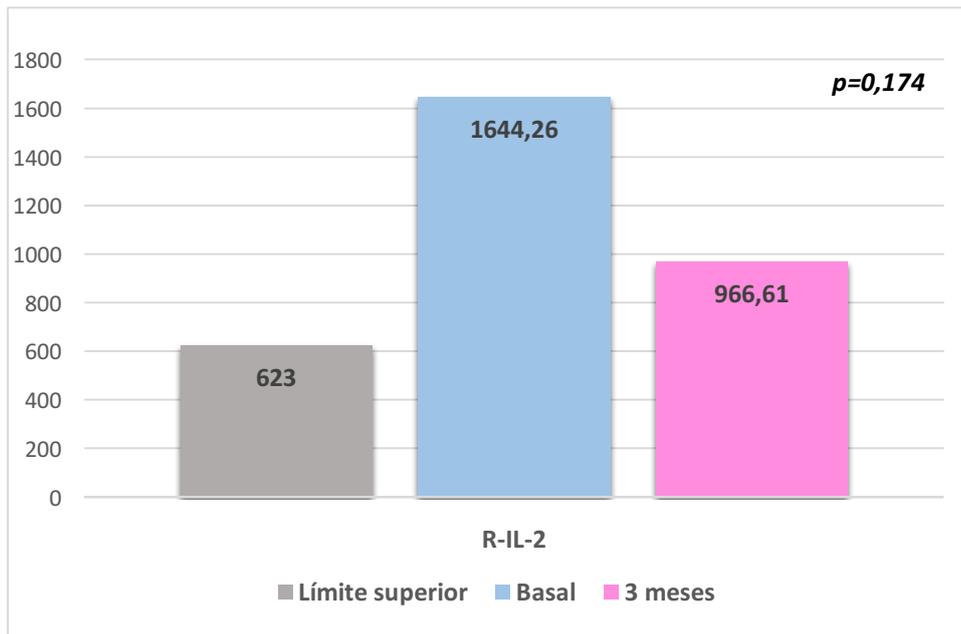


Figura 27: Evolución de R-IL-2 desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad

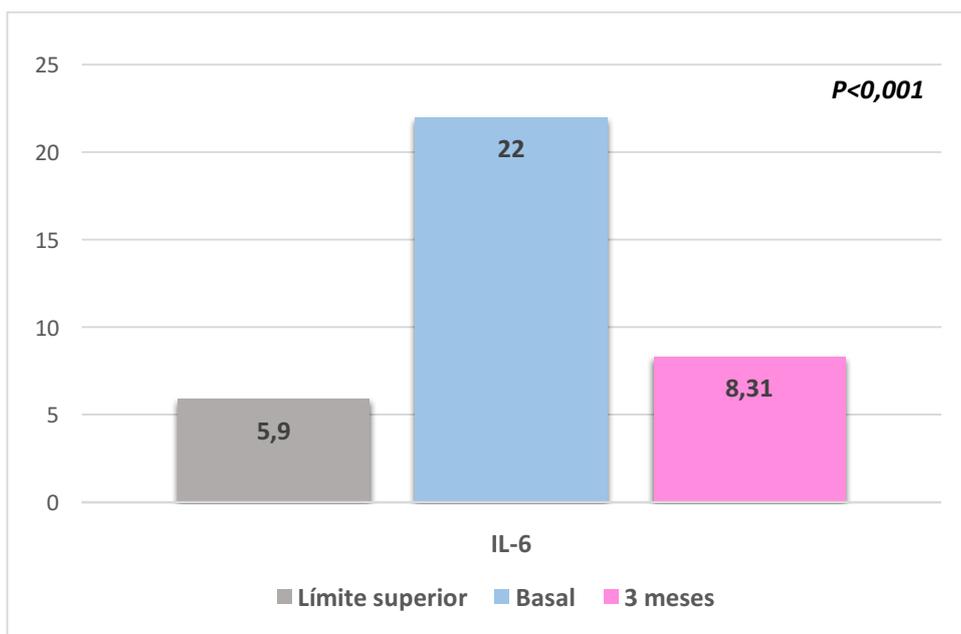


Figura 28: Evolución de IL-6 desde el ingreso (basal) a los 3 meses y comparación con el límite superior de la normalidad

Por último, dentro del perfil lipídico, tanto el colesterol total como los niveles de LDL se encontraban dentro de la normalidad, con un leve descenso de este último a los tres meses de manera no significativa. Sin embargo, sí que se puede destacar que los pacientes presentaban niveles de HDL por debajo de lo normal a nivel basal (34,14 mg/dl, límite inferior 40 mg/dl) y experimentaron un aumento significativo a los tres meses hasta alcanzar valores dentro de la normalidad (45,11 mg/dl). Esta mejoría de los niveles de HDL se tradujo en un descenso significativo tanto del Índice de Riesgo (4,82 a 3,86) como del Cociente LDL/HDL (2,82 a 2,27).

5.3. Velocidad de la onda de pulso

En la **Tabla 6** están reflejados los valores medios de la velocidad de la onda de pulso en el momento basal y a los tres meses de la intervención. Así mismo, como en el caso de los parámetros analíticos, se realizó un análisis de la variación que experimentó este parámetro en el tiempo y su significación estadística.

Tabla 6: Variación de la VOP desde el ingreso a los 3 meses de la intervención de revascularización

	<i>Basal</i>	<i>3 meses</i>	<i>Variación</i>	
			<i>Diferencia media</i>	<i>p-valor</i>
VOP (m/s)	11,70 ± 6,00	12,80 ± 6,60	1,10 ± 7,40	0,372

La velocidad de la onda de pulso presentó valores elevados tanto a nivel basal como a los tres meses permaneciendo constante a lo largo del tiempo sin variación significativa.

5.4. Índice Tobillo-Brazo

La exploración hemodinámica del Índice Tobillo-Brazo (ITB) se realizó en el momento del ingreso previo a la cirugía (ITB pre), tras la cirugía (ITB post) y a los tres meses de la intervención (ITB 3 meses). La **Tabla 7** refleja los valores del ITB en los tres momentos explorados. La **Tabla 8** refleja la comparación de las medias del ITB en los tres momentos, valorando la significación de su variación.

Tabla 7: Valor medio del ITB previa intervención, postintervención y a los 3 meses

	<i>Media</i>	<i>IC 95%</i>	
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
ITB pre	0,29	0,22	0,35
ITB post	0,77	0,69	0,85
ITB 3 meses	0,68	0,59	0,76

Tabla 8: Análisis de la variación del ITB a lo largo del tiempo

<i>ITB comparados</i>	<i>Diferencia de medias</i>	<i>IC 95%</i>		<i>p-valor</i>
		<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>	
ITB pre – ITB post	0,48	0,56	0,40	<0,001
ITB pre – ITB 3 meses	0,39	0,48	0,29	<0,001
ITB post – ITB 3 meses	0,09	0,02	0,16	0,014

El Índice Tobillo-Brazo preoperatorio presentó valores muy bajos con una media de 0,29. Tras la revascularización se observó un aumento significativo del ITB, alcanzando una media de 0,77 con un posterior descenso a los 3 meses hasta 0,68. La **Figura 29** representa gráficamente esta variación del ITB a lo largo del tiempo.

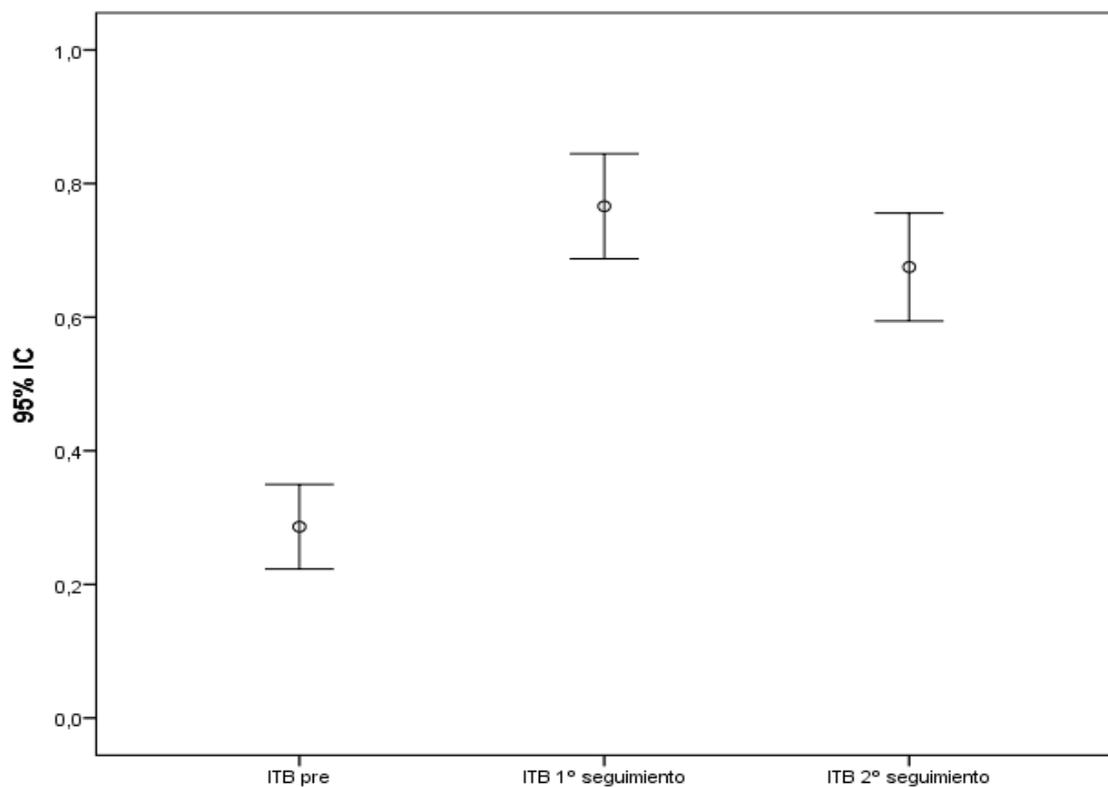


Figura 29: Evolución del ITB a lo largo del tiempo

5.5. Evolución clínica de los pacientes

A continuación, se expone la evolución clínica de los pacientes. La **Tabla 9** recoge la incidencia de complicaciones menores y mayores, amputación, reintervención y mortalidad en el perioperatorio y a los 3 meses.

Tabla 9: Evolución clínica de los pacientes tras la intervención quirúrgica

	Basal [n (%)]	3 meses [n (%)]
Complicaciones menores	12 (27,2%)	12 (27,3%)
Infección orina	2 (4,5%)	0 (0%)
Cicatrización	10 (22,7%)	12 (27,3%)
Complicaciones mayores	17 (38,6%)	5 (11,4%)
C. Isquémica	1 (2,3%)	1 (2,3%)
I. Cardíaca	3 (6,8%)	0 (0%)
I. Renal	9 (20,5%)	3 (6,8%)
I. Respiratoria	2 (4,5%)	0 (0%)
Neumonía	1 (2,3%)	0 (0%)
Sepsis	1 (2,3%)	1 (2,3%)
Amputación menor	17 (38,6%)	10 (22,7%)
Amputación mayor	0 (0%)	3 (6,8%)
Reintervención	2 (4,5%)	4 (9,1%)
Endovascular	2 (4,5%)	1 (2,3%)
Abierta	0 (0%)	3 (6,8%)
Empeoramiento Clínico	5 (11,4%)	19 (43,2%)
Rutherford 3	0 (0%)	5 (11,4%)
Rutherford 4	4 (9,1%)	4 (9,1%)
Rutherford 5	1 (2,3%)	7 (15,4%)
Rutherford 6	0 (0%)	3 (6,8%)
Mortalidad	1 (2,3%)	4 (9,1%)

La tasa de complicaciones menores fue de 27,2% durante el ingreso y de 27,3% a los tres meses, con un predominio en ambos casos a problemas de cicatrización de la herida quirúrgica.

La tasa de complicaciones mayores perioperatorias fue del 38,6% y del 11,4% a los tres meses, siendo la insuficiencia renal la complicación principal seguida de la patología cardíaca.

La necesidad de amputación menor en el ingreso fue del 38,6% de los casos. A los tres meses, un 22,7% de los pacientes precisó una nueva amputación menor. Es preciso explicar que hasta en cinco pacientes (11,4%) se realizó más de una amputación menor de la misma extremidad.

No se produjo ninguna amputación mayor durante el ingreso. Sin embargo, a los tres meses de la intervención de revascularización, tres pacientes habían perdido la extremidad (6,8%)

En el mismo ingreso, dos pacientes precisaron una reintervención de revascularización. A los tres meses, fueron cuatro los pacientes que habían necesitado una nueva cirugía de revascularización. Del total de seis pacientes reintervenidos, cinco habían recibido inicialmente tratamiento endovascular y uno cirugía abierta.

En cuanto a la técnica de revascularización empleada, en los dos casos que se reintervinieron durante el mismo ingreso se utilizó una técnica endovascular, mientras que en los que se reintervinieron posteriormente el predominio fue de cirugía abierta (bypass). Cabe especificar que ninguno de los pacientes precisó más de una reintervención de revascularización en el periodo de seguimiento.

La tasa de empeoramiento clínico durante el ingreso fue del 11,4%, cinco pacientes, todos ellos entrando de nuevo en isquemia crítica, de los cuales dos precisaron reintervención de revascularización y tres amputación menor.

A los tres meses la tasa de empeoramiento clínico fue del 43,2%, diecinueve pacientes. De estos, cinco correspondían a un estadio de Rutherford 3 (claudicantes) a los que no se les realizó ninguna intervención, los otros catorce

pacientes volvieron a entrar en isquemia crítica. De estos últimos, tres corresponden a los pacientes que perdieron la extremidad, cuatro fueron sometidos a una reintervención, y diez precisaron una amputación menor (tres de ellas concomitantes a la reintervención de revascularización).

La mortalidad perioperatoria fue de 2,3% y 9,1% a los tres meses (total de 11,4%, cinco pacientes, en el seguimiento).

5.6. Relación entre marcadores y evolución clínica

Con el objetivo de encontrar parámetros que pudieran ser predictores de la evolución clínica de los pacientes tras la revascularización, se realizó un análisis de la relación entre los parámetros clínicos, analíticos y ecográficos basales y la evolución en términos de complicaciones, empeoramiento clínico, amputación mayor, mortalidad, reintervención y una variable combinada que llamamos *Evento adverso* (empeoramiento, reintervención, amputación mayor y mortalidad). La incidencia de **evento adverso** fue de **51,2%** en la muestra en general.

A continuación, se expone por apartados dicho análisis que incluye una tabla de contingencia y un análisis de regresión de cox univariante y multivariante.

En las tablas de contingencia aparecen las variables cualitativas y cuantitativas que se han comparado. La mayoría de las variables cuantitativas se han categorizado según los límites de normalidad del laboratorio, a excepción de los marcadores inflamatorios (PCR, VSG, IL-6 y R-IL-2) y la VOP, ya que además de demostrar una asociación de estos parámetros se pretende determinar un punto de corte de mayor riesgo. Para cada uno de estos parámetros cuantitativos se realizó, en primer lugar, una comparación de sus medianas mediante test no paramétricos. Para los parámetros que presentaron diferencias significativas se realizó una curva ROC a partir de la cual se determinó el mejor punto de corte (mejor combinación de sensibilidad y especificidad) y se utilizó dicho valor para categorizar la variable en el análisis de regresión. De forma práctica, se ha elegido un mismo valor para cada variable que presentase buena asociación de sensibilidad y especificidad en todas las curvas realizadas.

En los análisis de regresión sólo se muestran las variables que obtuvieron significación estadística con su Odds Ratio (OR) correspondiente.

En ninguno de los análisis se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de cirugía o el antecedente de cirugía previa, por lo que no han sido incluidos en las tablas.

5.6.1. Complicaciones mayores perioperatorias

Tabla 10: Comparación de las variables cualitativas para las complicaciones mayores perioperatorias.

Variables cualitativas	Complicación mayor perioperatoria		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	40%	61,5%	0,193
Varón	80%	84,6%	1
Tabaquismo	70%	61,5%	0,726
Insuficiencia renal	10%	61,5%	0,001
Diabetes mellitus	46,7%	76,9%	0,67
Dislipemia	53,3%	69,2%	0,332
Cardiopatía isquémica	33,3%	23,1%	0,720
ITB pre <0,4	60,9%	55,6%	1
Calcinosis	24,1%	30,8%	0,713
Tiempo hospital >14 d	66,7%	91,7%	0,133
Hb <10 gr/dl	16,7%	30,8%	0,417
Hto <30%	16,7%	23,1%	0,681
Leucocitos >10x10³/μl	10%	46,2%	0,014
Neutrófilos >76%	10%	46,2%	0,014
Plaquetas <150x10³/μl	6,7%	0%	1
Creatinina >1,4mg/dl	6%	69,2%	<0,001
FG <60	20%	84,6%	<0,001
CPK >170 U/l	8,3%	0%	1
Colesterol >220 mg/dl	3,4%	0%	1
HDL <40 mg/dl	77,8%	72,7%	1
LDL >150 mg/dl	3,7%	0%	1
Índice Riesgo Col. >5	25,9%	27,3%	1
Cociente LDL/HDL >3,5	23,1%	18,2%	1

Tabla 11: Comparación de las variables cuantitativas para las complicaciones mayores perioperatorias.

Variables cuantitativas	Complicación mayor perioperatoria		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	21 (30)	43 (45)	0,012
VSG (mm)	65,4 (91)	89 (50)	0,295
R-IL-2 (U/ml)	835 (659)	1594 (2929)	0,016
IL-6 (pg/ml)	15,2 (21,5)	23,4 (21,7)	0,078
VOP (m/s)	9,9 (5,6)	13,6 (5,9)	0,028

AIQ: amplitud intercuartílica

Los pacientes que desarrollaron complicaciones mayores perioperatorias se caracterizaron por tener una peor función renal de forma basal, con una mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica conocida (61,5% vs 10%, $p=0,001$), de valores de creatinina por encima de 1,4 mg/dl (69,2% vs 6%, $p<0,001$) y de FG inferior a 60 ml/min/1,73m² (84,6% vs 20%, $p<0,001$).

Del mismo modo, también presentaron una mayor prevalencia de leucocitosis (46,2% vs 10%, $p=0,014$) y neutrofilia (46,2% vs 10%, $p=0,014$) en la analítica del ingreso.

Dentro de los parámetros inflamatorios estudiados, todos los pacientes con complicaciones mayores perioperatorias presentaban cifras más elevadas que los pacientes sin complicaciones, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR (43 mg/dl vs 21 mg/dl, $p=0,012$) y R-IL-2 (1594 U/ml vs 835 U/ml, $p=0,016$).

En cuanto a la velocidad de la onda de pulso, los pacientes con complicaciones presentaron mayor VOP (13,6 m/s vs 9,9 m/s, $p=0,028$).

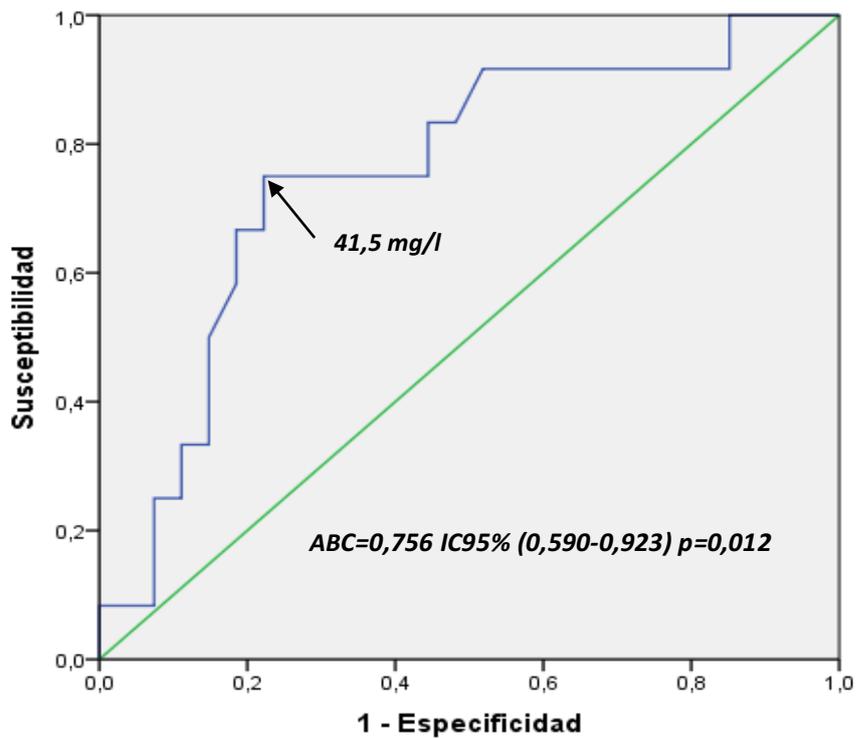


Figura 30: Curva ROC para PCR y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

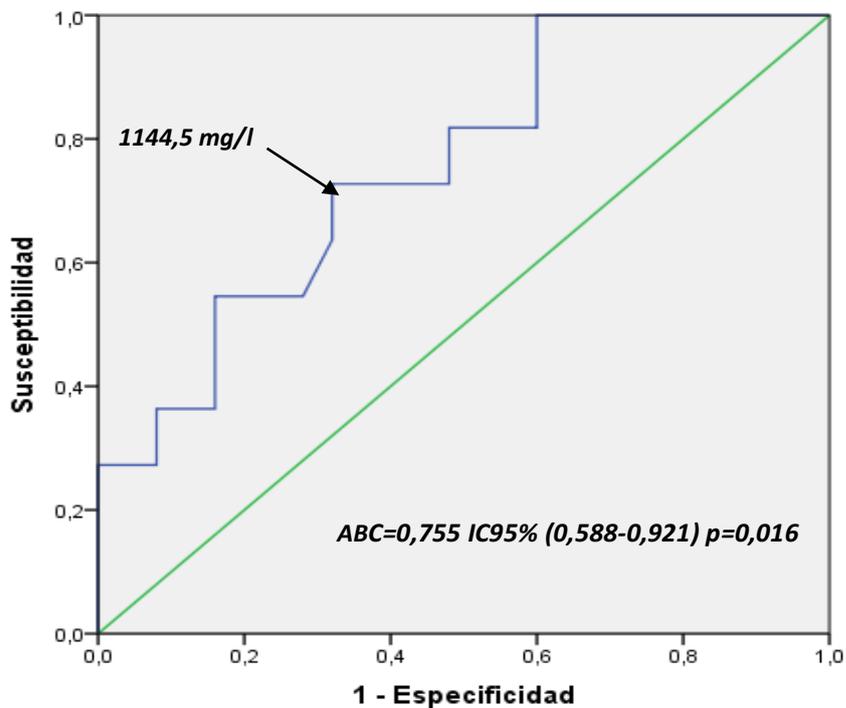


Figura 31: Curva ROC para R-IL-2 y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

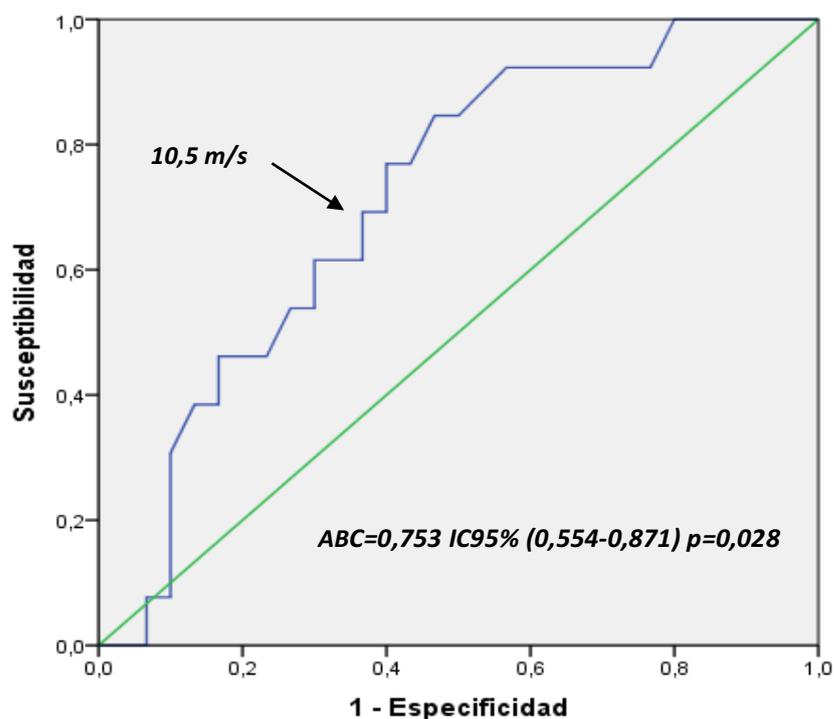


Figura 32: Curva ROC para VOP y complicaciones mayores perioperatorias. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

Las figuras 30 – 32 representan las Curvas ROC para las variables cuantitativas con diferencias significativas. Los puntos de corte seleccionados según su combinación de sensibilidad y especificidad fueron PCR >41,5 mg/l, R-IL2 >1144,5 U/l y VOP >10,5 m/s con áreas bajo la curva de 0,756, 0,755 y 0,753 respectivamente. Todos estos parámetros resultaron ser significativos en el análisis de regresión univariante junto con los parámetros de función renal, leucocitosis y neutrofilia (tabla 12).

El análisis de regresión multivariante (tabla 13) se realizó incluyendo los marcadores inflamatorios (PCR y R-IL-2), la VOP y el FG como posible factor de confusión. La PCR >41,5mg/l aparece como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones mayores perioperatorias. Aunque el FG <60 continúa demostrando asociación significativa, el intervalo de confianza de la odds ratio es tan grande que ofrece poca información.

Tabla 12: Regresión de Cox univariante para complicaciones perioperatorias

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
PCR >41,5 mg/l	3,25	2,14	5,53	0,004
R-IL-2 >1144,51 U/ml	2,67	1,18	7,25	0,030
VOP >10,5 m/s	4,00	1,13	9,02	0,033
Leucocitos >10x10³/μl	4,69	1,54	8,46	0,013
Neutrófilos >76%	4,69	1,53	8,46	0,013
Creatinina >1,4mg/dl	3,25	2,9	20	<0,001
FG <60	2,27	1,81	12,88	0,001

Tabla 13: Regresión de Cox multivariante para complicaciones perioperatorias

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
PCR >41,5 mg/dl	3,64	1,72	5,69	0,018
R-IL-2 >1144,51 U/ml	2	0,17	22,95	0,578
VOP >10,5 m/s	1,9	0,16	21,45	0,603
FG <60	6,66	1,23	24,55	0,033

5.6.2. Complicaciones mayores a los 3 meses

Tabla 14: Comparación de las variables cualitativas para las complicaciones mayores a los 3 meses.

Variables cualitativas	Complicación mayor a los 3 meses		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	42,5%	75%	0,316
Varón	82,5%	75%	0,566
Tabaquismo	67,5%	75%	1
Insuficiencia renal	25%	25%	1
Diabetes mellitus	55%	75%	0,622
Dislipemia	57,5%	75%	0,638
Cardiopatía isquémica	30%	25%	1
ITB pre <0,4	56,7%	100%	0,261
Calcinosis	25,6%	25%	1
Tiempo hospital >14 d	74,4%	75%	1
Hb <10 gr/dl	22,5%	0%	0,566
Hto <30%	20%	0%	1
Leucocitos >10x10³/μl	22,5%	0%	0,566
Neutrófilos >76%	20%	25%	1
Plaquetas <540x10³/μl	5%	0%	1
Creatinina >1,4mg/dl	25%	25%	1
FG <60	40%	25%	1
CPK >170 U/l	6,3%	50%	0,171
Colesterol >220 mg/dl	0%	25%	0,093
HDL <40 mg/dl	77,1%	75%	1
LDL >150 mg/dl	0%	25%	0,103
Índice Riesgo Col. >5	28,6%	25%	1
Cociente LDL/HDL >3,5	23,5%	25%	1

Tabla 15: Comparación de las variables cuantitativas para las complicaciones mayores a los 3 meses.

Variables cuantitativas	Complicación mayor a los 3 meses		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	25,5 (46)	26,5 (21)	0,752
VSG (mm)	68,5 (85)	84 (32,5)	0,757
R-IL-2 (U/ml)	1102 (911)	705 (354)	0,87
IL-6 (pg/ml)	18 (21,4)	26,05 (18,35)	0,601
VOP (m/s)	10,5 (6,4)	12,3 (7,4)	0,806

AIQ: Amplitud intercuartílica.

Como muestran las **tablas 14 y 15** no encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados entre los pacientes que presentaron complicaciones mayores a los 3 meses y los que no las presentaron.

5.6.3. Empeoramiento clínico

Tabla 16: Comparación de las variables cualitativas para el empeoramiento clínico.

Variables cualitativas	Empeoramiento clínico		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	40,9%	47,6%	0,763
Varón	81,8%	85,7%	1
Tabaquismo	72,7%	66,7%	0,747
Insuficiencia renal	18,2%	28,6%	0,488
Diabetes mellitus	45,5%	66,7%	0,223
Dislipemia	50%	71,4%	0,185
Cardiopatía isquémica	40,9%	19%	0,215
ITB pre <0,4	60%	61,5%	1
Calcinosis	9,5%	38,1%	0.033
Tiempo hospital >14 d	68,2%	80%	0,491
Hb <10 gr/dl	13,6%	23,8%	0,457
Hto <30%	9,1%	23,8%	0,240
Leucocitos >10x10 ³ /μl	18,2%	23,6%	0,721
Neutrófilos >76%	13,6%	28,6%	0,281
Plaquetas <150x10 ³ /μl	4,5%	4,8%	1
Creatinina >1,4mg/dl	13,6%	33,3%	0,162
FG <60	31,8%	42,9%	0,537
CPK >170 U/l	6,3%	11,8%	1
Colesterol >220 mg/dl	4,5%	0%	1
HDL <40 mg/dl	75%	78%	1
LDL >150 mg/dl	5%	0%	1
Índice Riesgo Col. >5	25%	31,5%	0,731
Cociente LDL/HDL >3,5	21,1%	26,3%	1

Tabla 17: Comparación de las variables cuantitativas para el empeoramiento clínico.

Variables cuantitativas	Empeoramiento clínico		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	23 (39)	33 (40)	0,390
VSG (mm)	54 (82)	87 (71)	0,279
R-IL-2 (U/ml)	811 (625)	1250 (2260)	0,011
IL-6 (pg/ml)	18 (22)	23,4 (24)	0,222
VOP (m/s)	9,8 (5,9)	11 (6,7)	0,049

AIQ: Amplitud intercuartílica.

En el análisis comparativo entre los pacientes que presentaron empeoramiento clínico de su enfermedad arterial periférica en algún momento del seguimiento, encontramos diferencias significativas en la prevalencia de calcinosis, la cual fue cuatro veces superior en los pacientes con empeoramiento clínico (38,1% vs 9,5%, $p=0,033$).

En cuanto a los marcadores inflamatorios y ecográficos, los pacientes con empeoramiento clínico presentaron valores basales de R-IL-2 más elevados (1250 U/ml vs 811 U/ml, $p=0,011$) y mayor VOP (11 m/s vs 9,8 m/s, $p=0,049$).

Las **figuras 33 y 34** muestran las curvas ROC para estos dos parámetros con los puntos de corte elegidos: R-IL-2 >878,5 U/ml y VOP >10,5 m/s. El área bajo la curva fue mayor para el R-IL-2 (0,752) que para la VOP (0,674).

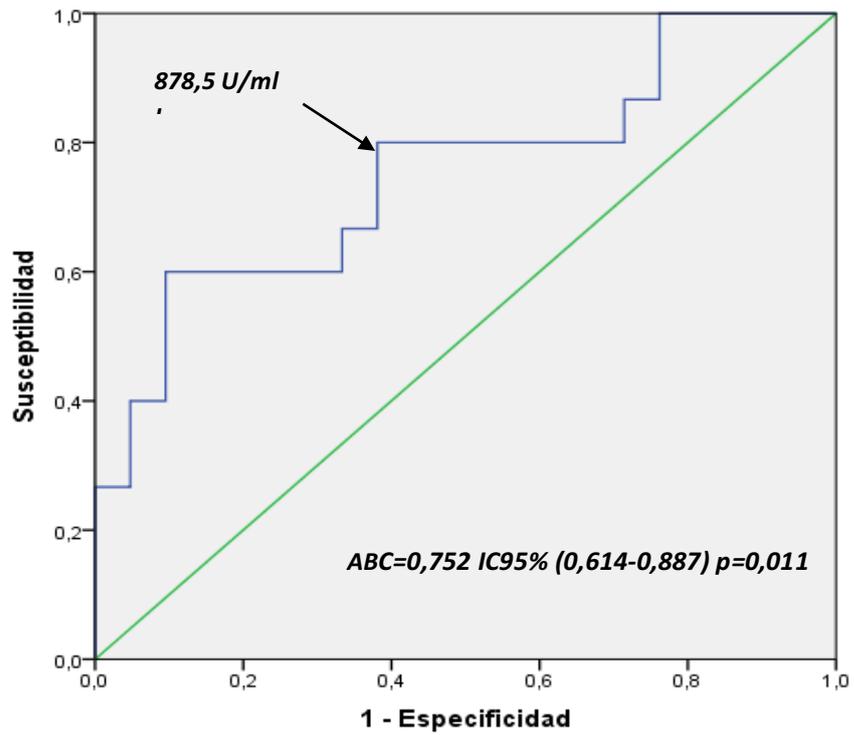


Figura 33: Curva ROC para R-IL-2 y empeoramiento clínico. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

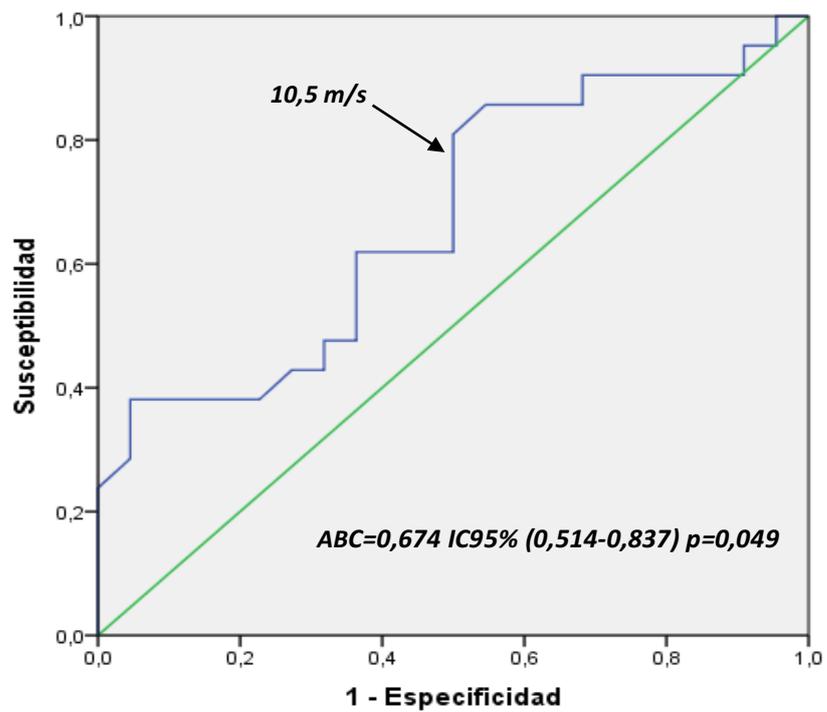


Figura 34: Curva ROC para VOP y empeoramiento clínico. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

Tabla 18: Regresión de Cox univariante para empeoramiento clínico

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
R-IL-2 >878,5 U/ml	3,47	1,05	6,24	0,027
VOP >10,5 m/s	2,25	1,07	8,77	0,039
Calcinosis	2,88	1,06	33,3	0,042

Tabla 19: Regresión de Cox multivariante para empeoramiento clínico

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
R-IL-2 >878,5 U/ml	3,9	1,17	8,46	0,029
VOP >10,5 m/s	1,65	0,32	8,52	0,461
Calcinosis	4,34	0,67	28,19	0,098

En el análisis de regresión univariante (**tabla 18**) tanto calcinosis, como R-IL-2 y VOP con el punto de corte elegido, obtuvieron una asociación significativa con el empeoramiento clínico de la extremidad. Sin embargo, en el análisis de regresión multivariante (**tabla 19**) sólo presentar valores de R-IL-2 superiores a 878,5 U/ml apareció como factor de riesgo independiente para el empeoramiento clínico de la extremidad.

5.6.4. Amputación mayor

Tabla 20: Comparación de las variables cualitativas para la amputación mayor.

Variables cualitativas	Amputación mayor		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	37,2%	66,7%	0,550
Varón	85,7%	33,3%	0,81
Tabaquismo	71,4%	33,3%	0,229
Insuficiencia renal	20%	0%	1
Diabetes mellitus	57,3%	33,3%	0,577
Dislipemia	62,9%	66,7%	1
Cardiopatía isquémica	34,3%	33,3%	1
ITB pre <0,4	60,7%	50%	1
Calcinosis	20,6%	33,3%	0,530
Tiempo hospital >14 d	68,6%	100%	0,542
Hb <10 gr/dl	17,1%	0%	1
Hto <30%	17,1%	0%	1
Leucocitos >10x10³/μl	20%	33,3%	0,519
Neutrófilos >76%	22,9%	0%	1
Plaquetas <150x10³/μl	2,9%	33,3%	0,154
Creatinina >1,4mg/dl	20%	0%	1
FG <60	37,1%	0%	0,538
CPK >170 U/l	10,7%	0%	1
Colesterol >220 mg/dl	2,9%	0%	1
HDL <40 mg/dl	81,3%	33,3%	0,124
LDL >150 mg/dl	3,1%	0%	1
Índice Riesgo Col. >5	31,3%	33%	1
Cociente LDL/HDL >3,5	25,8%	33,3%	1

Tabla 21: Comparación de las variables cuantitativas para la amputación mayor.

Variables cuantitativas	Amputación mayor		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	23,0 (39)	22,5 (21)	0,749
VSG (mm)	73,5 (78)	48,5 (49)	0,558
R-IL-2 (U/ml)	851,5 /659)	1937 (0)	0,219
IL-6 (pg/ml)	19,8 (24,8)	13,7 (0)	0,787
VOP (m/s)	10 (5,9)	10,8 (6,2)	0,417

AIQ: Amplitud intercuartílica.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables analizadas y la amputación mayor a los 3 meses de la intervención. Hay que tener en cuenta que el análisis se realiza sólo sobre tres pacientes que perdieron la extremidad en este tiempo.

5.6.5. Mortalidad

Tabla 22: Comparación de las variables cualitativas para la mortalidad.

Variables cualitativas	Mortalidad		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	37,8%	100%	0,014
Varón	81,1%	100%	0,599
Tabaquismo	70,3%	60%	0,637
Insuficiencia renal	18,9%	60%	0,078
Diabetes mellitus	54,1%	80%	0,371
Dislipemia	64,9%	20%	0,140
Cardiopatía isquémica	32,4%	20%	1
ITB pre <0,4	62,1%	33,3%	0,552
Calcinosis	22,2%	40%	0,589
Tiempo hospital >14 d	70,3%	100%	0,559
Hb <10 gr/dl	16,2%	40%	0,237
Hto <30%	16,2%	20%	1
Leucocitos >10x10³/μl	21,6%	20%	1
Neutrófilos >76%	21,6%	20%	1
Plaquetas <150x10³/μl	5,4%	0%	1
Creatinina >1,4mg/dl	18,9%	60%	0,078
FG <60	32,4%	80%	0,061
CPK >170 U/l	10,3%	0%	1
Colesterol >220 mg/dl	2,8%	0%	1
HDL <40 mg/dl	76,5%	75%	1
LDL >150 mg/dl	2,9%	0%	1
Índice Riesgo Col. >5	32,4%	0%	0,303
Cociente LDL/HDL >3,5	26,5%	0%	0,562

Tabla 23: Comparación de las variables cuantitativas para la mortalidad.

<i>Variables cuantitativas</i>	<i>Mortalidad</i>		<i>p-valor</i>
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	24 (39)	53 (74)	0,128
VSG (mm)	70 (75)	86,5 (20,5)	0,392
R-IL-2 (U/ml)	868 (677)	2089 (2008,5)	0,108
IL-6 (pg/ml)	19,8(24,8)	24 (16,8)	0,303
VOP (m/s)	10,4 (5,3)	13,8 (2,9)	0,151

AIQ: Amplitud intercuartílica.

En la comparación de los pacientes fallecidos (5 pacientes) frente a los que sobreviven en el tiempo de seguimiento, sólo encontramos diferencias significativas en la edad >75 años (100% vs 37,8%, $p=0,014$) (**tabla 22**). No encontramos diferencias significativas en los valores basales de los marcadores inflamatorios ni en la velocidad de la onda de pulso (**tabla 23**).

5.6.6. Reintervención

Tabla 24: Comparación de las variables cualitativas para la reintervención.

Variables cualitativas	Reintervención		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	40%	33,3%	1
Varón	84,4%	66,7%	0,302
Tabaquismo	68,8%	66,7%	1
Insuficiencia renal	21,9%	0%	0,569
Diabetes mellitus	53,1%	66,7%	0,672
Dislipemia	62,5%	66,7%	1
Cardiopatía isquémica	40,6%	0%	0,076
ITB pre <0,4	57,7%	75%	0,650
Calcinosis	19,4%	33,3%	0,591
Tiempo hospital >14 d	65,6%	100%	0,154
Hb <10 gr/dl	15,6%	16,7%	1
Hto <30%	15,6%	16,7%	1
Leucocitos >10x10³/μl	21,9%	16,7%	1
Neutrófilos >76%	15,6%	50%	0.094
Plaquetas <150x10³/μl	93,8%	100%	1
Creatinina >1,4mg/dl	18,8%	16,7%	1
FG <60	34,4%	33,3%	1
CPK >170 U/l	10,7%	0%	1
Colesterol >220 mg/dl	0%	0%	1
HDL <40 mg/dl	75,9%	83,3%	1
LDL >150 mg/dl	0%	0%	1
Índice Riesgo Col. >5	31%	16,7%	0,649
Cociente LDL/HDL >3,5	25%	16,7%	1

Tabla 25: Comparación de las variables cuantitativas para la reintervención.

Variables cuantitativas	Reintervención		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	22,00	43,00	0,131
VSG (mm)	59,00	97,00	0,189
R-IL-2 (U/ml)	833,50	1239,00	0,107
IL-6 (pg/ml)	15,10	25,30	0,073
VOP (m/s)	9,90	17,3	0,025

AIQ: Amplitud intercuartílica.

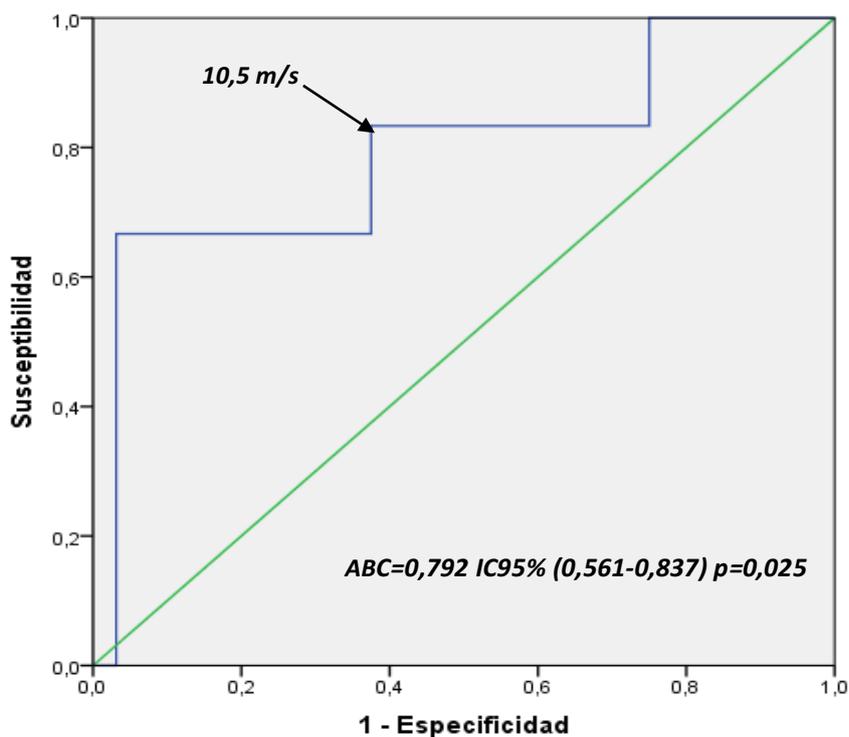


Figura 35: Curva ROC para VOP y reintervención. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

En el análisis comparativo de los pacientes que precisaron reintervención de revascularización en la misma extremidad, no encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables cualitativas estudiadas (**tabla 24**).

En cuanto a los marcadores inflamatorios, todos presentaron valores más elevados en los pacientes con reintervención, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Sí que resultó significativa la diferencia en los valores de VOP basales, siendo casi el doble en los pacientes que precisaron reintervención (17,3 m/s vs 9,9 m/s, $p=0,025$) (**tabla 25**).

El punto de corte elegido para VOP, 10,5 m/s, presentó una buena asociación de sensibilidad y especificidad en la curva ROC, la cual tuvo un área bajo la curva de 0,792 (**figura 35**). El punto de corte demostró asociación significativa en el análisis univariante (**tabla 26**).

Tabla 26: Regresión de Cox univariante para reintervención

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
VOP >10,5 m/s	2,09	1,01	6,65	0,039

En este caso, dado que sólo se obtuvo una variable significativa, realizamos el análisis multivariante ajustado por cirugía inicial endovascular, ya que fue el tipo de técnica predominante en los reintervenidos. Los pacientes con VOP superior a 10,5 m/s presentaban 2,18 veces más probabilidad de ser reintervenidos (**tabla 27**).

Tabla 27: Regresión de Cox multivariante para reintervención

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
VOP >10,5 m/s	2,18	1,21	7,66	0,045
Cirugía endovascular	3,29	0,87	18,25	0,079

5.6.7. Evento adverso

Tabla 28: Comparación de las variables cualitativas para el evento adverso.

Variables cualitativas	Evento adverso		p-valor
	No (%)	Sí (%)	
Edad >75	31,6%	54,8%	0,217
Varón	78,9%	87,5%	0,680
Tabaquismo	73,7%	66,7%	0,743
Insuficiencia renal	15,8%	29,2%	0,470
Diabetes mellitus	36,8%	70,8%	0,034
Dislipemia	57,9%	62,5%	1
Cardiopatía isquémica	42,1%	20,8%	0,185
ITB pre <0,4	66,7%	53,3%	0,493
Calcinosis	5,6%	37,5%	0,026
Tiempo hospital >14 d	63,2%	82,6%	0,180
Hb <10 gr/dl	10,5%	25%	0,270
Hto <30%	10,5%	20,8%	0,437
Leucocitos >10x10 ³ /μl	21,1%	20,8%	1
Neutrófilos >76%	15,8%	25%	0,708
Plaquetas <150x10 ³ /μl	5,3%	4,2%	1
Creatinina >1,4mg/dl	10,5%	33,3%	0,145
FG <60	26,3%	45,8%	0,221
CPK >170 U/l	6,7%	11,1%	1
Colesterol >220 mg/dl	5,3%	0%	0,452
HDL <40 mg/dl	72,2%	81%	0,702
LDL >150 mg/dl	5,6%	0%	0,462
Índice Riesgo Col. >5	27,8%	28,6%	1
Cociente LDL/HDL >3,5	22,2%	25%	1

Tabla 29: Comparación de las variables cuantitativas para el evento adverso.

Variables cuantitativas	Evento adverso		p-valor
	No [mediana (AIQ)]	Sí [mediana (AIQ)]	
PCR (mg/l)	23	33	0,339
VSG (mm)	49	87	0,121
R-IL-2 (U/ml)	811	1250	0,006
IL-6 (pg/ml)	19,1	21,6	0,267
VOP (m/s)	9,2	11,4	0,029

AIQ: Amplitud intercuartílica.

Con el objetivo de valorar el mal pronóstico en general a los 3 meses de la intervención, se evaluó una variable combinada que denominamos *Evento adverso* y que incluye el empeoramiento clínico, la reintervención, la amputación mayor y la mortalidad.

En la comparación de las variables cualitativas, encontramos asociación con diabetes mellitus y calcinosis. Los pacientes que presentaron evento adverso, tenían de forma significativa una mayor prevalencia de diabetes (70,8% vs 36,8%, $p=0,034$) y de calcinosis (37,5% vs 5,6%, $p=0,026$).

En cuanto a los marcadores inflamatorios, los pacientes que presentaron evento adverso tenían niveles más altos de todos los marcadores, siendo de nuevo significativa la diferencia en los niveles de R-IL-2 (1250 U/ml vs 811 U/ml, $p=0,006$).

La velocidad de la onda de pulso fue superior en los pacientes con evento adverso (11,4 m/s vs 9,2 m/s, $p=0,029$).

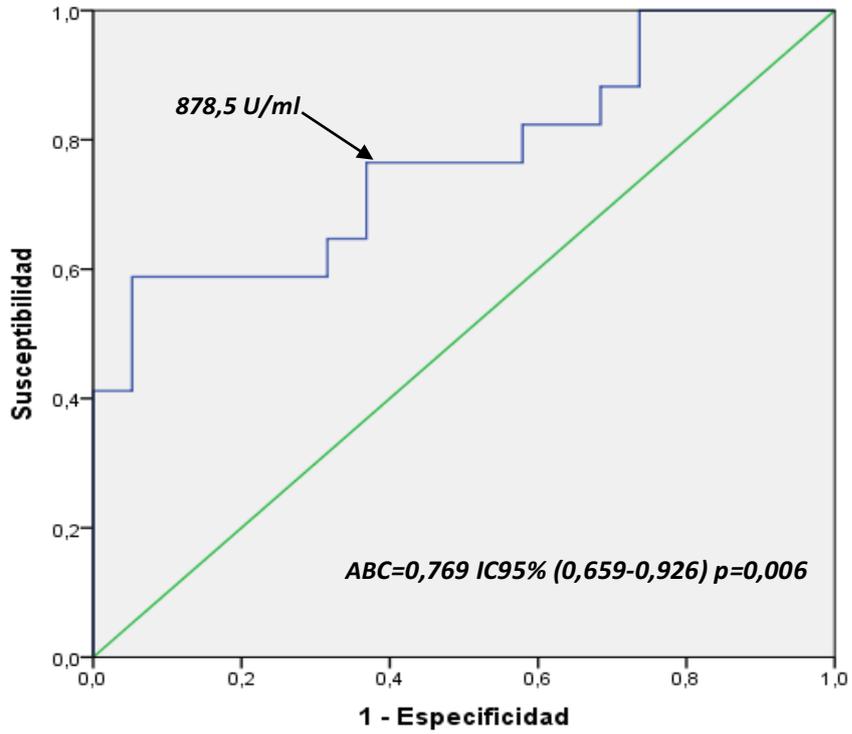


Figura 36: Curva ROC para R-IL-2 y evento adverso. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

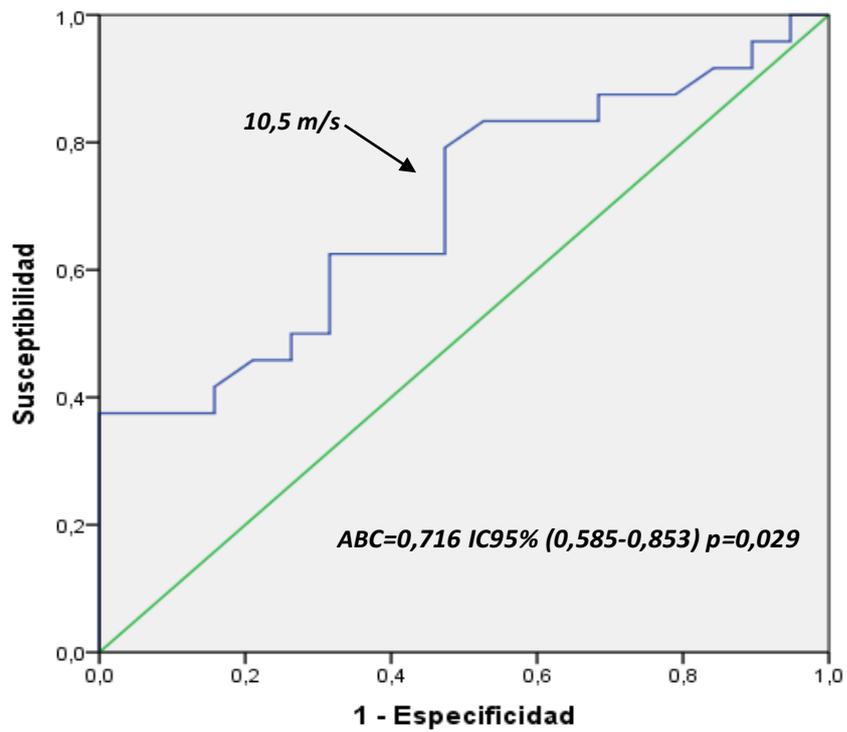


Figura 37: Curva ROC para VOP y evento adverso. Área bajo la curva (ABC) y punto de corte elegido (flecha)

Las **figuras 36 y 37** representan las curvas ROC para el R-IL-2 y la VOP en los pacientes con evento adverso, con un área bajo la curva de 0,769 y 0,716 respectivamente. Los puntos de corte elegidos, R-IL-2 >878,5 U/ml y VOP >10,5 m/s, presentaron una buena combinación de sensibilidad y especificidad.

En el análisis de regresión univariante se observó una asociación positiva y significativa entre la diabetes, la calcinosis, los niveles de R-IL-2 >878,5 U/ml y la VOP >10,5 m/s (**tabla 30**). Estas variables fueron introducidas en el modelo de regresión multivariante, en el que tanto el R-IL-2 como la VOP aparecieron como factores de riesgo para el desarrollo de evento adverso a corto plazo tras cirugía de revascularización (**tabla 31**).

Tabla 30: Regresión de Cox univariante para evento adverso

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
R-IL-2 >878,5U/ml	3,57	1,29	5,94	0,021
VOP >10,5m/s	2,20	1,11	4,27	0,035
Calcinosis	8,20	1,24	20,90	0,037
Diabetes	4,16	1,16	11,49	0,029

Tabla 31: Regresión de Cox multivariante para evento adverso

	OR	IC 95%		p-valor
		Inferior	Superior	
R-IL-2 >878,5U/ml	3,67	1,27	6,55	0,035
VOP >10,5m/s	2,32	1,13	4,85	0,040
Calcinosis	9,47	0,86	30,94	0,066
Diabetes	4,67	0,93	23,32	0,060

5.7. Análisis de supervivencia. Kaplan – Meier.

5.7.1. Supervivencia

En la **figura 38** se representa la curva de supervivencia de la muestra en general en los 3 meses de seguimiento. La supervivencia media de la muestra fue de 86,8 días (IC95% 86,4 – 91,2). La variable que había obtenido una relación significativa con la mortalidad fue la edad mayor de 75 años, así la **figura 38** refleja la diferencia en la supervivencia media de los pacientes mayores y menores de 75 años. Los pacientes mayores de 75 años presentaron una supervivencia media de 82,9 días (IC95% 73,6 – 92,2) frente a los pacientes menores de 75 años que no tuvieron ningún fallecimiento en el seguimiento, $p=0,009$.

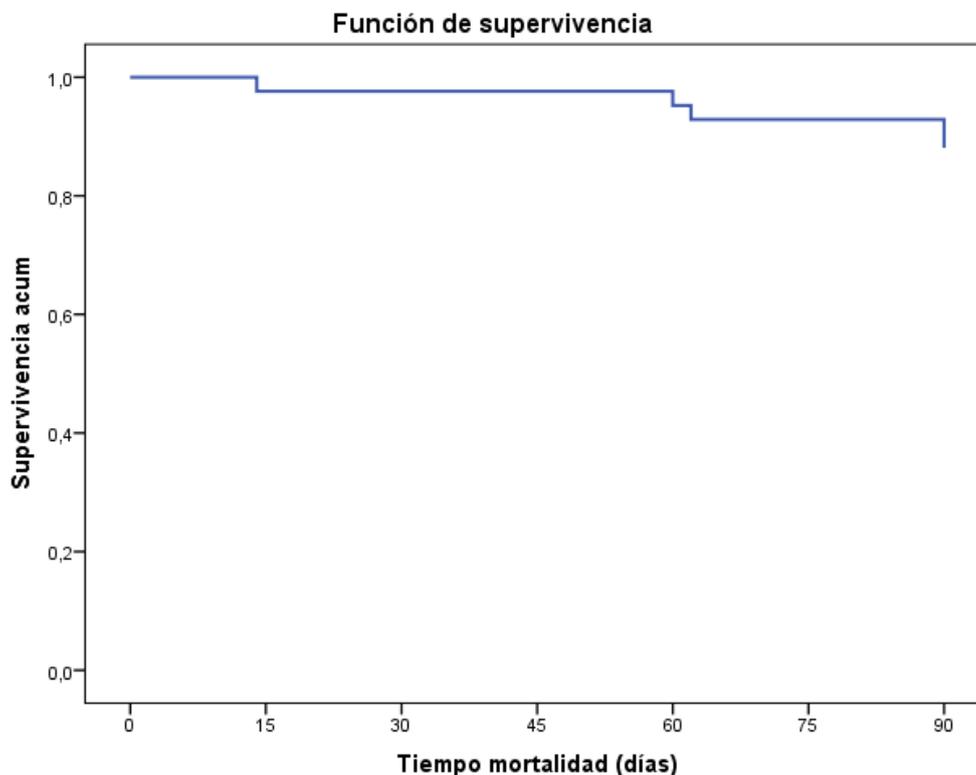


Figura 38: Curva de supervivencia Kaplan-Meier para la muestra en general

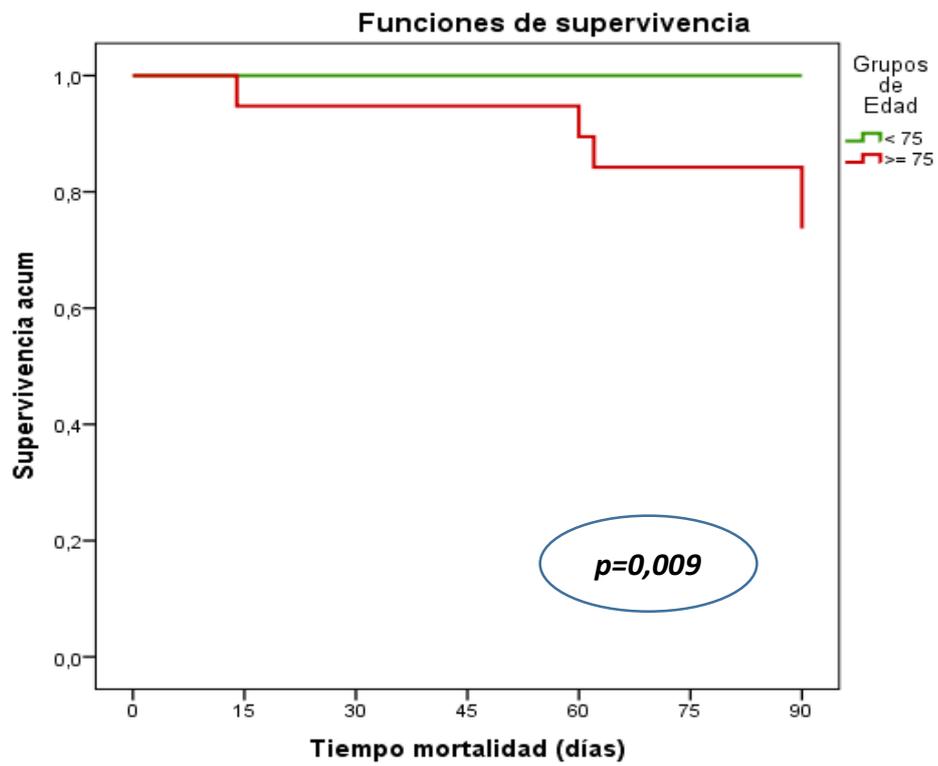


Figura 39: Curva de supervivencia Kaplan-Meier según la edad

5.7.2. Supervivencia libre de empeoramiento clínico

La supervivencia media libre de empeoramiento clínico de la muestra en general fue de 83 días (IC95% 77,1 – 87,1) como representa la **figura 40**. La mayor caída de la curva se produce al mes y a los 3 meses. La forma final de la curva, con gran acúmulo de pacientes con empeoramiento clínico a los 90 días, se debe a que en muchos de los casos es difícil precisar el momento exacto en que comienza el empeoramiento clínico del paciente y se consideró como fecha de empeoramiento la de la consulta de revisión a los 3 meses de la intervención, momento en que este empeoramiento fue constatado, la mayoría de esos pacientes correspondían a pacientes con claudicación a la marcha. Así pues, este análisis debe interpretarse bajo esta premisa.

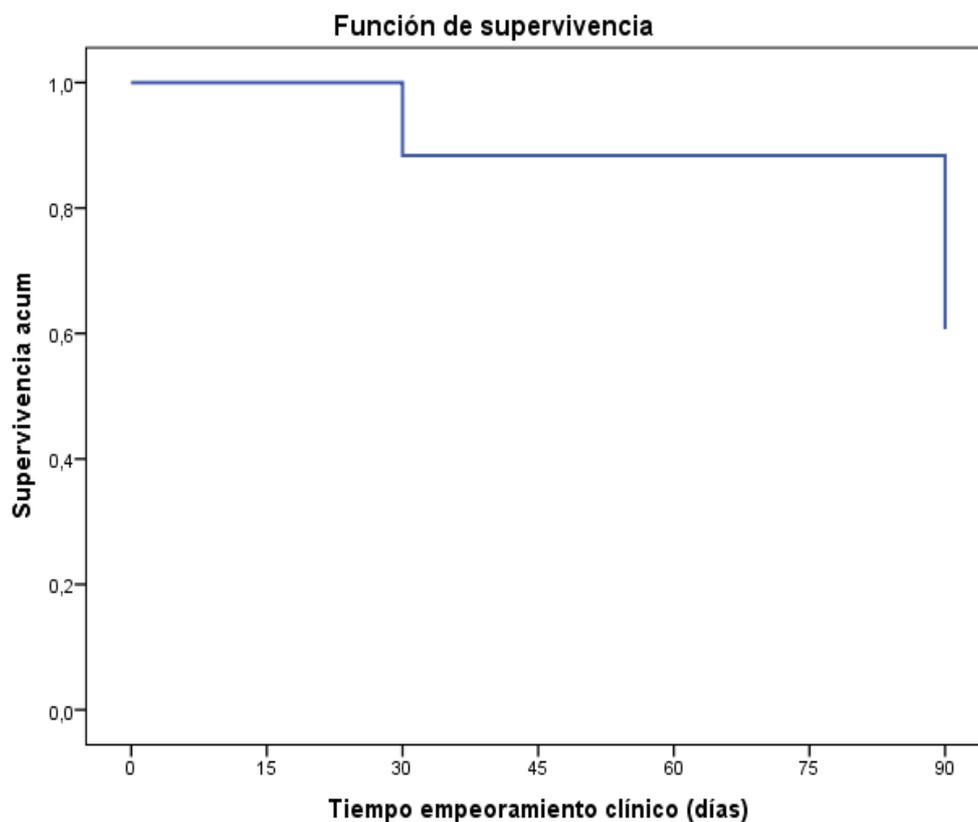


Figura 40: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico de la muestra en general

Se realizó el análisis de supervivencia para las variables que habían obtenido diferencias estadísticamente significativas en el estudio previo: calcinosis, R-IL-2 y VOP.

La **figura 41** refleja cómo los pacientes con calcinosis tuvieron una supervivencia media libre de empeoramiento clínico menor que los pacientes sin calcinosis (78 días, IC95% 62,1 – 89,2 vs 84,4 días, IC95% 78,1 – 90,6, $p=0,031$).

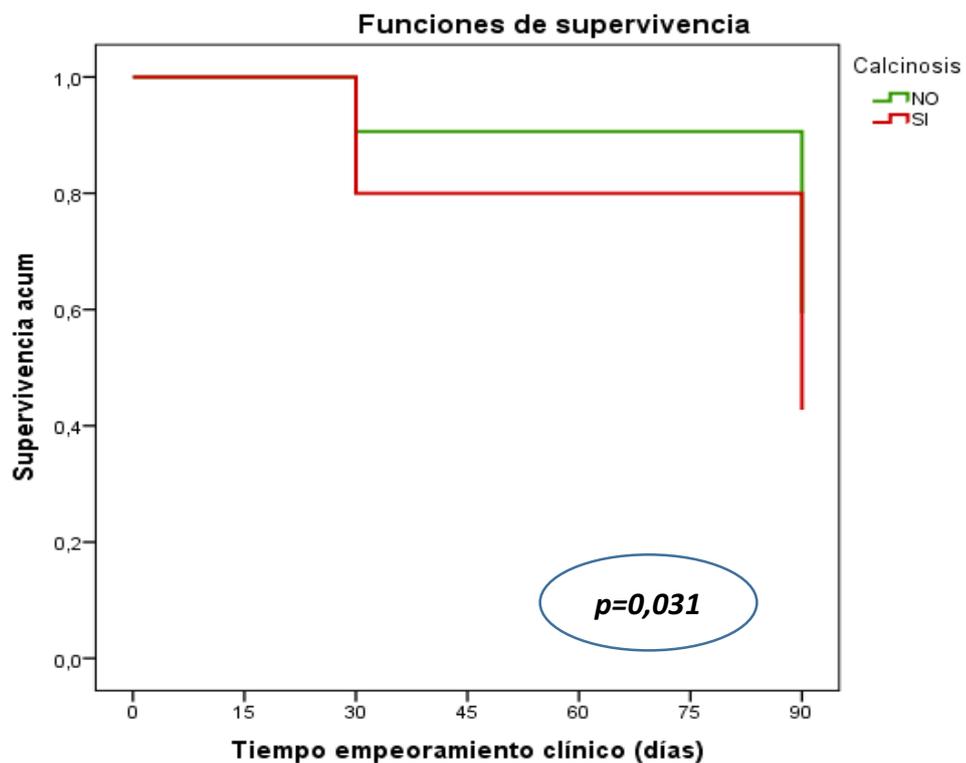


Figura 41: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según la presencia de calcinosis

El punto de corte elegido para el R-IL-2 según la curva ROC en empeoramiento clínico fue 878,5 U/ml. Los pacientes con niveles de R-IL-2 >878,5 U/ml al ingreso presentaron una supervivencia media libre de empeoramiento clínico de 77,3 días (IC95% 65,8 – 87,9) frente a los pacientes con niveles inferiores a 878,5 U/ml, que tuvieron una supervivencia media de 90 días, $p=0,025$ (para todos los pacientes con niveles de R-IL-2 <878,5 U/ml que presentaron empeoramiento se había considerado la fecha de empeoramiento la consulta de revisión de los 3 meses). Así pues, el riesgo de empeoramiento más precoz se asoció a los niveles de R-IL-2 >878,5 U/ml (figura 42).

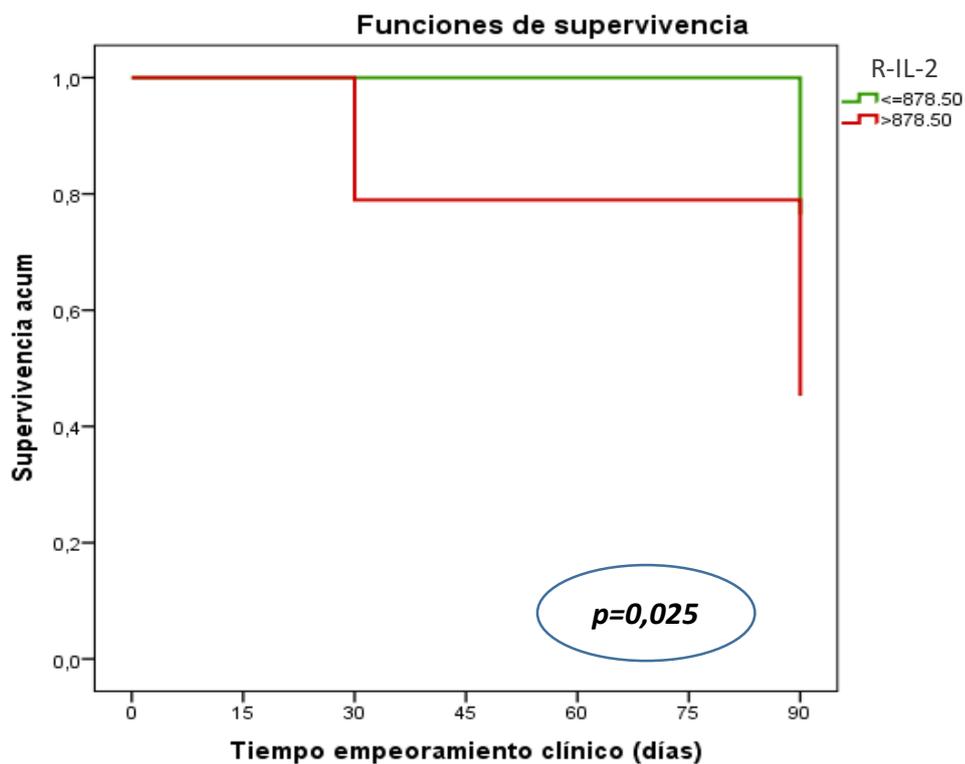


Figura 42: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según los niveles de R-IL-2 al ingreso

En la **figura 43** se representa la supervivencia libre de empeoramiento clínico según el punto de corte elegido para la VOP (10,5 m/s). Se puede observar cómo los pacientes con una VOP superior al punto de corte presentan una supervivencia media libre de empeoramiento clínico inferior a los pacientes con una VOP más baja (81,4 días, IC95% 73,4 – 89,4 vs 86 días, IC95% 77,2 – 94,7, $p=0,043$)

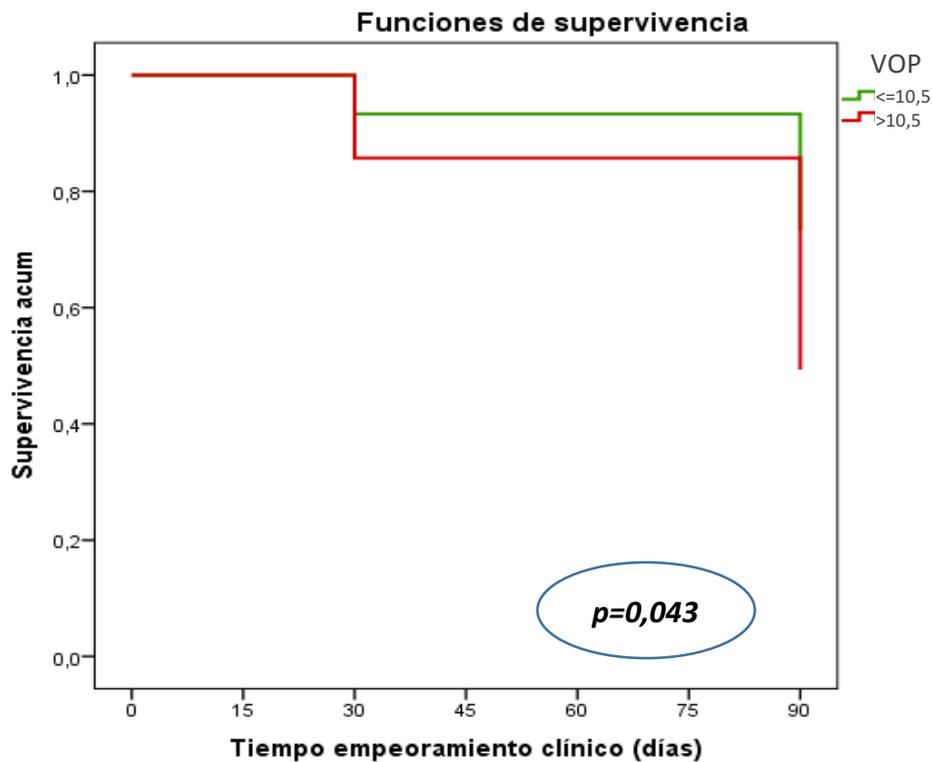


Figura 43: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de empeoramiento clínico según la VOP al ingreso

5.7.3. Supervivencia libre de reintervención

La muestra en general presentó una supervivencia media libre de reintervención de 82,1 días (IC95% 74,9 – 89,3) (**figura 44**). Las curvas de supervivencia según el punto de corte elegido para la VOP muestran cómo los pacientes con una VOP superior a 10,5 m/s presentaron una supervivencia media libre de reintervención de 76,8 días (IC95% 64 – 89,7), mientras que la de los pacientes con VOP inferior a 10,5 m/s presentaron una mayor supervivencia libre de reintervención, con una media de 86,4 (IC95% 79,4 – 93,3), $p=0,046$. Mientras que la curva de los pacientes con VOP $<10,5$ m/s sólo presenta un pequeño escalón a los 15 días de la intervención, los pacientes con VOP $>10,5$ presentan un escalón al inicio y una caída más abrupta entre los 30 y 45 días de la intervención. (**figura 45**)

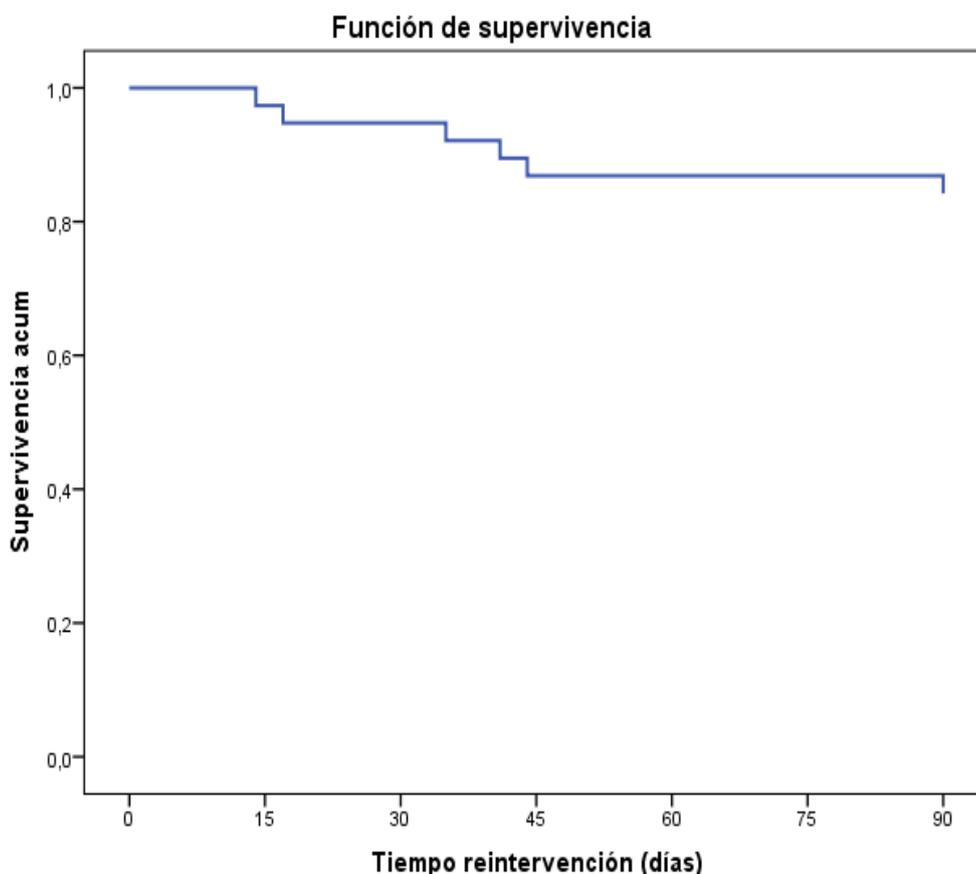


Figura 44: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de reintervención

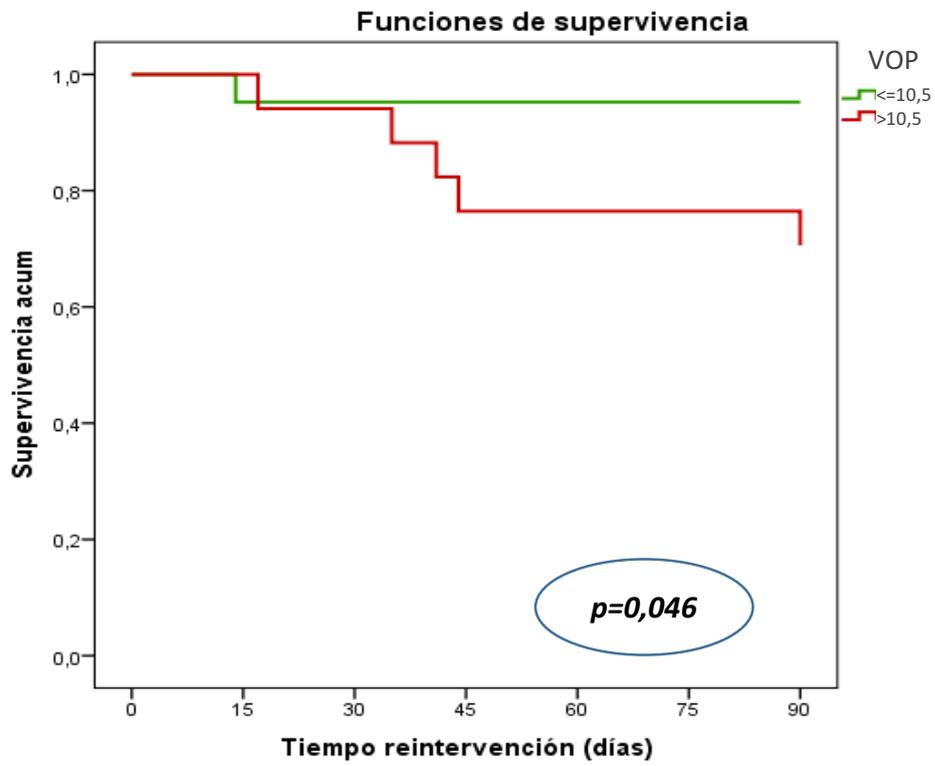


Figura 45: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de reintervención según la VOP al ingreso

5.7.4. Supervivencia libre de evento adverso

Por último, se realizó el análisis de supervivencia libre de evento adverso, considerándose la posibilidad de presentar empeoramiento clínico, reintervención, amputación mayor o mortalidad en el seguimiento. En los pacientes que presentaron más de uno de estos eventos se ha considerado como fecha de evento adverso la del evento que ocurrió primero.

La **figura 46** muestra la supervivencia libre de evento adverso en general, cuya media fue de 78,9 días (IC95% 71,6 – 86,2).

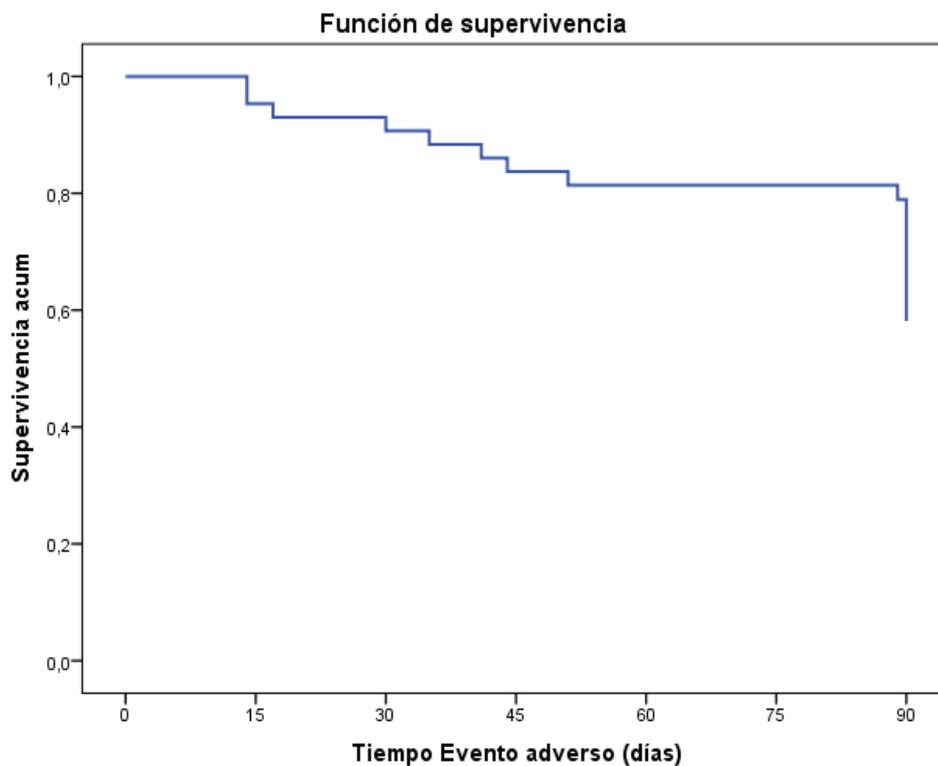


Figura 46: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso

A continuación, se muestran las curvas Kaplan-Meier para las variables que habían obtenido diferencias significativas. En primer lugar, la **figura 47** corresponde a la diabetes, donde se observa cómo los pacientes diabéticos presentaron una menor supervivencia media libre de evento adverso que los pacientes no diabéticos (72,5 días, IC95% 60,8 – 84,2 vs 87,1 días, IC95% 81,1 – 93, $p=0,070$). En la morfología de la curva se puede observar que mientras que la de los pacientes no diabéticos tiene una pendiente suave, la de los pacientes diabéticos es más pronunciada.

Lo mismo se observó en los pacientes con calcinosis, los cuales presentaron una menor supervivencia media libre de evento adverso que los pacientes sin calcinosis (69,6 días, IC95% 58,7 – 80,5 vs 81,5 días, IC 95% 74,2 – 88,8, $p=0,020$). La curva de los pacientes con calcinosis tiene una pendiente más pronunciada con un descenso abrupto alrededor de los 15 días (**figura 48**).

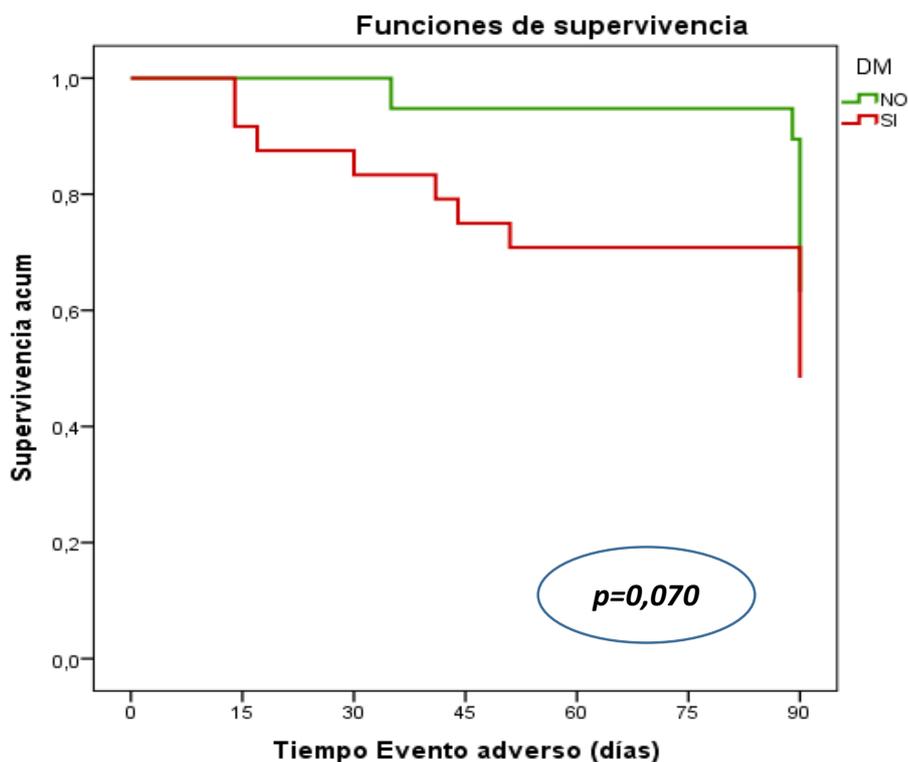


Figura 47: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la presencia de diabetes

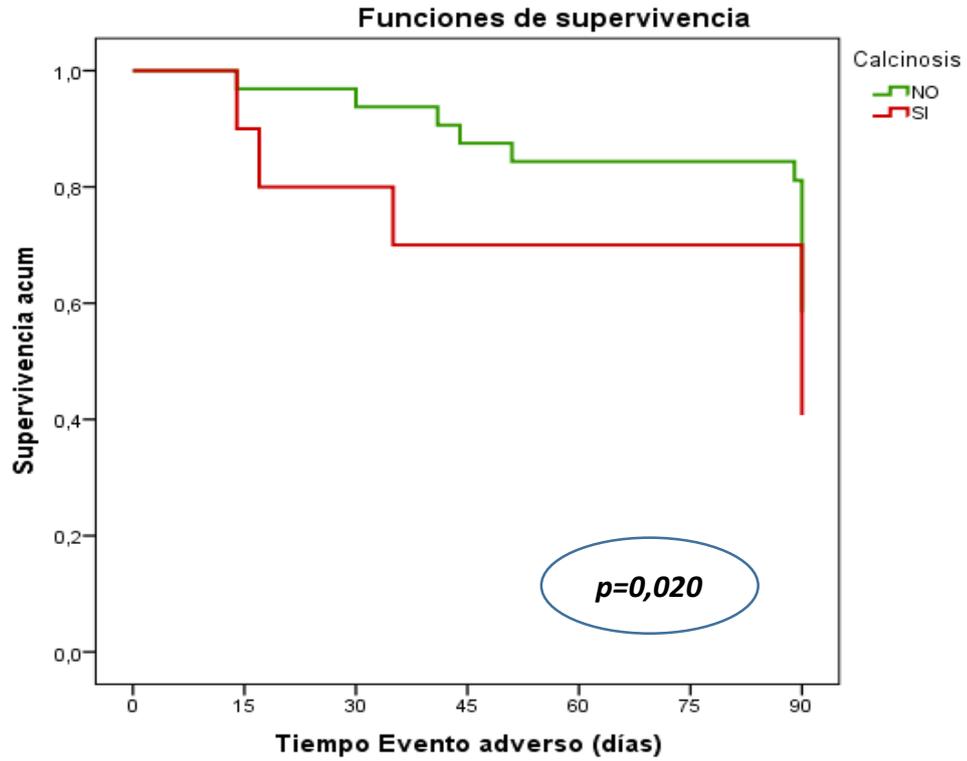


Figura 48: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la presencia de calcinosis

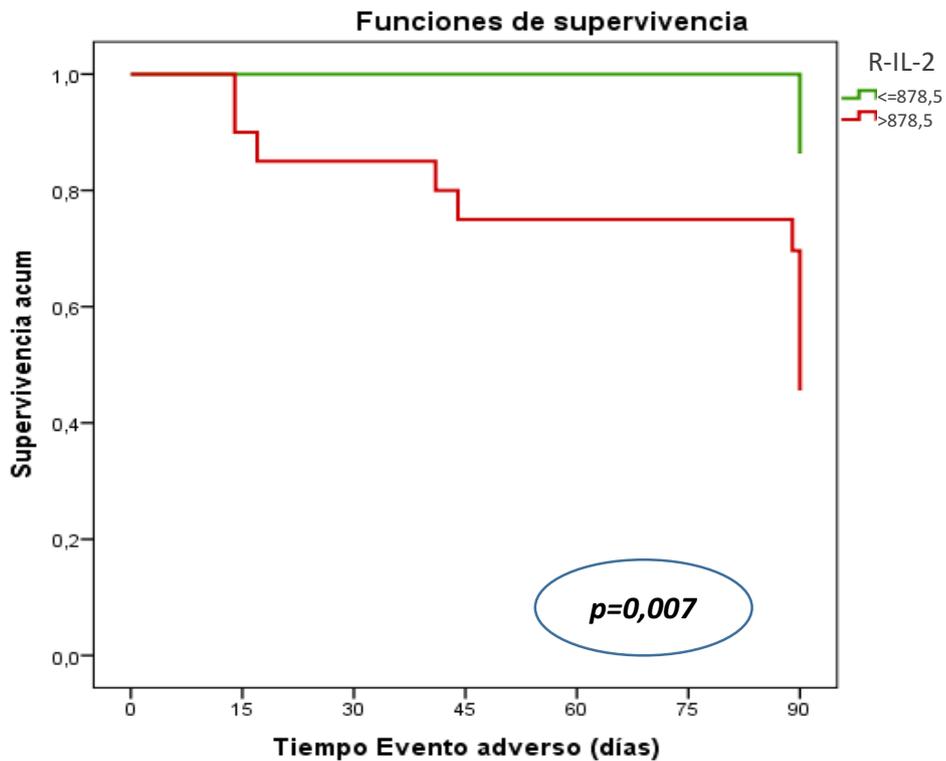


Figura 49: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según los niveles de R-IL-2 al ingreso

La **figura 49** muestra la supervivencia libre de evento adverso según los niveles de R-IL-2 en relación al punto de corte elegido (878,5 U/ml). Los pacientes con niveles de R-IL-2 superiores al punto de corte, presentaron una supervivencia media libre de evento adverso de 73,9 días (IC95% 65,9 – 86,9), mientras que los pacientes con niveles de R-IL-2 por debajo del punto de corte tuvieron una supervivencia libre de evento adverso de 90 días, ya que los pocos eventos de este grupo tienen como fecha la consulta de revisión de los 3 meses, $p=0,007$.

Por último, en la **figura 50** se observa cómo los pacientes con VOP $>10,5$ m/s presentaron una supervivencia media libre de evento adverso inferior a la de los pacientes con VOP $<10,5$ m/s (74,1 días, IC95% 63,3 – 84,8 vs 85,7 días, IC95% 77 – 94,4, $p=0,048$), con una mayor pendiente de la curva entre los 30 y 50 días tras la intervención de revascularización.

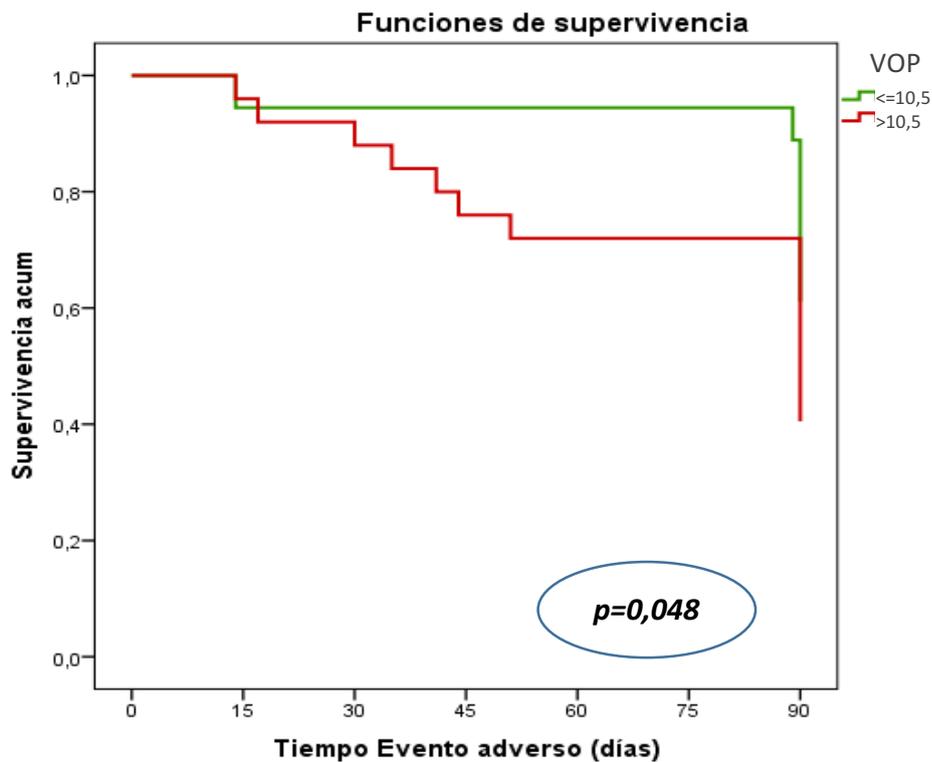


Figura 50: Curva Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento adverso según la VOP al ingreso

6. DISCUSIÓN

6.1. Evolución de marcadores inflamatorios

Actualmente la aterosclerosis se considera una enfermedad inflamatoria crónica y dinámica que afecta a las distintas arterias del sistema circulatorio. Es por ello que se ha abierto una gran línea de investigación con el objetivo de relacionar biomarcadores inflamatorios con las distintas formas de manifestación de la patología aterosclerosa. Nuestro estudio se ha centrado en el análisis de estos biomarcadores en los pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores, encontrando valores de PCR, VSG, IL-6 y R-IL-2 muy por encima de los límites superiores de normalidad en el momento del ingreso.

Estos mismos marcadores analizados en nuestra serie han sido ampliamente estudiados en otro importante campo de la Angiología y Cirugía Vascul ar, como es la patología carotídea. Existe una evidencia consistente de la relación entre los niveles elevados de PCR, interleucina 6, VSG, así como otros biomarcadores, y el grosor íntima-media carotídeo y su progresión en el tiempo. Además, estos marcadores inflamatorios no sólo se han relacionado con la presencia de placas a nivel de carótida interna, si no que los niveles de los mismos han sido incluso superiores en los pacientes con placas inestables y oclusión carotídea. Esta asociación se ha demostrado tanto en pacientes asintomáticos como en pacientes con accidente cerebrovascular isquémico y en subgrupos como los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.⁽⁷⁷⁻⁸²⁾

En la misma línea que la patología carotídea, se han realizado distintos estudios que relacionan, como en nuestro caso, los niveles de interleucinas y otros marcadores inflamatorios en el terreno de la enfermedad arterial periférica. La mayoría de estos estudios incluye todos los grados de enfermedad arterial periférica, a diferencia de nuestro trabajo que se centra en isquemia crítica.

Uno de los marcadores más estudiados en los pacientes con enfermedad arterial periférica ha sido la IL-6. Sighorelli et al. encontraron que, frente a los controles, los pacientes con enfermedad arterial periférica presentaban niveles más elevados de interleucina 6, tanto en pacientes asintomáticos (con ITB <0,9)

como en sintomáticos. En el trabajo de Chaparala et al. no sólo se encontraron niveles significativamente más elevados de IL-6 en pacientes con enfermedad arterial periférica frente a controles, sino que los niveles se relacionaron con la severidad de la enfermedad (más elevados en isquemia crítica que en claudicantes).⁽⁸³⁻⁸⁵⁾

En el reciente estudio de Cauley et al. los autores relacionaron la prevalencia de enfermedad arterial periférica (definida como ITB <0,9) con los niveles séricos de siete citocinas distintas en una cohorte de 903 varones. El riesgo de enfermedad arterial periférica fue superior en los varones con niveles en el cuarto cuartil de IL-6 (OR=3,95, IC95% 1,4-11,3), factor de necrosis tumoral (OR=4,44, IC95% 1,5-12,8) y PCR (OR=3,63, IC95% 1,4-9,4) comparados con los varones con valores en el primer cuartil. Los pacientes que presentaban niveles elevados de tres o más citocinas al mismo tiempo presentaban mayor riesgo de presentar EAP (OR=3,6, IC95% 1,5-8,7). En esta serie se describen valores medios de IL-6 de 3,38 pg/ml y PCR de 2,24 mg/dl. Los valores medios de nuestra serie son muy superiores, 22,02 pg/ml y 34,86 mg/l respectivamente; esto es debido a que mientras Cauley et al. incluyen pacientes con cualquier ITB por debajo de 0,9, en nuestro trabajo sólo se analizan pacientes con isquemia crítica, los cuales presentaron un ITB medio de 0,29. Estos datos apoyan el hecho de que la IL-6 no sólo se relacionan con la presencia de enfermedad sino con la gravedad de la misma.⁽⁸⁶⁾

Nuestros hallazgos están en concordancia con el estudio publicado en 2016 por el grupo finlandés de Jalkanen et al. Los autores han evaluado los niveles de 48 citocinas circulantes distintas en 226 pacientes con enfermedad arterial periférica sometidos a cirugía de revascularización endovascular o abierta, divididos en pacientes con claudicación intermitente (46,5%) e isquemia crítica (53,5%) y comparados además con una cohorte de 20 individuos sanos. Los pacientes con isquemia crítica presentaron valores significativamente más elevados de un gran número de citocinas comparados con los pacientes con claudicación intermitente, y más aún con individuos sanos, entre los que se encuentra el receptor de interleucina-2 y la IL-6, evaluados en nuestro trabajo (**figura 51**). Estos hallazgos, al igual que los de nuestro estudio, sugieren que, comparada con la claudicación intermitente, la isquemia crítica es una condición

inflamatoria sistémica que podría explicar el extremado mal pronóstico que se asocia a la misma.⁽⁸⁷⁾

	Sanos	Claudicantes	Isquemia crítica	p-valor
Rα-IL-2 (pg/ml)	56,4	94	131	<0,001
IL-6 (pg/ml)	10,8	14,1	17,5	<0,001

Figura 51: Comparación de los niveles de R-IL-2 e IL-6 en pacientes con isquemia crítica y claudicación intermitente. Adaptado de Jalkanen et al. (87)

Nuestro trabajo se ha realizado en pacientes con isquemia crítica, el estadio de mayor severidad de la enfermedad arterial periférica. Hemos encontrado que los pacientes de nuestra cohorte presentaban niveles de PCR, VSG, R-IL-2 e IL-6 muy por encima de los límites superiores de la normalidad en el momento del ingreso. Además, aunque los valores descendían de manera significativa, los niveles de todos los marcadores inflamatorios continuaban elevados a los 3 meses de la intervención.

Creemos que, en el momento del ingreso, los niveles de los marcadores inflamatorios son aún más elevados debido a que la isquemia crítica presenta una mayor carga inflamatoria dentro del espectro de la enfermedad arterial periférica; con la presencia de isquemia severa, lesiones tróficas, gangrena e infección asociada. En nuestra muestra más de la mitad de los pacientes se encontraban en estadio IV de Fontaine y un 40% en la clase 6 de Rutherford.

El descenso de los marcadores inflamatorios a los 3 meses, corresponde a la mejoría clínica tras la intervención de revascularización, aunque los pacientes siguen presentando niveles elevados de los marcadores, pues la enfermedad arterial periférica sigue presente e incluso algunos de los pacientes vuelven a isquemia crítica en el seguimiento.

6.2. Evolución de la velocidad de la onda de pulso

En nuestro estudio hemos realizado la medición de la velocidad de la onda de pulso aórtica de manera ecográfica como marcador de la rigidez arterial

La rigidez arterial contribuye al desarrollo de la aterosclerosis y ha reemergido en los últimos 20 años como un importante predictor de eventos cardiovasculares. La rigidez arterial supone la pérdida de la elasticidad de la pared arterial lo que se traduce en una transmisión más veloz de la onda de pulso y por tanto un aumento de la VOP.

Aunque se conocían y entendían la propagación y reflexión de las ondas de pulso, la evaluación de la velocidad de la onda de pulso como marcador de rigidez arterial no se ha utilizado en el diagnóstico de rutina hasta su reciente introducción en las guías de práctica clínica de la *European Society of Hypertension and Cardiology*. Esto ha llevado al interés en la estandarización de la técnica y en la determinación de valores de referencia.⁽²⁶⁾

Durante mucho tiempo se consideró que el aumento de la rigidez sólo se relacionaba con el envejecimiento vascular que se asocia con el endurecimiento de las arterias y se acompaña de una mayor incidencia de hipertensión arterial dependiente de la edad. Esto queda reflejado en la publicación de *The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration*, en la que se establecen unos valores de referencia para la VOP en población sana en relación con su edad, así como su tensión arterial y la relación entre ambas como se ve en las **figura 52**.⁽³⁴⁾

Rango de edad (años)	Media (+2DS)	Mediana (PC10-90)
< 30	6,2	6,1
30 – 39	6,5	6,4
40 - 49	7,2	6,9
50 – 59	8,3	8,1
60 - 69	10,3	9,7
≥ 70	10,9	10,6

Figura 52: Valores medios y medianas de la VOP según la edad.
Adaptado de Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. ⁽³⁴⁾

Publicaciones posteriores, basándose en los valores recogidos en la literatura y el anterior trabajo citado, han estratificado los valores de la VOP en normales (<9,7 m/s), elevados (9,7-9,9 m/s) y patológicos (>9,9 m/s).⁽³³⁾

En nuestro estudio, la cohorte de pacientes con isquemia crítica presentó un valor medio de VOP de $11,7 \pm 6$ m/s en el momento del ingreso y $12,8 \pm 6,6$ m/s a los tres meses, sin diferencias significativas. Estos resultados están acordes con los valores considerados patológicos para la VOP (>9,9 m/s) e incluso superiores a los valores de referencia para una población de edad avanzada (edad media $71,59 \pm 10$ años) y con una alta prevalencia de hipertensión arterial como la nuestra (81,8%).

La enfermedad arterial periférica se caracteriza por la presencia de lesiones obstructivas que primeramente tienen un origen ateroscleroso pero que, con el tiempo, pueden acompañarse de proliferación celular, inflamación, fibrosis y calcificación de la capa media arterial. Así, la EAP podría considerarse como el estadio final del endurecimiento arterial y por ello la evaluación de biomarcadores de rigidez arterial tiene un especial interés en esta enfermedad, con importante relevancia tanto en el manejo clínico como en el pronóstico.⁽⁸⁸⁾

En la enfermedad arterial periférica característicamente se encuentra una presión del pulso incrementada. La rigidez arterial en los pacientes con EAP no sólo se limita a las arterias de las extremidades inferiores, sino que afecta a diferentes zonas del árbol arterial. Esta rigidez arterial generalizada representa la alteración de los grandes vasos en la EAP, y se ha propuesto como responsable de la elevada presión sistólica. ⁽⁸⁸⁾

Cuando las grandes arterias son relativamente elásticas la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y la onda reflejada vuelve a la aorta en diástole, por el contrario, cuando las arterias son más rígidas y la velocidad de propagación es más rápida (mayor VOP), la onda reflejada llegará más pronto dentro del ciclo cardiaco encontrándose todavía con la sístole cardiaca de forma que se incrementará la presión arterial sistólica y por lo tanto, la presión contra la que bombea el ventrículo izquierdo, mientras que disminuirá la presión arterial diastólica, y con ello aumentará la presión de pulso. Es por ello que en la EAP característicamente se observa una elevada velocidad de la onda de pulso junto con una mayor presión de pulso aórtica.

Husman et al. explican en su revisión sobre rigidez arterial en la enfermedad arterial periférica cómo la velocidad de la onda de pulso se ve incrementada debido, por un lado, a alteraciones estructurales secundarias a las obstrucciones arteriales del sector aorto-femoral y a la confluencia de factores como la edad, la hipertensión y los cambios inflamatorios y calcificación de la capa media arterial; y por otro lado, a la presencia de cambios funcionales con una menor capacidad de dilatación arterial en contexto de una menor biodisponibilidad de óxido nítrico y la influencia de la presión arterial media, el tono de las células musculares lisas o el tiempo de eyección del corazón (**figura 53**). ⁽⁸⁸⁾

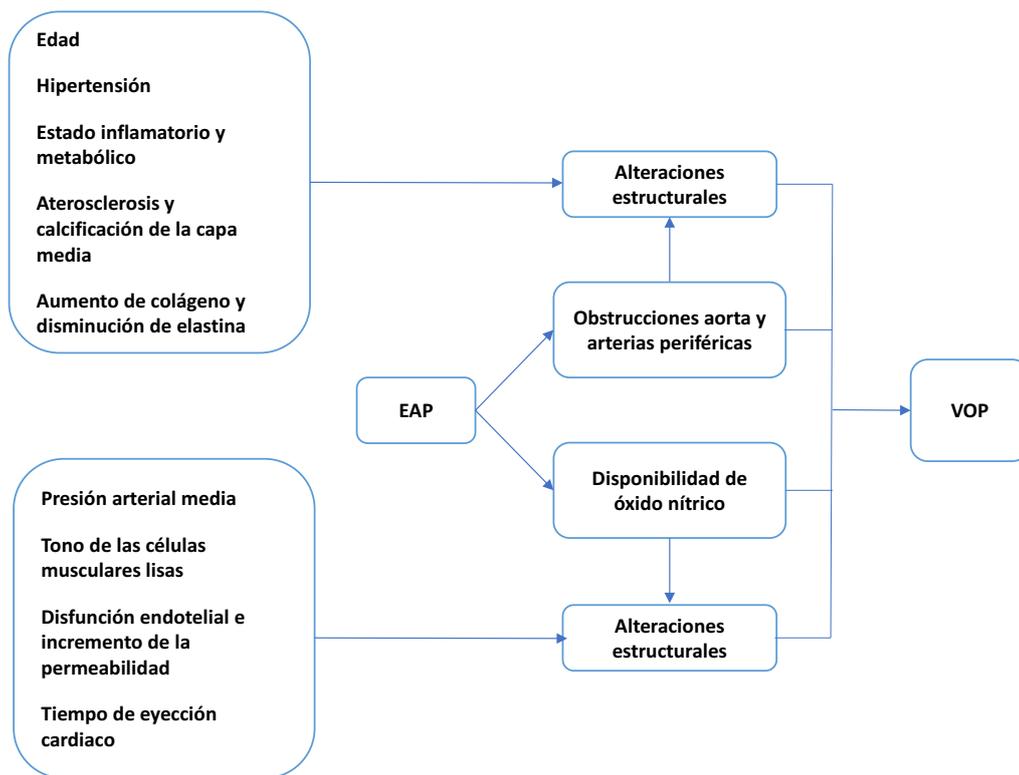


Figura 53: Factores estructurales y funcionales que afectan a la VOP involucrados en la enfermedad arterial periférica. Adaptado de Husman et al. (88)

Este aumento de la velocidad de la onda de pulso en la enfermedad arterial periférica ha sido evidenciado clínicamente en trabajos como el de Catalano et al. quienes encontraron una mayor VOP entre carótida y femoral en los pacientes con enfermedad arterial periférica comparados con controles sanos y con una significativa correlación positiva con la presión del pulso aórtica.⁽⁷⁶⁾

Específicamente en los pacientes con isquemia crítica, hay autores que indican que el valor de la VOP puede estar falsamente disminuido. El grupo sudafricano de Brand et al. analizaron 136 pacientes de raza negra con isquemia crítica frente a 192 controles. Encontraron una importante discordancia entre la presión el pulso aórtica y la velocidad de la onda de pulso, de tal forma que mientras la primera estaba muy elevada la segunda disminuía de forma importante, cuando lo habitual es que ambos parámetros evolucionen de forma habitual.⁽⁸⁹⁾

Estos hallazgos se podrían explicar por el hecho de que la isquemia crítica se basa en una enfermedad obstructiva multinivel a lo largo de las arterias de la región aortoiliaca o infrainguinal o infrapoplitea. Sabemos que en las arterias muy obstruidas llega un momento en que se produce un enlentecimiento de la onda de pulso. Por lo tanto, la valoración de VOP en EAP debe ser considerada con precaución en presencia de lesión aortoiliacas para la medición de la VOP carótido-femoral y aún más cuando se evalúa una distancia más larga por debajo del tobillo, como para la VOP brazo-tobillo, donde las lesiones oclusivas siempre resultarán en una onda de pulso retardada y por lo tanto en una VOP falsamente baja.⁽⁸⁸⁾

Los pacientes de nuestro estudio presentaron cifras de VOP elevadas, cabe pensar, a la vista de estos trabajos, que incluso podrían haber sido superiores sin la influencia de los pacientes con patología aortoiliaca severa. En la muestra hay 15 pacientes con patología aortoiliaca, tres de los cuales precisaron un bypass aortobifemoral o iliofemoral.

Por otro lado, podemos destacar que los pacientes con isquemia crítica, como los de nuestro estudio, asocian comorbilidades importantes que han demostrado asociación con valores más elevados de VOP como la insuficiencia renal, diabetes o cardiopatía (25%, 56,8% y 37,7% respectivamente en nuestra muestra), comorbilidades que se asocian, además, a peor pronóstico.⁽²⁴⁻²⁵⁾

En último lugar, distintos biomarcadores se han relacionado con la rigidez arterial, como en el estudio de Mahmud et al., en el que se explora la relación entre IL-6, TNF α y PCR-as con la rigidez arterial medida mediante la VOP en pacientes con hipertensión esencial. La velocidad de la onda de pulso se relacionó significativamente con la proteína C reactiva ($r=0,31$; $p<0,001$), TNF α , ($r=0,30$; $p<0,001$) e IL-6 ($r=0,21$; $p<0,05$). La proteína C reactiva de alta sensibilidad fue un predictor independiente de la velocidad de la onda del pulso. Los pacientes de nuestro estudio han demostrado tener valores elevados de IL-6 (22,02 pg/ml) y PCR (34,86 mg/l) de forma concomitante a una elevada velocidad de la onda de pulso (11,7 m/s).⁽⁹⁰⁾

6.3. Evolución clínica tras revascularización

La isquemia crítica supone aproximadamente el 1% de los pacientes con enfermedad arterial periférica pero es una patología con pronóstico devastador, con una mortalidad de alrededor del 50% a los 5 años y de hasta el 70% a los 10 años. Incluso la mortalidad y la amputación mayor en el perioperatorio inmediato no son nada despreciables, alcanzando tasas de hasta el 11,6%.⁽⁵²⁾

Los pacientes de nuestro estudio han presentado una considerable tasa de complicaciones y eventos adversos tanto en el perioperatorio como a los tres meses de la intervención. Esta observación apoya el interés en la búsqueda de factores pronósticos tras la revascularización en pacientes con isquemia crítica incluso a corto plazo.

Varios estudios observacionales de pacientes diagnosticados de isquemia crítica revelan que, al año, sólo el 50% de los pacientes permanecerán libres de amputación, aunque todavía pueden ser sintomáticos, mientras que el 25% requerirá una amputación mayor. El 25% restante habrá fallecido. Estos números pueden estar incluso subestimados, ya que muchos pacientes con isquémica crítica se pierden en el seguimiento.⁽⁵³⁾

El ensayo PREVENT III ofreció datos de gran importancia, ya que se estudiaron estrictamente pacientes con isquemia crítica incluyendo pacientes con comorbilidad avanzada y aquellos que requieren procedimientos quirúrgicos complejos, es decir, el tipo de pacientes al que se enfrenta el cirujano vascular en su práctica clínica diaria. En este estudio se observaron una mortalidad perioperatoria del 2,7%, una tasa de oclusión del injerto del 5,2%, mortalidad al año del 16%, permeabilidad secundaria al año del 80% y un salvamento de extremidad al año del 88%.⁽⁹¹⁾

En el estudio Finnvasc, realizado también sobre pacientes con isquemia crítica sometidos a cirugía abierta de revascularización, se observó, al mes, una mortalidad de 3,1%, una tasa de amputación mayor de 6,3% y una tasa de amputación o mortalidad de 9,2%. La tasa de complicaciones relacionadas con

la herida quirúrgica fue del 9,5% y la de complicaciones mayores postoperatorias (incluyendo complicaciones cardíacas, respiratorias, renales, cerebrovasculares, fracaso multiorgánico o sepsis) ascendió hasta un 10,9%.⁽⁶⁰⁾

El estudio de Meltzer et al. del que deriva la escala CRAB incluyó pacientes con isquemia crítica revascularizados mediante bypass y se observó, a los 30 días de la intervención, una mortalidad del 2,9%. La tasa de complicaciones mayores fue de 19,1%, incluyendo complicaciones sistémicas (sepsis), complicaciones mayores de cicatrización, disfunción de órganos (complicaciones cardíacas, renales, pulmonares o neurológicas) y fallo del injerto. La complicación mayor más asociada a la mortalidad fue el fallo cardíaco, que precedió al 44% de las muertes perioperatorias, seguida de las complicaciones pulmonares y la sepsis, que se presentaron en el 37,5% y 33,3% de los fallecimientos respectivamente.⁽⁶²⁾

En el estudio de Brizuela et al., derivado de pacientes intervenidos en nuestro centro, se incluyeron, al igual que en el presente trabajo, exclusivamente pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización por cualquier tipo de técnica, endovascular, abierta o híbrida. La mortalidad al mes fue de 6,1% y de 15,2% al año. La tasa de amputación mayor fue del 9,5% y 22,2% al mes y al año respectivamente, con una supervivencia libre de amputación de 84,8% al mes y 63,1% al año. La tasa de complicaciones mayores al mes (incluyendo cardíacas, respiratorias, renales u otras complicaciones graves) ascendió a un 19,9% y la de las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica a un 12,9%.⁽⁶⁴⁾

Los resultados en cuanto a pronóstico vital y de la extremidad de nuestro estudio son acordes a los de la literatura previa, con una mortalidad perioperatoria de 2,3% que asciende hasta un 11,4% a los 3 meses de seguimiento y una tasa de amputación mayor de 6,8% en ese periodo.

En cuanto a la tasa de complicaciones de la herida quirúrgica o acceso percutáneo, nuestros resultados son peores que los reseñados en la literatura previa, con una tasa de complicaciones perioperatorias de 22,7%. Es importante tener en cuenta que se han incluido todo tipo de complicación de la herida

quirúrgica (desde infección, hematoma, seroma, dehiscencia o cualquier retraso en la cicatrización que prolongase el ingreso hospitalario) así como del punto de acceso percutáneo en los procedimientos endovasculares. Sin duda, la diabetes mellitus tiene una importante repercusión en la aparición de este tipo de complicaciones en pacientes con isquemia crítica (el 56,8% de nuestros pacientes eran diabéticos) así como el antecedente de cirugía previa (casi un 30% en nuestra serie).

Así mismo, hemos reportado una mayor incidencia de complicaciones mayores perioperatorias, siendo la causa más frecuente la insuficiencia renal (insuficiencia renal aguda o empeoramiento de insuficiencia renal previa, definida por una disminución del filtrado glomerular respecto a la analítica preoperatoria). A diferencia de los estudios que se han comentado previamente, en los que se analizan pacientes revascularizados mediante cirugía abierta, nuestra serie incluye una importante proporción de pacientes a los que se ha sometido a un procedimiento endovascular (68,2%) y, por lo tanto, con mayor riesgo de complicaciones renales por la utilización de contraste y más aún en pacientes con nefropatía previa (25% en nuestra muestra). En la serie de Brizuela et al., también se incluyeron pacientes tratados de manera endovascular, sin embargo, se consideró la complicación renal como la entrada del paciente en diálisis.

En nuestro estudio hemos querido evaluar no sólo la mortalidad y la pérdida de la extremidad como pronóstico del paciente tras la intervención de revascularización. Por ello, se analizó tanto el empeoramiento clínico, es decir, la vuelta de la extremidad a algún punto dentro del espectro de la enfermedad arterial periférica; como la necesidad de reintervención de revascularización o amputación menor secundaria, todas ellas situaciones que empeoran la calidad de vida del paciente.

En este sentido, observamos que, a los tres meses de la intervención, casi la mitad de los pacientes (43,2%) habían presentado algún grado de empeoramiento clínico en el seguimiento. Un 11,4% correspondieron a un estadio de Rutherford 3 a los que no se les realizó ninguna cirugía de revascularización ni amputación, pero que continuaron con sintomatología de

claudicación a la marcha. El 31,3% volvió a entrar en isquemia crítica. Este empeoramiento clínico se tradujo en una tasa de reintervención de revascularización del 9,1%, amputación menor de 22,7% y mayor de 6,8%. La supervivencia libre de reintervención de nuestra serie fue de 82,1 días con un mayor número de eventos entre los 30 y los 45 días desde la intervención de revascularización.

Por último, con la idea de evaluar el mal pronóstico en general, analizamos una variable que denominamos “evento adverso” y que reúne la posibilidad de presentar empeoramiento clínico, reintervención, amputación mayor o mortalidad en el seguimiento. La incidencia de evento adverso de la muestra en general fue de 51,2% con una supervivencia libre de evento adverso de 78,9 días con un mayor número de eventos entre el primer y segundo mes tras la intervención. Todo ello remarca la idea de la necesidad de buscar marcadores de riesgo en este grupo de pacientes con tan mal pronóstico incluso a corto plazo.

6.4. Marcadores inflamatorios como predictores de evolución

6.4.1. Complicaciones mayores perioperatorias

Cuando analizamos las complicaciones mayores perioperatorias, encontramos que los pacientes que se complicaron durante el ingreso presentaron de forma basal valores más elevados de todos los marcadores inflamatorios, aunque sólo obtuvieron diferencias estadísticamente significativas la PCR y el R-IL-2 y cercanas a la significación la IL-6. Además, también observamos que los pacientes con complicaciones perioperatorias presentaron significativamente una mayor leucocitosis y neutrofilia, así como una peor función renal. En el análisis multivariante, observamos que tanto los valores de PCR basales superiores a 41,5 mg/dl y el FG por debajo de límites normales aparecieron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones mayores perioperatorias, con una OR de 3,64 y 6,66 respectivamente.

El estado proinflamatorio de los pacientes, con elevación de reactantes de fase aguda y serie blanca, que se ha asociado a una mayor tasa de complicaciones, puede explicarse por la situación clínica de los pacientes al ingreso, con una importante tasa de lesiones tróficas, úlceras, gangrena e infección. Estas patologías conllevan la desestabilización del estado general del paciente y pueden llevar a la reagudización de patologías crónicas asociadas (fallo cardiaco o renal) así como a la aparición de sepsis.

La elevación de la PCR es un conocido factor de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares. En el metaanálisis de la *Emerging Risk Factors collaboration*, donde se incluyeron 54 estudios prospectivos y 160309 personas, las cifras elevadas de PCR demostraron ser un factor predictor de enfermedad coronaria, ictus, mortalidad vascular. El riesgo relativo, tras ajustar, primero por edad y después por factores de riesgo clásicos, fue de 1,63 y 1,37 para la enfermedad coronaria; 1,44 y 1,27 para el ictus isquémico; y 1,71 y 1,55 para la mortalidad vascular.⁽⁴²⁾

Los niveles elevados de PCR no sólo han demostrado estar asociados a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, sino que es un potente predictor de mortalidad por todas las causas. En el reciente metaanálisis de Li et al., se incluyeron 83.995 participantes de 14 estudios. Cuando se comparó la categoría más alta a la más baja de los niveles de PCR-as, el riesgo relativo combinado fue 1,25 (IC 95% 1,13-1,38) para la mortalidad relacionada con el cáncer, 2,03 (IC 95% 1,65-2,50) para la mortalidad cardiovascular y 1,75 (1.55-1.98) para la mortalidad por todas las causas, respectivamente.⁽⁹²⁾

En una línea de investigación similar a nuestro trabajo, Owens et al. ya describieron cómo los valores elevados de proteína C reactiva se asociaban con una mayor tasa de eventos postoperatorios tras la cirugía de revascularización de las extremidades inferiores mediante bypass con vena. Observaron cómo los pacientes con cifras elevadas de PCR preoperatorias presentaban significativamente mayor tasa de complicaciones postoperatorias que los pacientes con cifras normales de PCR. En el análisis multivariante sólo los valores elevados de PCR se correlacionaron con la aparición de eventos cardiovasculares así como relacionados con el injerto.⁽⁹³⁾

En nuestra serie, se observó una importante carga de fallo renal dentro de las complicaciones postoperatorias. Con casi un 70% de procedimientos endovasculares, la nefropatía por contraste tiene una especial relevancia en este contexto, patología donde la inflamación puede jugar un papel importante. En el trabajo recién publicado por Yuan et al. se ha estudiado la relación entre distintos marcadores inflamatorios y el riesgo de aparición de nefropatía por contraste en una cohorte de 1061 pacientes sometidos a cateterismo coronario urgente. El estudio ha reflejado una asociación significativa y positiva entre los niveles de leucocitos, neutrófilos, el ratio neutrófilos/linfocitos, PCR y endotelina con el mayor riesgo de aparición de nefropatía por contraste. Tras analizar el área bajo la curva, la endotelina, el ratio neutrófilos/linfocitos y la PCR aparecen como los marcadores con mayor valor predictivo de la nefropatía por contraste. Estos hallazgos están en consonancia con los resultados de nuestro estudio.⁽⁹⁴⁾

6.4.2. Evolución a los 3 meses

Una de las principales observaciones de nuestro estudio ha sido la relación de los niveles basales de R-IL-2, no sólo con las complicaciones perioperatorias, si no con la peor evolución de los pacientes a los tres meses de la revascularización. Los niveles elevados del R-IL-2 aparecen en nuestro trabajo como un factor de riesgo independiente para el empeoramiento clínico tras la cirugía, así como para la aparición de un evento adverso en general.

Valores de R-IL-2 superiores a 878,5 U/ml se asociaron a casi cuatro veces más riesgo de presentar empeoramiento clínico de la extremidad o un evento adverso en general, con una significativa menor supervivencia libre de empeoramiento clínico o evento adverso para los pacientes con niveles de R-IL-2 superiores al punto de corte y un área bajo la curva de 0,752 y 0,769 respectivamente, lo que sitúa al R-IL-2 como un potente predictor de mal pronóstico en los pacientes con isquemia crítica.

El receptor soluble de la IL-2, determinado en nuestro estudio, es un marcador de la activación de células T que se eleva en procesos inflamatorios tales como la artritis reumatoide, hepatitis, neoplasias, Crohn o esclerosis múltiple.

Ante el mayor conocimiento del mecanismo inflamatorio que rige la aterosclerosis, recientemente ha crecido el interés en el estudio del R-IL-2 en las patologías aterosclerosas. Niveles elevados de R-IL-2 también se han observado en pacientes con enfermedad coronaria, así como en enfermedad arterial periférica y más aún en isquemia crítica.⁽⁸⁶⁾

En el estudio de Sakamoto et al. se investigó la asociación entre las concentraciones séricas de la inmunoglobulina IgG4 o el R-IL-2 y la enfermedad coronaria. En los pacientes con enfermedad coronaria, las medianas de las concentraciones de IgG4 y R-IL-2 fueron significativamente mayores que las de los pacientes sin enfermedad coronaria. El área bajo la curva fue de 0,634 y 0,632 para el R-IL-2 y la IgG4 respectivamente. Niveles de R-IL-2 superiores a 509 U/ml se asociaron significativamente con la enfermedad coronaria con una odds ratio de 2,82.⁽⁹⁵⁾

El mismo grupo observó posteriormente la asociación del R-IL-2 y la calcificación de las arterias coronarias en pacientes con cardiopatía isquémica, a diferencia de la IgG4 que se relacionó con el volumen de grasa epicárdica, postulando así el diferente camino de acción de estos dos marcadores en el desarrollo de la cardiopatía isquémica.⁽⁹⁶⁾

En nuestro estudio hemos encontrado asociación entre la calcinosis y la rigidez arterial así como los niveles elevados de R-IL-2 con peor evolución de los pacientes con isquemia crítica, hallazgos que pueden estar en consonancia con los de Sakamoto et al.

El interesante estudio de Durda et al. relaciona los niveles del R-IL-2 con el riesgo de eventos cardiovasculares y realiza un estudio de los determinantes genéticos del R-IL-2. Midió los niveles basales de R-IL-2 en 5174 adultos americanos procedentes del *Cardiovascular Health Study* y examinaron su asociación con factores de riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular subclínica e incidencia de eventos cardiovasculares. Tras ajustar por edad, sexo y raza, los niveles de R-IL-2 se asociaron positivamente con el tabaquismo, la diabetes tipo 2, la hipertensión, la insulino-dependencia, la circunferencia de la cintura, PCR, IL-6, fibrinógeno, grosor íntima-media carotídeo, mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular e incidencia de ictus y fallo cardíaco. En el estudio genético encontraron 52 polimorfismos en el cromosoma 10p 15-14.⁽⁹⁷⁾

Estos hallazgos suponen una importante evidencia del papel del R-IL-2 en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y apoyan los resultados obtenidos en nuestra serie.

Hasta nuestro conocimiento, no se había estudiado previamente el papel del R-IL-2 en la predicción del pronóstico del grupo concreto de pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización. Así pues, creemos que puede ser una interesante aportación y podríamos proponer el valor de 878,5 U/ml como punto de corte para la estratificación del riesgo que ayude en la toma de decisiones terapéuticas.

Por otro lado, la demostración de la relación entre el R-IL-2 y la aparición y progresión de la isquemia crítica sienta la base del posible beneficio de nuevas terapias que tengan su diana en la interleucina 2, como ya están desarrollando algunos grupos en modelos murinos con la utilización de anticuerpos monoclonales.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾

6.5. Velocidad de la onda de pulso como predictor de evolución

En nuestra búsqueda de factores predictores de pronóstico tras la revascularización de pacientes con isquemia crítica, la rigidez arterial, medida por la velocidad de la onda de pulso aórtica, se ha asociado significativamente al mayor riesgo de complicaciones perioperatorias, así como de empeoramiento clínico y de evento adverso en general en el seguimiento. Según nuestros resultados, valores preoperatorios de VOP superiores a 10,5 m/s podrían sugerirse como un potente marcador de mal pronóstico tras la revascularización de pacientes con isquemia crítica.

Es interesante remarcar cómo la calcinosis se ha asociado paralelamente a peor pronóstico en este grupo de pacientes, poniendo de manifiesto la relación entre la calcificación y la VOP. La calcificación de la capa media de las arterias juega un papel importante tanto en la enfermedad coronaria como en la enfermedad renal, responsables de la mayor parte de las complicaciones postoperatorias de nuestros pacientes, incluida la mortalidad de origen cardiovascular.⁽¹⁰¹⁻¹⁰²⁾

En el importante metaanálisis de Vlachopoulos et al. de 2010 se estableció una consistente evidencia del papel de la VOP como predictor de riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad vascular y no vascular en pacientes sanos, siendo aún más potente en pacientes con elevado riesgo cardiovascular (enfermedad arterial coronaria, enfermedad renal o hipertensión, todas ellas muy prevalentes en nuestra serie).⁽¹⁰³⁾

La rigidez arterial central se ha relacionado en distintos estudios con la disfunción ventricular, la disminución de la fracción de eyección y la incidencia de fallo cardíaco con independencia de la edad y el sexo.^(33,104)

La velocidad de la onda de pulso también ha demostrado ser predictiva de eventos cardiovasculares y mortalidad en subgrupos con distintas patologías, incluyendo pacientes con cardiopatía isquémica aguda, pacientes con hipertensión arterial, diabetes o enfermedad renal en estadio terminal, todas

ellas patologías de alta prevalencia en nuestra muestra. En este sentido, Laurent et al. estudiaron el valor pronóstico en pacientes con hipertensión arterial (más del 80% de los pacientes de este trabajo) y encontraron una asociación significativa con la mortalidad general y la mortalidad cardiovascular de manera independiente de otros eventos cardiovasculares previos, la edad y la diabetes.⁽¹⁰⁵⁾

Como se ha comentado previamente, la enfermedad renal ha tenido una importante relevancia en el mal pronóstico de nuestros pacientes revascularizados con isquemia crítica. La asociación entre VOP en nefropatía fue puesta de manifiesto en el trabajo de Townsend et al. en el que se analizó una cohorte transversal de 2564 pacientes enrolados en el *Chronic Renal Insufficiency Cohort study* (CRIC). Encontraron una asociación independiente positiva entre la edad, la concentración de glucosa en sangre, la raza, la circunferencia a nivel de la cadera, la presión arterial media, el género y la diabetes con la VOP aórtica, así como una asociación significativa negativa con el nivel de función renal. En una línea similar, el grupo de Zhu et al. demostró cómo una mayor rigidez arterial se asoció a peor pronóstico en pacientes con enfermedad crónica sometidos a revascularización coronaria, con una mayor incidencia de eventos cardíacos adversos incluyendo muerte cardíaca y necesidad de nueva revascularización coronaria.⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁷⁾

A la vista de estos resultados, la rigidez arterial puede ser un componente significativo en el mayor riesgo cardiovascular que se asocia al fallo renal, explicando la mayor morbimortalidad de origen cardiovascular que presentan los enfermos renales y por ende, los pacientes con isquemia crítica que asocian insuficiencia renal, y sugiriendo la utilización de la VOP.

La VOP, en nuestro estudio, no sólo se ha asociado a un peor pronóstico desde el punto de vista vital, si no que ha aparecido como un marcador de riesgo de una peor evolución de la extremidad, pues se ha asociado al empeoramiento clínico, OR de 2,25 en el análisis univariante, (con un importante porcentaje de pacientes que vuelven a entrar en isquemia crítica) y ha sido el único parámetro que ha aparecido como factor de riesgo para la reintervención a corto plazo tras la revascularización en pacientes con isquemia crítica, OR de 2,18. La elevada

calcificación y rigidez arterial que refleja la VOP, puede condicionar el fracaso de las técnicas de revascularización. En la cirugía abierta, la calcificación y rigidez arterial supone una mayor dificultad técnica y una menor permeabilidad de los injertos debido a un peor lecho arterial distal al injerto. Las lesiones calcificadas y rígidas también suponen un desafío para las técnicas endovasculares, con un menor éxito técnico y una mayor tasa de reestenosis. En este sentido, la VOP ya se ha sugerido como un marcador pronóstico de reestenosis intrastent en la revascularización coronaria, sugiriendo la utilización de este marcador como ayuda en la decisión del tipo de stent a utilizar.⁽¹⁰⁸⁾

A la vista de nuestros hallazgos, consideramos que la medición de la velocidad de la onda de pulso es un parámetro relativamente sencillo de medir, incluso de forma manual, barato y reproducible y que ofrece una importante información acerca del pronóstico, tanto vital como de la extremidad, de los pacientes con isquemia crítica. Así pues, se podría sugerir dentro de las herramientas habituales en la estratificación del riesgo y toma de decisiones en este complejo grupo de pacientes.

6.6. Limitaciones del estudio y futuras investigaciones

Aunque el presente trabajo se trata de un estudio prospectivo, se ha limitado a pacientes de un solo centro sometidos a revascularización en un corto espacio de tiempo. Esto ha llevado a un tamaño muestral relativamente pequeño, lo que ha podido condicionar la ausencia de diferencias significativas en algunos de los análisis, como el impacto de la IL-6, que obtuvo en ocasiones valores cercanos a la significación; así como el análisis específico de los subgrupos de pacientes fallecidos o amputados con sólo cuatro y tres pacientes respectivamente.

En la serie se ha considerado empeoramiento clínico al retorno de la extremidad a cualquier grado de enfermedad arterial periférica desde la intervención. Sin embargo, el impacto sobre la calidad de vida y pronóstico del paciente difiere claramente entre la claudicación o la vuelta a la isquemia crítica.

Los criterios de exclusión empleados han sido exigentes con el objetivo de eliminar posibles sesgos en las mediciones ecográficas, pero al mismo tiempo podrían haber condicionado algún tipo de sesgo de selección y haber hecho la muestra menos representativa.

Las exploraciones ecográficas han sido realizadas por un único explorador, la investigadora principal del estudio, de forma manual. Pensamos que podría ser adecuado realizar las mismas mediciones entre dos exploradores y valorar la concordancia interobservador.

El seguimiento de los pacientes con isquemia crítica puede ser complicado, con un número de pérdidas nada despreciable durante el seguimiento, donde no es raro que los pacientes no acudan a las revisiones por su importante limitación de la calidad de vida.

A pesar de las limitaciones y de que los resultados hayan de ser interpretados con cautela, consideramos que los datos obtenidos no son despreciables y abren una interesante línea de investigación.

Pensamos que sería interesante ampliar el estudio, tanto desde el punto de vista del tamaño muestral, como del tiempo de seguimiento para poder valorar el impacto de estos biomarcadores a más largo plazo.

Por otro lado, creemos que, con un mayor tamaño muestral, sería importante realizar un análisis de forma independiente de los pacientes sometidos a cirugía abierta o endovascular, así como analizar el impacto de estos biomarcadores en subgrupos de mayor riesgo, como pacientes diabéticos o con insuficiencia renal terminal.

Por último, si se ha demostrado la utilidad de estos marcadores no invasivos de aterosclerosis en la isquemia crítica de las extremidades inferiores, podría ser útil la evaluación de su posible utilización en otras patologías de nuestro campo, como los pacientes con enfermedad aneurismática sometidos a reparación mediante cirugía abierta o endovascular.

7. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes intervenidos por isquemia crítica de extremidades inferiores son varones mayores de 70 años. Los factores de riesgo más habituales son la hipertensión arterial, el tabaquismo, la dislipemia y la diabetes. Estos pacientes son tratados frecuentemente mediante técnicas endovasculares.
2. Los pacientes intervenidos por isquemia crítica de extremidades inferiores presentan unos niveles analíticos elevados de PCR, VSG, R-IL-2 e IL-6, además de unos niveles disminuidos de HDL. La VOP también presentó valores superiores a la normalidad.
3. Tras 3 meses de seguimiento, los valores de PCR, VSG, R-IL-2 e IL-6 experimentaron una disminución significativa, aunque permanecieron por encima de los límites superiores de la normalidad. Los niveles de HDL regresaron a la normalidad consiguiendo un descenso significativo del índice de riesgo de colesterol y del cociente LDL/HDL. La VOP no experimentó una variación significativa.
4. La tasa de complicaciones mayores fue elevada en el perioperatorio (4 de cada 10 pacientes) afectando incluso a la mitad de la muestra transcurridos 3 meses. A los 3 meses de seguimiento un tercio de los pacientes incluidos en el estudio precisaron reintervención de revascularización, amputación mayor o habían fallecido.
5. Valores de PCR $>41,5$ mg/l constituyen un factor de riesgo independiente para la aparición de complicaciones mayores periperatorias. Otros factores de riesgo encontrados son: el R-IL-2 $>878,5$ U/ml para el empeoramiento clínico, la VOP $>10,5$ m/s para la necesidad de reintervención y la edad >75 años para la mortalidad. De tal forma, los niveles de R-IL-2 $>878,5$ U/ml y la VOP $>10,5$ m/s se comportaron como factores de riesgo independientes para aparición de eventos adversos.

6. La supervivencia de los pacientes intervenidos de isquemia crítica de extremidades inferiores dependió de la edad superior a 75 años. Además, el tiempo libre de empeoramiento clínico dependió de la presencia de calcinosis, un nivel de R-IL-2 $>878,5$ U/ml y de una VO P $>10,5$ m/s; el tiempo libre de reintervención de una VOP $>10,5$ m/s; y el tiempo libre de evento adverso de la presencia de DM, calcinosis, R-IL-2 $>878,5$ U/ml y VOP $>10,5$ m/s.

7. Por lo tanto, la utilización de los marcadores no invasivos de aterosclerosis PCR, R-IL-2 y VOP constituyen predictores de riesgo de los pacientes intervenidos de isquemia crítica de extremidades inferiores.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet Lond Engl.* 2002;360(9343):1347-60.
2. Sumpio BE. Atherosclerosis: Biological and Surgical Considerations. En: Enrico Ascher, editor. *Haimovici's Vascular Surgery.* 6th ed. Wiley-Blackwell; 2012. p. 148-77.
3. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: Lessons from mouse models. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:802-15.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
5. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):325-33.
6. Simón A, Castro A, Kaski JC. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(2):211-7.
7. Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27-36.
8. Pérez R, Kaski JC. Intrleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:738-50.
9. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1995;91(9):2488-96.
10. Sánchez-Recalde A null, Carlos Kaski J. Diabetes mellitus, inflamación y aterosclerosis coronaria: perspectiva actual y futura. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54(6):751-63.

11. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ. Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(7):1591-601.
12. Martínez-González J, Llorente-Cortés V, Badimon L. Biología celular y molecular de las lesiones ateroscleróticas. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(2):218-31.
13. Freeman MW. Macrophage scavenger receptors. *Curr Opin Lipidol*. 1994;5(2):143-8.
14. Weissberg PL. Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. *Heart Br Card Soc*. 2000;83(2):247-52.
15. Davies MJ. Acute coronary thrombosis--the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl L:3-7.
16. Kaski JC. Inflamación, infección y enfermedad coronaria: mitos y realidades. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53(10):1311-7.
17. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001;103(9):1194-7.
18. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016;118(1):145-56.
19. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101(12):1372-8.
20. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuffi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999;99(16):2079-84.
21. Ritchie ME. Nuclear factor-kappaB is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation*. 1998;98(17):1707-13.

22. Bourcier T, Sukhova G, Libby P. The nuclear factor kappa-B signaling pathway participates in dysregulation of vascular smooth muscle cells in vitro and in human atherosclerosis. *J Biol Chem.* 1997;272(25):15817-24.
23. Schönbeck U, Mach F, Sukhova GK, Murphy C, Bonnefoy JY, Fabunmi RP, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997;81(3):448-54.
24. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular stiffness: its measurement and significance for epidemiologic and outcome studies. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2008;3(1):184-92.
25. Gosse P, Roche F, Dauphinot V, Maudoux D, Pichot V, Barthelemy JC. Components of arterial stiffness in a population of 65-year-old subjects: PROOF study. *J Hypertens.* 2008;26(6):1138-46.
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
27. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Evaluación no invasiva de la función endotelial en la práctica clínica. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed.* 2012;65(1):80-90.
28. Calabia J, Torguet P, Garcia M, Garcia I, Martin N, Guasch B, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound.* 2011;9:13.
29. Estadella C, Vázquez S, Oliveras A. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2010;203-10.
30. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertens Dallas Tex.* 1996;27(2):168-75.

31. Adji A, Hirata K, O'Rourke MF. Clinical use of indices determined non-invasively from the radial and carotid pressure waveforms. *Blood Press Monit.* 2006;11(4):215-21.
32. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11.
33. Seeland U, Brecht A, Nauman AT, Oertelt-Prigione S, Ruecke M, Knebel F, et al. Prevalence of arterial stiffness and the risk of myocardial diastolic dysfunction in women. *Biosci Rep.* 2016;36(5):1-9.
34. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values». *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338-50.
35. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2):H1004-1011.
36. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J.* 1995;74(3):247-53.
37. Koh KK, Han SH, Chung W-J, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, et al. Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombolytic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2004;93(11):1432-5, A10.
38. Yilmaz MI, Carrero JJ, Martín-Ventura JL, Sonmez A, Saglam M, Celik T, et al. Combined therapy with renin-angiotensin system and calcium channel blockers in type 2 diabetic hypertensive patients with proteinuria: effects on soluble TWEAK, PTX3, and flow-mediated dilation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010;5(7):1174-81.

39. Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, Boccioletti V, Mozzini C, Manfro S, et al. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1251-7.
40. Merchant N, Searles CD, Pandian A, Rahman ST, Ferdinand KC, Umpierrez GE, et al. Nebivolol in high-risk, obese African Americans with stage 1 hypertension: effects on blood pressure, vascular compliance, and endothelial function. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2009;11(12):720-5.
41. Bruno RM, Bianchini E, Faita F, Taddei S, Ghiadoni L. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:34.
42. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2010;375(9709):132-40.
43. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG, et al. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk scores for global cardiovascular risk prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation*. 2012;125(14):1748-56.
44. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, McEvoy JW, Budoff MJ, Blumenthal RS, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. *Ann Intern Med*. 2015;162(4):266-75.
45. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):215-22.
46. Esteve E, Castro A, López-Bermejo A, Vendrell J, Ricart W, Fernández-Real J-M. Serum interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in healthy men independently of insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2007;30(4):939-45.

47. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev.* 2014;22(3):147-51.
48. Weiner SD, Ahmed HN, Jin Z, Cushman M, Herrington DM, Nelson JC, et al. Systemic inflammation and brachial artery endothelial function in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart Br Card Soc.* 2014;100(11):862-6.
49. Upadhyya S, Mooteri S, Peckham N, Pai RG. Atherogenic effect of interleukin-2 and antiatherogenic effect of interleukin-2 antibody in apo-E-deficient mice. *Angiology.* 2004;55(3):289-94.
50. Merino J. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integr.* 2002;39:325-9.
51. Assayag EB, Bova I, Kesler A, Berliner S, Shapira I, Bornstein NM. Erythrocyte aggregation as an early biomarker in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Dis Markers.* 2008;24(1):33-9.
52. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;51(1):230-41.
53. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
54. White JV, Rutherford RB, Ryjewski C. Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg.* 2007;20(1):62-7.
55. Dormandy J, Belcher G, Broos P, Eikelboom B, Laszlo G, Konrad P, et al. Prospective study of 713 below-knee amputations for ischaemia and the effect of a prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg.* 1994;81(1):33-7.

56. Caro J, Migliaccio-Walle K, Ishak KJ, Proskorovsky I. The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:14.
57. Shammass NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(2):229-34.
58. Steunenbergh SL, Raats JW, Te Slaa A, de Vries J, van der Laan L. Quality of Life in Patients Suffering from Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2016;36:310-9.
59. Rundback JH, Armstrong EJ, Contos B, Iida O, Jacobs D, Jaff MR, et al. Key Concepts in Critical Limb Ischemia: Selected Proceedings from the 2015 Vascular Interventional Advances Meeting. *Ann Vasc Surg.* 2017;38:191-205.
60. Biancari F, Salenius J-P, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg.* 2007;31(1):217-225.
61. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg.* 2008;48(6):1464-71.
62. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013;57(5):1186-95.
63. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg.* 2010;51(5 Suppl):5S-17S.

64. Brizuela Sanz JA, González Fajardo JA, Muñoz Moreno MF, Vaquero Puerta C. Diseño y validación interna de una nueva escala de riesgo en isquemia crítica de la extremidad inferior: el modelo ERICVA. *Rev Iberoam Cir Vasc.* 2015;2(3):152-62.
65. Hackam DG. Medical management of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2006;296(1):41; author reply 41-42.
66. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47(4):774-81.
67. Harris SK, Roos MG, Landry GJ. Statin use in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* diciembre de 2016;64(6):1881-8.
68. Sukow B, Kraiss L, Schanzer A, Stone D, Kalish J, DeMartino R, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5 year survival. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):126-33.
69. Soden PA, Zettervall SL, Ultee KHJ, Landon BE, O'Malley AJ, Goodney PP, et al. Dual antiplatelet therapy is associated with prolonged survival after lower extremity revascularization. *J Vasc Surg.* 2016;64(6):1633-44.
70. Thott O, Granath F, Malmstedt J, Wahlgren C-M. Editor's Choice - Dual Antiplatelet Therapy Improves Outcome in Diabetic Patients Undergoing Endovascular Femoropopliteal Stenting for Critical Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2017;53(3):403-10.
71. Virkkunen J, Heikkinen M, Lepäntalo M, Metsänoja R, Salenius J-P, Finnvasc Study Group. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):761-7.
72. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, De Luccia N, Pereira CAB. Meta-analysis of popliteal-to-distal vein bypass grafts for critical ischemia. *J Vasc Surg.* 2006;43(3):498-503.

73. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9501):1925-34.
74. Forbes JF, Adam DJ, Bell J, Fowkes FGR, Gillespie I, Raab GM, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Health-related quality of life outcomes, resource utilization, and cost-effectiveness analysis. *J Vasc Surg*. 2010;51(5 Suppl):43S-51S.
75. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
76. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Dimitrov G, et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2013;15(10):712-6.
77. Thakore AH, Guo C-Y, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*. 2007;99(11):1598-602.
78. Pleskovič A, Letonja MŠ, Vujkovic AC, Nikolajević Starčević J, Gazdikova K, Caprnda M, et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2017;1-6.
79. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. *Stroke J Cereb Circ*. 2014;45(10):2924-9.
80. Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci AMS*. 2013;9(2):254-60.
81. Singh AS, Atam V, Yathish BE, Das L, Koonwar S. Role of erythrocyte

sedimentation rate in ischemic stroke as an inflammatory marker of carotid atherosclerosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2014;5(1):40-5.

82. Xie D, Hu D, Zhang Q, Sun Y, Li J, Zhang Y. Increased high-sensitivity C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and lactic acid in stroke patients with internal carotid artery occlusion. *Arch Med Sci AMS.* 2016;12(3):546-51.

83. Chaparala RPC, Orsi NM, Lindsey NJ, Girn RS, Homer-Vanniasinkam S. Inflammatory profiling of peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2009;23(2):172-8.

84. Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Simili M, Puccia G, Libra M, et al. Patients with unrecognized peripheral arterial disease (PAD) assessed by ankle-brachial index (ABI) present a defined profile of proinflammatory markers compared to healthy subjects. *Cytokine.* 2012;59(2):294-8.

85. Signorelli SS, Anzaldi M, Libra M, Navolanic PM, Malaponte G, Mangano K, et al. Plasma Levels of Inflammatory Biomarkers in Peripheral Arterial Disease: Results of a Cohort Study. *Angiology.* 2016;67(9):870-4.

86. Cauley JA, Kassem AM, Lane NE, Thorson S, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Prevalent peripheral arterial disease and inflammatory burden. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):213.

87. Jalkanen J, Maksimow M, Hollmén M, Jalkanen S, Hakovirta H. Compared to Intermittant Claudication Critical Limb Ischemia Is Associated with Elevated Levels of Cytokines. *PloS One.* 2016;11(9):e0162353.

88. Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *VASA Z Gefasskrankheiten.* 2015;44(5):341-8.

89. Brand M, Woodiwiss AJ, Michel F, Booyesen HL, Veller MG, Norton GR. A mismatch between aortic pulse pressure and pulse wave velocity predicts advanced peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* 2013;46(3):338-46.

90. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2005;46(5):1118-22.
91. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely L, Lorenz TJ, et al. Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure in lower extremity bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2006;43(4):742-751.
92. Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2017;259:75-82.
93. Owens CD, Ridker PM, Belkin M, Hamdan AD, Pomposelli F, Logerfo F, et al. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):2-9.
94. Yuan Y, Qiu H, Hu X, Luo T, Gao X, Zhao X, et al. Predictive value of inflammatory factors on contrast-induced acute kidney injury in patients who underwent an emergency percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2017; [Epub ahead of print]
95. Sakamoto A, Ishizaka N, Saito K, Imai Y, Morita H, Koike K, et al. Serum levels of IgG4 and soluble interleukin-2 receptor in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2012;413(5-6):577-81.
96. Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I. Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2013; 63-9.
97. Durda P, Sabourin J, Lange EM, Nalls MA, Mychaleckyj JC, Jenny NS, et al. Plasma Levels of Soluble Interleukin-2 Receptor α : Associations With Clinical Cardiovascular Events and Genome-Wide Association Scan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(10):2246-53.

98. Dinh TN, Kyaw TS, Kanellakis P, To K, Tipping P, Toh B-H, et al. Cytokine therapy with interleukin-2/anti-interleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells and attenuates development and progression of atherosclerosis. *Circulation*. 2012;126(10):1256-66.
99. Kasahara K, Sasaki N, Yamashita T, Kita T, Yodoi K, Sasaki Y, et al. CD3 antibody and IL-2 complex combination therapy inhibits atherosclerosis by augmenting a regulatory immune response. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000719.
100. De Haro J, Esparza L, Bleda S, Varela C, Sanchez C, Acin F. Attenuation of early atherosclerotic lesions by immunotolerance with β 2 glycoprotein I and the immunomodulatory effectors interleukin 2 and 10 in a murine model. *J Vasc Surg*. 2015;62(6):1625-31.
101. Noce A, Canale MP, Capria A, Rovella V, Tesauro M, Splendiani G, et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging*. 2015;7(4):269-79.
102. Bourantas CV, Zhang Y-J, Garg S, Iqbal J, Valgimigli M, Windecker S, et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart Br Card Soc*. 2014;100(15):1158-64.
103. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
104. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA, et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e002189
105. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2001;37(5):1236-41.

106. Townsend RR, Wimmer NJ, Chirinos JA, Parsa A, Weir M, Perumal K, et al. Aortic PWV in chronic kidney disease: a CRIC ancillary study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):282-9.
107. Zhu Z, Yan Z, Zhang L, Du R, Zhu J, Zuo J, et al. Increased arterial stiffness after coronary artery revascularization correlates with serious coronary artery lesions and poor clinical outcomes in patients with chronic kidney disease. *Cardiorenal Med*. 2014;4(3-4):280-9.
108. Prskalo Z, Brizić I, Markota D, Markota I, Boban M, Tomic M, et al. Arterial stiffness in patients with coronary artery disease: relation with in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:128.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Aprobación del proyecto de investigación por el Comité ético del área de Salud Valladolid-Este.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 17 de Julio de 2014

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 17 de Julio de 2014, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

PI14-186 CINV-14- 75	EVOLUCIÓN DE LOS MARCADORES NO INVASIVOS EN LOS PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES. ISABEL	I.P.: ISABEL ESTÉVEZ, ENRIQUE M. SAN NORBERTO, CARLOS VAQUERO. SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR. Aprobado por la Comisión de Investigación el 01-07-2014 RECIBIDO: 17-07-2014
----------------------------	--	---

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC Área de Salud Valladolid Este –
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología
Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



ANEXO 2: Consentimiento informado de participación en el estudio.



1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
Versión 4 de 21-03-2014

SERVICIO / UNIDAD: Angiología y Cirugía Vascolar

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Isabel T. Estévez

TELÉFONO DE CONTACTO: 983420000 Ext. 86962

EMAIL: isaestevezfer@saludcastilayleon.es

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: Evolución de los marcadores no invasivos en los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores tratados quirúrgicamente.

VERSIÓN DE DOCUMENTO: 1; 21/06/2014

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

La enfermedad cardiovascular derivada de la aterosclerosis supone la primera causa de muerte en la población española, al igual que en el resto de países europeos.

A la hora de medir el grado de enfermedad aterosclerosa, se dispone de distintas herramientas. En primer lugar, los signos y síntomas clínicos de cada una de las patologías por las que puede manifestarse, sin embargo también existen técnicas de diagnóstico no invasivas y parámetros analíticos útiles para este propósito, incluso en estadios subclínicos de la enfermedad, basadas en las características ecográficas de la pared arterial, la función endotelial, la elasticidad arterial y los mecanismos inflamatorios que condicionan esta patología.

La enfermedad arteria periférica es la forma de expresión de la patología aterosclerosa más frecuente en los pacientes tratados en Cirugía Vascolar. El sello distintivo de la EAP consiste en un problema de oferta y demanda, es decir, un flujo sanguíneo insuficiente para la demanda de oxígeno de la extremidad, lo que se manifiesta progresivamente con la aparición de dolor en las extremidades durante la marcha o claudicación. La isquemia crítica se considera el estadio final de esta enfermedad, derivada del déficit crónico de aporte sanguíneo a las extremidades.

De tal forma, con estas pruebas no invasivas se puede valorar el grado de afectación aterosclerótica de los pacientes. De tal modo, constituyen una valiosa herramienta para conseguir investigar los diferentes efectos de los tipos de tratamientos quirúrgicos (amputación primaria, cirugía abierta, cirugía endovascular o híbrida) y tratamientos farmacológicos (antiagregantes, anticoagulantes, estatinas, IECAs, etc), en los pacientes que padecen isquemia crítica de extremidades inferiores.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca varios aspectos importantes:

A) La donación de muestras es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) Se solicita su autorización para la toma y uso en investigación biomédica de muestras de sangre. En dichas muestras se obtendrán y/o analizarán células y parámetros bioquímicos utilizando los métodos que el investigador principal considere necesarios para avanzar en la línea de trabajo arriba expuesta.

D) Se le tomará un volumen relativamente pequeño (10 ml) de sangre venosa mediante una punción en el brazo (antes del alta, y en una revisión al mes y a los 6 meses). La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

Se entrega copia de este documento al paciente

1

E) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

F) Las muestras y los productos obtenidos de las mismas serán almacenados y custodiados en la Unidad de Apoyo a la Investigación del HCUV, lugar designado para este fin por el Investigador Principal del Estudio. La persona responsable de la custodia es el Dr. Jesús Bermejo, responsable del biobanco. La muestra quedará allí depositada de forma indefinida, al menos hasta la consecución de los fines científicos de la línea de trabajo arriba expuesta (siempre que no se haya consumido en su totalidad en el curso de los trabajos asociados a la misma). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se le volverá a solicitar su consentimiento para ello.

G) Los datos personales asociados a las muestras serán tratados según lo dispuesto en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

H) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, Dra. Isabel Estévez.

I) Las muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser utilizadas por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichas muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser cedidas a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Este.

J) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

K) Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio: "Evolución de los marcadores no invasivos en los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores tratados quirúrgicamente."

Yo, _____

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL
FECHA

NOMBRE Y APELLIDOS

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

Se entrega copia de este documento al paciente

3

ANEXO 3: Valores normales de los parámetros analíticos en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

<i>Parámetro</i>	<i>Valores normales</i>
PCR (mg/l)	0 – 5
VSG (mm)	1 – 20
R-IL-2 (U/ml)	158 – 623
IL-6 (pg/ml)	0 – 5,90
Hb (gr/dl)	12 – 18
Hto (%)	38 - 52
Leucocitos (x10 ³ /μl)	4 - 10
Neutrófilos (%)	42 – 76
Plaquetas (x10 ³ /μl)	150 – 400
Urea (mg/dl)	10 - 50
Creatinina (mg/dl)	0,6 – 1,4
FG (ml/min/1,73m ²)	>60
GPT (U/l)	2 – 41
GOT (U/l)	2 – 38
GGT (U/l)	7 – 50
FA (U/l)	40 – 129
CPK (U/l)	50 – 170
Colesterol (mg/dl)	120 – 220
HDL (mg/dl)	41 – 72
LDL (mg/dl)	90 – 150
Índice Riesgo Col.	2 – 5
Cociente LDL/HDL	0 – 3,5

Índice Riesgo Col.: Índice de Riesgo Colesterol total/Colesterol HDL.

