

Universidad de Valladolid

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

TESIS DOCTORAL

**DISEÑO, APLICACIÓN CLÍNICA Y
UTILIDAD DE UNA NUEVA ESCALA DE
RIESGO EN ISQUEMIA CRÍTICA DE
EXTREMIDADES INFERIORES**

Presentada por

JOSÉ ANTONIO BRIZUELA SANZ

**para optar al grado de doctor por la
Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

PROF. DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ FAJARDO

PROF. DR. CARLOS VAQUERO PUERTA

VALLADOLID 2014

A mis padres, José Antonio (en el Cielo) y Chiruca

A mi esposa Elena

AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de una forma u otra han contribuido al desarrollo de este trabajo:

A mis directores de tesis, Carlos Vaquero Puerta y José Antonio González Fajardo, maestros durante mi formación como médico y como especialista, ejemplo de dedicación al desarrollo científico de la cirugía vascular e impulsores académicos de este proyecto.

A Santiago Flórez Peláez, que mediante su experiencia académica y profesional ha contribuido a perfeccionar esta tesis con sus consejos y desinteresado trabajo.

A María Fe Muñoz Moreno, por el soporte estadístico en que se basa esta tesis, y que con su paciencia y disponibilidad me ha transmitido los conocimientos necesarios para desarrollarlo.

A mis compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, ya que todos ellos han participado en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes en los que se basa este trabajo.

A mi madre, Chiruca, que me trajo a la vida, y que con su plena dedicación, amor y apoyo incondicional ha hecho de mí la persona que soy ahora.

A Elena, mi esposa, que con su apoyo, paciencia y amor incondicional ha fomentado la culminación de este trabajo.

A todos mis familiares y amigos, por estar siempre a mi lado.

Por último, también quisiera recordar a todas aquellas personas que han sido parte de mi vida y que ya no están entre nosotros, en especial a mi padre, José Antonio; la huella que ha dejado en mí es responsable de lo que soy ahora, lo que también ha contribuido al desarrollo de este trabajo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
<u>1.1 La enfermedad arterial periférica.....</u>	<u>2</u>
1.1.1 Concepto y etiología	2
1.1.2 Factores de riesgo	2
1.1.3 Expresión clínica de la EAP	4
1.1.4 Clasificaciones clínicas de la EAP.....	5
<u>1.2 Isquemia crítica de extremidades inferiores.....</u>	<u>8</u>
1.2.1 Definición	8
1.2.2 Epidemiología e historia natural.....	9
1.2.3 Pronóstico	11
1.2.4 Estrategia diagnóstica en la IC de extremidades inferiores.....	13
<u>1.3 Tratamiento de la IC de extremidades inferiores.....</u>	<u>17</u>
1.3.1 Reducción del riesgo cardiovascular	17
1.3.2 Control del dolor	19
1.3.3 Tratamiento de las lesiones tróficas y la infección asociada	20
1.3.4 Revascularización	21
1.3.5 Tratamientos alternativos a la revascularización	27
1.3.6 Amputación mayor del miembro.....	27

<u>1.4 El riesgo en Medicina</u>	29
1.4.1 Indicación quirúrgica y valoración del riesgo. Medicina basada en la evidencia.	29
1.4.2 Estratificación y análisis del riesgo: los modelos predictivos	30
1.4.3 Construcción de un modelo predictivo de riesgo	32
<u>1.5 Escalas de riesgo específicas de IC</u>	35
1.5.1 Escala derivada del registro Finnvasc	35
1.5.2 Escala derivada del ensayo clínico PREVENT III	36
1.5.3 Escala CRAB (Comprehensive Risk Assesment for Bypass).....	37
1.5.4 Modelo predictivo de supervivencia del ensayo clínico BASIL	38
2. HIPÓTESIS	43
3. OBJETIVOS	45
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	47
<u>4.1 Diseño del estudio</u>	47
<u>4.2 Criterios de inclusión y exclusión en la muestra</u>	48
<u>4.3 Descripción de las variables objeto de estudio establecidas</u>	49
4.3.1 Variables demográficas	49
4.3.2 Exploración física y hemodinámica	49
4.3.3 Antecedentes personales.....	50
4.3.4 Analítica de sangre	52
4.3.5 Intervención realizada.....	53

4.3.6 Complicaciones postoperatorias.....	55
4.3.7 Resultados de la intervención.....	56
4.3.8. Puntuación en las escalas de riesgo.....	56
<u>4.4 Proceso de recogida de datos.....</u>	<u>57</u>
<u>4.5 Tratamiento estadístico de los datos</u>	<u>58</u>
4.5.1. Generalidades	58
4.5.2. Análisis de los datos de la muestra	58
4.5.3. Diseño de la escala de riesgo ERICVA y la versión simplificada	59
4.5.4. Aplicación y comparación de las distintas escalas de riesgo.	59
5. RESULTADOS.....	62
<u>5.1 Análisis descriptivo de la muestra total de pacientes</u>	<u>62</u>
5.1.1. Variables demográficas	62
5.1.2. Exploración física y hemodinámica	63
5.1.3. Antecedentes de procedimientos quirúrgicos por isquemia.....	65
5.1.4. Factores de riesgo vascular.....	65
5.1.5. Comorbilidad.....	66
5.1.6. Medicación.....	67
5.1.7. Analítica de sangre periférica	68
5.1.8. Intervenciones realizadas en la muestra	68
5.1.9. Exitus y amputación mayor.....	72
5.1.10. Complicaciones postoperatorias.....	72

<u>5.2. Comparación de la muestra de derivación y la de validación de la escala de riesgo</u>	78
<u>5.3. Análisis univariante de la muestra de derivación respecto a supervivencia libre de amputación (Kaplan Meier).</u>	85
5.3.1. Variables demográficas	85
5.3.2. Exploración física y hemodinámica	85
5.3.3. Factores de riesgo vascular	89
5.3.4. Comorbilidad	89
5.3.5. Medicación	89
5.3.6. Antecedentes de intervenciones previas por isquemia de extremidades inferiores	89
5.3.7. Analítica de sangre periférica	96
5.3.8. Intervenciones realizadas	102
<u>5.4. Análisis multivariante y desarrollo de la escala ERICVA</u>	105
5.4.1. Análisis multivariante de la muestra de derivación	105
5.4.2. Desarrollo de la escala de riesgo	106
5.4.3. Desarrollo de la escala ERICVA simplificada	111
<u>5.5. Aplicación de las escalas de riesgo a la muestra</u>	113
5.5.1. Aplicación de las escalas en la muestra de derivación	113
5.5.2. Validación interna de la escala de riesgo ERICVA	115
6. DISCUSIÓN	118
<u>6.1 Aportaciones de la escala de riesgo ERICVA</u>	118

6.1.1 Utilidad en la toma de decisiones clínicas	118
6.1.2 Utilidad en la gestión de la calidad de los servicios.....	118
6.1.3 Características de la escala ERICVA: simplicidad de uso.....	119
6.1.4 ERICVA simplificada.....	121
<u>6.2 Aplicabilidad de las escalas de riesgo en IC</u>	<u>122</u>
6.2.1 Validez de los distintos modelos en nuestro entorno	122
6.2.2 Validez en distintos entornos geográfico-poblacionales.....	123
6.2.3 Persistencia de la validez en el tiempo	124
<u>6.3 Discusión sobre las diferencias de las distintas escalas de riesgo en el campo de la isquemia crítica</u>	<u>125</u>
6.3.1 Variable objetivo evaluada	125
6.3.2 Momento temporal del evento desfavorable	126
6.3.3 Tipo de intervenciones incluidas.....	129
6.3.4 Origen de la población usada para el desarrollo de la escala.....	130
<u>6.4 Análisis de las características de la muestra.....</u>	<u>131</u>
6.4.1 Mortalidad, amputación mayor y supervivencia libre de amputación de la muestra	132
6.4.2 Comparación de la muestra de derivación de validación interna	132
<u>6.5 Factores de riesgo de muerte y/o amputación al año observados en la escala de riesgo ERICVA.....</u>	<u>133</u>
6.5.1 Cociente neutrófilos/linfocitos en sangre periférica	133
6.5.2 Amputación mayor contralateral previa.....	135

6.5.3 Diálisis	136
6.5.4 Pérdida tisular mayor	137
6.5.5 Enfermedad cerebrovascular	137
6.5.6 Diabetes mellitus.....	138
6.5.7 Neoplasia activa en los últimos 5 años	138
6.5.8 Anemia	139
6.5.9 Exploración hemodinámica perimaleolar con doppler.....	140
6.5.10 Ingreso urgente	141
6.5.11 EPOC/Asma	141
<u>6.6 Factores de riesgo de muerte y/o amputación al año observados en otros modelos de riesgo pero no en la escala ERICVA</u>	<u>142</u>
6.6.1 Enfermedad coronaria	142
6.6.2 Edad.....	143
6.6.3 Dependencia funcional	144
6.6.4 Tabaquismo.....	144
6.6.5 Índice de masa corporal.....	145
6.6.6 Localización anatómica de la enfermedad	145
<u>6.7 Limitaciones del presente trabajo</u>	<u>146</u>
<u>6.8 Perspectivas futuras de desarrollo</u>	<u>148</u>
7. CONCLUSIONES	150
8. BIBLIOGRAFÍA	152

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla I: Clasificación de Fontaine de la isquemia crónica de extremidades inferiores 6
- Tabla II: Clasificación de Rutherford de la isquemia crónica de las extremidades inferiores..... 7
- Tabla III: Clasificación TASC de las lesiones del sector aortoiliaco..... 23
- Tabla IV: Clasificación TASC de las lesiones del sector femoropoplíteo. ... 24
- Tabla V: Escala de riesgo derivada del registro Finnvasc. 40
- Tabla VI: Escala de riesgo derivada del ensayo clínico PREVENT III. 40
- Tabla VII: Escala de riesgo CRAB..... 41
- Tabla VIII: Variables incluidas en el modelo predictivo BASIL..... 41
- Tabla IX: Analítica de sangre periférica (hemograma). 69
- Tabla X: Analítica de sangre periférica (bioquímica). 70
- Tabla XI: Tasa de mortalidad acumulada de la muestra 74
- Tabla XII: Tasa de amputación mayor acumulada de la muestra. 75
- Tabla XIII: Tasa de supervivencia libre de amputación mayor acumulada de la muestra..... 76
- Tabla XIV: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (Datos demográficos, mortalidad y amputación mayor) 78
- Tabla XV: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (exploración hemodinámica y antecedentes vasculares) 79

- Tabla XVI: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (factores de riesgo vascular, comorbilidad y medicación)..... 81
- Tabla XVII: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (analítica de sangre periférica)..... 82
- Tabla XVIII: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (complicaciones postoperatorias)..... 83
- Tabla XIX: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (intervenciones realizadas). 84
- Tabla XX: Análisis univariante Kaplan-Meier de la supervivencia libre de amputación mayor (factores de riesgo vascular, comorbilidad y antecedentes de intervenciones por isquemia arterial crónica en extremidades inferiores). 90
- Tabla XXI: Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de amputación mayor (analítica de sangre periférica). 97
- Tabla XXII: Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de amputación mayor (intervención realizada). 104
- Tabla XXIII: análisis multivariante (regresión de logística de Cox) de la supervivencia libre de amputación mayor en la muestra de derivación. 107
- Tabla XXIV: Modelo de riesgo desarrollado a partir de la muestra de derivación (Escala ERICVA). 108
- Tabla XXV: Frecuencia de puntuaciones de la escala ERICVA en la muestra de derivación. 109
- Tabla XXVI: Versión simplificada de la escala ERICVA 111
- Tabla XXVII: Valor de C (área bajo la curva) de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de derivación..... 114

- Tabla XXVIII: Valor de C (área bajo la curva) de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de validación. 116

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Histograma con la distribución etaria de la muestra. 62
- Figura 2: Distribución de la muestra por sexo. 63
- Figura 3: Estadío clínico de Rutherford en la muestra. 64
- Figura 4: Análisis cualitativo de la curva doppler en la muestra. 64
- Figura 5: Antecedentes de intervenciones por isquemia en la muestra. ... 65
- Figura 6: Factores de riesgo vascular en la muestra. 66
- Figura 7: Comorbilidad de la muestra. 67
- Figura 8: Tratamiento farmacológico de la muestra. 67
- Figura 9: Intervenciones quirúrgicas realizadas 71
- Figura 10: Curva de mortalidad acumulada de la muestra 74
- Figura 11: Curva de amputación mayor acumulada de la muestra. 75
- Figura 12: Curva de supervivencia libre de amputación de la muestra. 76
- Figura 13: Frecuencia de complicaciones postoperatorias. 77
- Figura 14: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el estadío clínico. 86
- Figura 15: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la exploración doppler perimaleolar. 87
- Figura 16: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia o no de calcinosis arterial. 88
- Figura 17: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia o no de diabetes mellitus. 91

- Figura 18: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia o no de dislipemia..... 91
- Figura 19: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia o no de enfermedad cerebro-vascular 92
- Figura 20: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva 92
- Figura 21: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia de EPOC o asma. 93
- Figura 22: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia de insuficiencia renal crónica. 93
- Figura 23: Curva de supervivencia libre de amputación mayor en pacientes en hemodiálisis..... 94
- Figura 24: Curva de supervivencia libre de amputación mayor en pacientes con neoplasia..... 94
- Figura 25: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según la presencia de amputación mayor contralateral..... 95
- Figura 26: Curva de supervivencia libre de amputación mayor en pacientes con revascularización previa contralateral. 95
- Figura 27: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el nivel de hemoglobina. 96
- Figura 28: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el nivel de hematocrito. 98
- Figura 29: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el recuento de leucocitos. 98
- Figura 30: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el

recuento de neutrófilos.....	99
• Figura 31: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el recuento de linfocitos.	99
• Figura 32: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el cociente neutrófilos-linfocitos.	100
• Figura 33: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el recuento de plaquetas.	100
• Figura 34: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el nivel de sodio.....	101
• Figura 35: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el nivel de albúmina.	101
• Figura 36: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el tipo de intervención (bypass femoropoplíteo infragenicular protésico).	102
• Figura 37: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el tipo de intervención (bypass femorodistal).	103
• Figura 38: Curva de supervivencia libre de amputación mayor según el tipo de intervención (amputación menor primaria).	103
• Figura 39: Exitus y/o amputación mayor al año en la muestra de derivación según la puntuación en la escala ERICVA.	110
• Figura 40: Exitus y/o amputación mayor al año en la muestra de derivación según la puntuación en la escala ERICVA SIMPLIFICADA	112
• Figura 41: Curvas ROC de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de derivación.....	114
• Figura 42: Curvas ROC de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III Y Finnvasc en la muestra de validación interna	116

INDICE DE ABREVIATURAS

- BASIL: Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg
- CI: Cardiopatía isquémica
- CRAB: Comprehensive Risk Assessment for Bypass
- DM: Diabetes mellitus
- EAP: Enfermedad arterial periférica
- EC: Enfermedad coronaria
- ECV: Enfermedad cerebrovascular
- EEII: Extremidades inferiores
- EPOC: Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica
- ERICVA: Escala de Riesgo en Isquemia Crítica de Valladolid
- HTA: Hipertensión arterial
- IC: Isquemia crítica
- ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
- IRC: Insuficiencia renal crónica
- MBE: Medicina basada en la evidencia
- PREVENT III: PROject of ExVivo graft ENgineering via Transfection III
- SLAM: Supervivencia libre de amputación mayor

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

1.1.1 Concepto Y etiología

La enfermedad arterial periférica (EAP) se define como cualquier proceso patológico que cause estenosis u obstrucción del flujo sanguíneo arterial sistémico, excluyendo el territorio coronario y el intracraneal ^{1,2}. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, hablamos de EAP en particular cuando se produce un déficit de perfusión de carácter crónico en las arterias que irrigan las extremidades inferiores (EEII).

Su etiología es muy variada, con entidades tales como la aterosclerosis, procesos degenerativos del tejido conectivo (Síndrome de Marfan o Ehler-Danlos), displasia fibromuscular, arteritis de diverso origen (Enfermedad de Takayasu, enfermedad de Behçet, tromboangeítis obliterante o enfermedad de Buerger) etc. Sin embargo, cuando nos referimos a EAP de EEII estamos hablando en general de su etiología más frecuente, la aterosclerosis ³.

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria que afecta a la pared de las arterias de grande y mediano calibre, con infiltración lipídica de la íntima y una reacción fibrótica cicatricial que conduce a la formación de placas de ateroma; estas placas pueden llegar a estenosar u obliterar la luz del vaso, así como tornarse inestables y abrirse hacia la luz, induciendo una trombosis oclusiva del vaso ⁴.

1.1.2 Factores de riesgo

Son los rasgos que identifican a un individuo con mayores probabilidades para sufrir una determinada enfermedad; la relación de causalidad queda demostrada cuando un estudio clínico muestra que su

modificación puede evitar la aparición de la enfermedad (prevención primaria) o detener su progresión (prevención secundaria).

La EAP, así como su manifestación más grave, la isquemia crítica (IC), constituyen una de las formas clínicas de la aterosclerosis, por lo que en general comparten los mismos factores de riesgo.

Tabaquismo: La relación entre tabaquismo y EAP está claramente establecida desde 1911; también hay evidencias respecto a que el hábito del tabaco es de dos a tres veces más probable que cause arteriopatía periférica que enfermedad coronaria (EC) ⁵. Además, la respuesta es dosis-dependiente, aumentando tanto la incidencia de arteriopatía periférica, como la gravedad de la misma, con el número de cigarrillos fumados al día y los años de hábito tabáquico ⁶⁻⁸.

Diabetes mellitus (DM): La EAP sintomática es de dos a cuatro veces más frecuente en diabéticos que en no diabéticos ⁹; además la prevalencia de la EAP aumenta con la severidad de la diabetes, teniendo mayor riesgo cuanto mayor sea la cifra de hemoglobina glicosilada (A1c) ¹⁰. La resistencia a la insulina, en pacientes sin diabetes establecida, también aumenta el riesgo un 50 %. La EAP es además más agresiva en pacientes diabéticos, aumentando el riesgo de desarrollar IC ¹¹ y aumentando de 5 a 10 veces el riesgo de amputación de la extremidad ^{12,13}.

Hipertensión arterial (HTA): Está asociada con todas las formas de enfermedad vascular, incluyendo la EAP; sin embargo, la asociación no es tan fuerte como en el caso del tabaquismo o la diabetes ^{14,15}.

Dislipemia: Se ha objetivado que tanto un colesterol total elevado, LDL elevado y HDL disminuido están asociados con mayor riesgo de desarrollar EAP sintomática ^{15,16}. Además parece que el tabaquismo y dislipemia tienen un efecto sinérgico, potenciándose ambos ⁸.

Edad: La edad media de los pacientes con IC es más elevada que los

pacientes con grados menos severos de arteriopatía. En pacientes ancianos, la evolución a IC ocurre muchas veces en el contexto de pluripatología (cardiovascular y no cardiovascular) descompensada ¹⁷.

Género: La prevalencia de EAP sintomática y asintomática parece ser mayor en varones que en mujeres, particularmente en el subgrupo de pacientes más jóvenes. Además, si se analiza la EAP por subgrupos de gravedad, en la IC el ratio varones/mujeres es aún mayor, alcanzando un valor de 3 a 1 en algunos trabajos ¹⁸, aunque en los estudios epidemiológicos basados en poblaciones amplias, la prevalencia ajustada por edad es similar a partir de los 50 años ^{19,20}. Sin embargo, una vez desarrollada la enfermedad el sexo femenino tiene un peor pronóstico de la misma ^{21,22}.

Hiperhomocisteinemia: La hiperhomocisteinemia, por mecanismo etiológico desconocido, es un factor de riesgo para la enfermedad vascular en todas sus manifestaciones, incluida la arteriopatía periférica. Al parecer, está presente en el 30 % de los pacientes jóvenes con EAP sintomática y parece que se correlaciona igualmente con la progresión de la enfermedad ^{23,24}.

Proteína C reactiva: Se trata de un marcador serológico de inflamación sistémica cuya elevación está asociada tanto con el riesgo de desarrollar EAP, como con su progresión a isquemia severa susceptible de revascularización quirúrgica ²⁵.

1.1.3 Expresión clínica de la enfermedad arterial periférica ¹⁸

Los pacientes con EAP pueden estar clínicamente asintomáticos, referir sintomatología compatible con claudicación intermitente, presentar dolor de reposo o sufrir lesiones tróficas.

La claudicación intermitente consiste en la aparición de dolor en las piernas con el esfuerzo físico, concretamente durante la deambulación. El dolor se suele localizar en la zona gemelar, y menos frecuentemente en la cara posterior del muslo y los glúteos. Típicamente es un dolor que obliga al

paciente a pararse unos instantes, apareciendo casi siempre a una distancia fija. En los pacientes claudicantes, la isquemia sólo aparece durante el ejercicio en las áreas musculares, al aumentar estas su metabolismo durante el ejercicio, no existiendo isquemia en reposo.

El dolor de reposo se localiza en el pie, concretamente en la zona distal o en la vecindad de áreas ulceradas o gangrenadas. Suele aliviarse con la bipedestación o la sedestación, incrementándose por la noche con el decúbito. El dolor es descrito como severo e intenso, impidiendo al paciente dormir, y sólo responde parcialmente a los opiáceos.

Las lesiones tróficas consisten en áreas de necrosis o gangrena, y úlceras isquémicas. La gangrena suele localizarse en uno o varios dedos, consistiendo en necrosis del tejido sin infección activa (gangrena seca) o con infección asociada (gangrena húmeda); en casos avanzados progresa hacia el resto de pie, talón y pierna. Las úlceras isquémicas pueden localizarse en las zonas más distales de los dedos, los espacios interdigitales, dorso del pie o talón, apareciendo de forma espontánea o tras traumatismos banales que no tendrían consecuencias en pacientes no isquémicos. Otras veces se trata de lesiones mixtas, es decir, úlceras de decúbito, venosas o hipertensivas que no cicatrizan adecuadamente por déficit de perfusión.

1.1.4 Clasificaciones clínicas de la enfermedad arterial periférica

Existen dos clasificaciones clínicas de la EAP de EEII. La primera fue descrita por Fontaine en los años 50 ²⁶. Se divide en cuatro estadios, subdivididos el segundo y el cuarto en otros dos. En el estadio I se clasifican los pacientes asintomáticos, en el II los pacientes con claudicación intermitente (IIa si la claudicación no es invalidante y IIb si es invalidante), en el III los pacientes con dolor de reposo causado por déficit de perfusión y en el IV los pacientes con lesiones tróficas, bien úlceras isquémicas o bien gangrena establecida (IVa si las lesiones están limitadas y IVb si son extensas) (Tabla I).

La segunda clasificación, denominada de Rutherford ²⁷, establece

grados y categorías (Tabla II). El grado y categoría 0 corresponden a pacientes asintomáticos. El Grado I corresponde a pacientes con claudicación intermitente, que puede ser ligera (categoría 1), moderada (categoría 2) o severa (categoría 3). El grado II o categoría 4 corresponde a pacientes con dolor de reposo isquémico. El grado III corresponde a pacientes con lesiones tróficas isquémicas (úlceras o gangrena) que pueden ser menores (categoría 5) o mayores (categoría 6).

Tabla I: Clasificación de Fontaine de la isquemia crónica de EEII ²⁶.

ESTADÍO	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
I	Asintomático
IIa	Claudicación intermitente no invalidante
IIb	Claudicación intermitente invalidante
III	Dolor de reposo de etiología isquémica
IVa	Lesiones tróficas isquémicas (úlceras o gangrena) limitadas
IVb	Lesiones tróficas isquémicas (úlceras o gangrena) extensas

Tabla II: Clasificación de Rutherford de la isquemia crónica de las EEII ²⁷.

GRADO	CATEGORÍA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
0	0	Asintomático
I	1	Claudicación leve
I	2	Claudicación moderada
I	3	Claudicación severa
II	4	Dolor de reposo isquémico
III	5	Pérdida tisular menor
III	6	Pérdida tisular mayor (pie no salvable)

1.2 Isquemia crítica de extremidades inferiores

1.2.1 Definición

El concepto de IC surge de la necesidad de diferenciar aquellos casos de EAP que suponen un déficit de perfusión de la extremidad tan severo que amenaza la viabilidad del miembro. Desde un punto de vista hemodinámico, la diferencia estriba en que en los pacientes claudicantes la isquemia está limitada al tejido muscular durante el ejercicio físico, no existiendo isquemia en reposo, mientras que en la IC existe una situación de isquemia permanente que afecta la piel de las zonas más distales de la extremidad ¹.

Los criterios diagnósticos de IC han sido objeto de debate a lo largo de los años, aunque el consenso general es asumir que el concepto de IC se corresponde con los estadios clínicos III y IV de Fontaine ²⁶ y las categorías 4, 5 y 6 de Rutherford ²⁷.

En 1982 se definió la IC por el International Vascular Symposium Working Party Definition como la presencia de dolor de reposo que requiera analgesia con opiáceos durante al menos 4 semanas y una presión en el tobillo inferior a 40 mmHg o menor a 60 mmHg en presencia de necrosis tisular o gangrena distal ²⁸.

En 1989 surgió la definición del European Working Group, que establecía el diagnóstico en presencia de dolor de reposo que requiera el uso de opiáceos durante al menos dos semanas o la presencia de ulceración o gangrena, ambas con una presión en el tobillo inferior a 50 mmHg ²⁹.

En 1991 se estableció la definición del Second European Consensus Document que establece el proceso en presencia de dolor isquémico persistente y recurrente que requiera analgesia durante más de dos semanas con una presión en el tobillo inferior a 50 mmHg y/o inferior a 30 mmHg en los dedos del pie, o bien en presencia de ulceración o gangrena en el pie con una presión en el tobillo inferior a 50 mmHg y/o inferior a 30 mmHg en los dedos

del pie³⁰.

En 1993 surge una modificación de la definición del International Vascular Symposium Working Party Definition que establecía la IC como la presencia de dolor de reposo que requiera analgesia con opiáceos durante al menos 4 semanas y una presión en el tobillo inferior a 40 mmHg o la presencia de necrosis tisular o gangrena distal, prescindiendo por lo tanto del criterio hemodinámico en caso de existir lesiones tróficas³¹.

Ante la falta de un consenso claramente establecido, sobre todo en lo que se refiere a parámetros hemodinámicos, los documentos de consenso TASC I (recomendación 73) y TASC II (recomendación 16) indican que el término IC se debe usar en los pacientes con dolor de reposo isquémico, úlceras o gangrena atribuibles a EAP oclusiva probada objetivamente, e implica cronicidad a diferencia de la isquemia aguda^{18,32}.

Existe un subgrupo de pacientes que a pesar de tener una presión de perfusión en el tobillo extremadamente baja, están asintomáticos, no teniendo claudicación intermitente, dolor de reposo, úlceras ni gangrena. Muchas veces la ausencia de claudicación se debe a que son pacientes muy sedentarios, o la falta de dolor de reposo estar en relación con una neuropatía diabética; sin embargo este subgrupo es muy vulnerable pudiendo pasar a la fase de IC con mucha facilidad. Para englobar a este grupo de pacientes se ha acuñado el término de isquemia crónica subcrítica, cuya historia natural y pronóstico no están bien establecidos³³.

1.2.2 Epidemiología e historia natural

Estimar la incidencia y prevalencia de la IC es muy complicado, al contrario que la estimación de la prevalencia e incidencia de la EAP en general, por varias razones:

En primer lugar, mientras que la identificación de pacientes con EAP es sencilla (el criterio de identificar un índice tobillo-brazo inferior a 0,90 es

asequible en cualquier entorno)¹, en el caso de la IC se requiere un proceso diagnóstico especializado que no está fácilmente disponible en el contexto de estudios epidemiológicos a gran escala.

En segundo lugar, el concepto de IC ha surgido recientemente, en 1982³⁴, y además como hemos visto anteriormente ha evolucionado en el tiempo, por lo que distintos estudios de diferentes épocas han aplicado distintos criterios de IC y no son comparables totalmente.

En tercer lugar, las cifras de incidencia y prevalencia de IC se obtienen en muchos casos de forma indirecta a partir de la incidencia de las amputaciones mayores o a partir de la historia natural de la EAP³⁵.

En cuanto al porcentaje de presentación de amputaciones mayores en la población, se estima que, dependiendo del país, entre el 70 % y el 90 % son de etiología vascular. El problema radica en que con demasiada frecuencia estos pacientes no han sido sometidos previamente a una exploración vascular exhaustiva que confirme el diagnóstico de IC como causa principal que ha motivado la amputación³⁶.

En cuanto a la historia natural de la EAP, se estima que en torno al 5 % de los pacientes con claudicación evolucionarán a IC a los 5 años y que el 1-3 % de los pacientes que debutan con arteriopatía periférica lo hacen directamente como IC (generalmente pacientes mayores y sedentarios en los que no existe claudicación porque apenas caminan)¹⁸; sin embargo hay estudios que afirman que la mitad de los pacientes con IC no han presentado síntomas atribuibles a EAP en los seis meses anteriores al diagnóstico³⁷; por ello estimar la incidencia de IC a partir de la historia natural de la EAP es muy discutible.

En base a lo expuesto, asumiendo todas estas precauciones y a falta de otras estimaciones más fiables, se ha establecido que la incidencia de IC en la población occidental se sitúa en torno a 500-1000 casos por cada millón de habitantes y año¹⁸. Por otra parte, cifras basadas en grandes estudios

poblacionales estiman en la población general una incidencia de IC en 220 nuevos casos por millón de habitantes y año, y la prevalencia en torno al 1 % de la población con edades comprendidas entre 60 y 90 años ^{19,38}.

1.2.3 Pronóstico

El pronóstico de la IC de las EEII es de enorme inquietud, debido al alto riesgo de pérdida de la extremidad, así como por el peligro de eventos vasculares mortales (y no mortales) en otros territorios (infarto de miocardio e ictus isquémico), siendo comparable su pronóstico al de muchas neoplasias malignas ¹⁸. Es precisa la diferenciación pronóstica en cuanto a viabilidad de la extremidad, comorbilidad cardiovascular y pronóstico vital.

Pronóstico de la extremidad

La progresión a IC en pacientes con EAP es independiente de que esta haya sido previamente sintomática (claudicación intermitente) o asintomática; ello es debido en parte a que la presencia de síntomas de claudicación dependen de la actividad física del paciente, pudiendo existir pacientes que apenas caminan, pero asintomáticos a pesar de tener déficits de perfusión graves. De hecho, se ha evidenciado que casi la mitad de los pacientes que sufren una amputación mayor por IC no presentaban signos de isquemia en los 6 meses previos ³⁹.

La mayor parte de los pacientes con claudicación intermitente permanecen estables a lo largo del tiempo, no progresando desde el punto de vista clínico. Sólo el 25 % empeora durante el seguimiento, siendo el primer año desde la aparición de los síntomas el periodo de mayor progresión ⁴⁰. Es poco frecuente que un paciente claudicante precise una amputación mayor por progresión a IC, siendo la tasa a los cinco años inferior al 5 % en todos los grandes estudios prospectivos realizados ⁴¹.

Sin embargo, en ese pequeño porcentaje de pacientes con EAP que evolucionan a IC el pronóstico es muy sombrío. Aunque es prácticamente

imposible describir la historia natural de los pacientes con IC (ya que lógicamente en este estadio la mayoría de los pacientes reciben alguna forma de tratamiento activo, bien sea médico, revascularizador o amputación), podemos extraer dos conclusiones sólidas sobre el pronóstico de estos pacientes:

En primer lugar, sabemos que como tratamiento inicial, el 25 % son tratados mediante amputación primaria, el 25 % mediante tratamiento médico y en torno al 50 % mediante revascularización; al año sólo el 25 % está vivo sin síntomas de isquemia, mientras que otro 25 % ha fallecido, otro 20 % sigue con IC no resuelta y el 30 % restante está vivo pero amputado ¹⁸.

En segundo lugar, para el subgrupo de pacientes con IC no revascularizable, existen datos provenientes de ensayos clínicos basados en tratamiento médico exclusivo que arrojan una tasa de amputación mayor en torno al 40 % al año ⁴²⁻⁴⁴.

Comorbilidad cardiovascular

Los pacientes con arteriopatía periférica de EEII presentan enfermedad aterosclerótica en otros territorios arteriales, como el sistema coronario, troncos supraaórticos, enfermedad vasculorrenal y arterias viscerales.

La EC se presenta en proporciones variables dependiendo de los métodos diagnósticos empleados; así, se ha visto que basándonos en la historia clínica y el electrocardiograma entre un tercio y la mitad de los pacientes con arteriopatía de EEII presentan signos de EC ^{45,46}; cuando al electrocardiograma se añaden pruebas de esfuerzo, en dos tercios de los enfermos aparecen criterios de positividad ⁴⁷; y por último, si se hacen angiografía coronarias, hasta en el 90 % de los pacientes con EAP evolucionada son manifiestas imágenes de estenosis u oclusión aterosclerótica en las arterias coronarias ⁴⁸.

En cuanto a la enfermedad cerebrovascular (ECV), entre el 12 % y el 25 % de los pacientes con arteriopatía de las EEII presentan estenosis de carótida hemodinámicamente significativa en ecodoppler ⁴⁹⁻⁵¹; además la extensión de la enfermedad en las EEII se correlaciona con la extensión de la enfermedad a nivel cerebrovascular ⁵².

Pronóstico vital del paciente

Como ha sido expuesto, los pacientes con arteriopatía periférica tienen un riesgo elevado de eventos cardiovasculares mayores (infarto de miocardio, ictus isquémico o muerte cardiovascular), con una incidencia situada entre 5-7 casos por 100 habitantes al año, según las series ⁵³. La EC es la principal causa de muerte en estos pacientes (en torno al 50 %), seguida del ictus (10%-20 %). Sólo el 30 % de los pacientes fallecerán por causas no vasculares ⁵⁴.

A estos datos hay que añadir que el riesgo vital se incrementa con la gravedad de la arteriopatía de EEII. Así, entre los pacientes con IC, es esperable una mortalidad en torno al 20 % en el primer año tras el diagnóstico ⁵⁵⁻⁵⁶. Igualmente se sabe que la tasa de incidencias cardiovasculares mayores aumenta a medida que disminuye el índice tobillo-brazo; los pacientes con un índice inferior a 0,5 tienen el doble de mortalidad que los pacientes con un índice superior a 0,5 ¹³.

1.2.4 Estrategia diagnóstica en la isquemia crítica de EEII

Anamnesis y exploración física: diagnóstico diferencial

Los pacientes con IC suelen referir dolor de reposo y/o presentar lesiones tróficas (úlceras o signos de gangrena). Los pulsos distales (pedio y tibial posterior) están ausentes, y dependiendo la localización de la enfermedad, a veces tampoco hay pulsos poplíteos ni femorales. El pie suele estar pálido y frío en decúbito, y presentar rubor o eritromelia declive por vasodilatación máxima como último intento de suplencia ¹⁸.

Hay que asegurar que el dolor y/o las lesiones se deben al déficit de

perfusión, y no a otras causas. Así, hay que hacer un diagnóstico diferencial del dolor de reposo frente al dolor de la neuropatía diabética, el síndrome de dolor regional complejo, la compresión de raíces lumbociáticas etc. En cuanto a las úlceras arteriales, suelen localizarse en las zonas distales de los dedos, pie o talón, ser muy dolorosas y tener fondo pálido, sin tejido de granulación o con fondo necrótico; requieren diagnóstico diferencial frente a las úlceras venosas, mixtas, hipertensivas, neuropáticas o neuroisquémicas ¹⁸.

Exploración hemodinámica

Para confirmar el diagnóstico de IC son necesarias pruebas hemodinámicas que objetiven una disminución importante de la perfusión de la extremidad ¹⁸.

La ultrasonografía doppler permite estimar el flujo arterial que perfunde una extremidad de forma cualitativa y cuantitativa. Mediante el análisis de las ondas espectrales, se puede comprobar que en los pacientes con IC la onda, habitualmente trifásica, se amortigua hasta hacerse bifásica o monofásica siendo imposible en muchas ocasiones captarla en las arterias perimaleolares ⁵⁷.

El índice tobillo-brazo, de utilidad para el diagnóstico en la arteriopatía periférica en general, tiene poca aplicabilidad en la IC; muchas veces no es posible calcularlo por la imposibilidad de obtener un registro adecuado de la onda (por ausencia de flujo o por ser laminar), o por estar artificialmente elevado por imposibilidad de colapsar los vasos tibiales por la calcificación ⁵⁸. En estos casos, el índice dedo-brazo (más difícil de cuantificar), puede tener mayor utilidad, ya que los vasos digitales no suelen estar calcificados ⁵⁹. En cualquier caso, ambas pruebas deberían de dar valores de presión sistólica en tobillo muy bajos o indetectables en pacientes con IC.

Aunque menos extendidas y no tan ampliamente disponibles, existen pruebas de perfusión tisular que pueden ser útiles en casos de isquemia avanzada tanto para confirmar el diagnóstico, valorar la necesidad de

revascularización o predecir el potencial de cicatrización de las lesiones. Estas pruebas son la medición transcutánea de presión de oxígeno, la medición con láser doppler de la presión de perfusión cutánea o la medición hiperespectral de la oxigenación tisular ⁶⁰⁻⁶².

Técnicas de imagen

El objetivo de las pruebas de imagen en el contexto de la IC es precisar la localización y extensión anatómica de la enfermedad aterosclerótica para valorar la mejor opción de revascularización, bien sea cirugía convencional o endovascular. No se debe realizar una prueba de imagen si de entrada se desestima la opción de revascularización.

La exploración arterial de las EEII mediante ecodoppler presenta una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 94 %, comparado con la angiografía ⁶³. Su principal ventaja es que no es invasiva y no usa contrastes ni radiación, aunque precisa ser realizada por personal específicamente entrenado y no está exenta de cierta subjetividad. Permite obtener una cartografía arterial desde la arteria aorta hasta los vasos tibiales en manos experimentadas ⁶⁴, aunque en los vasos más distales así como en los vasos calcificados su fiabilidad disminuye bastante ⁶⁵.

La exploración mediante tomografía computarizada (angio TC) tiene mayor fiabilidad que el ecodoppler. No es invasiva y en ausencia de calcificaciones su fiabilidad es elevada; la presencia de stents no impide la correcta visualización de la luz de los vasos. Sus principales inconvenientes son el uso de contrastes iodados nefrotóxicos, grandes dosis de radiación y los artefactos que producen los vasos calcificados, que hacen difícil su interpretación ⁶⁶⁻⁶⁷.

La angiografía por resonancia magnética es un técnica no invasiva, que además no usa contrastes iodados sino gadolinio (no hay peligro de nefrotoxicidad) ni radiaciones ionizantes. Además la imagen no se artefacta por la calcificación de los vasos. Sin embargo como inconvenientes tiene que

tiende a sobreestimar los grados de estenosis, que los implantes metálicos (stents) pueden producir artefactos de imagen y que la contaminación venosa impide una adecuada valoración de los vasos distales; además está contraindicada en pacientes con marcapasos, desfibriladores y clips intracraneales⁶⁸⁻⁷⁰.

La arteriografía digital con contraste ha sido considerada tradicionalmente el “gold standard” en el estudio por imagen de la arteriopatía periférica de EEII². Se trata de una exploración invasiva que requiere punción arterial (riesgo de complicaciones como pseudoaneurismas), cateterización del vaso e inyección de contrastes iodados (riesgo de reacción alérgica o nefropatía por contraste)⁷¹, además de usar radiaciones ionizantes⁷². Sin embargo, la capacidad de mostrar un completo mapa de la circulación arterial del miembro inferior fácilmente interpretable hace que siga siendo la prueba más fiable para la planificación quirúrgica; además, permite realizar técnicas endovasculares durante el procedimiento.

1.3 Tratamiento de la isquemia crítica de EEII

Los objetivos terapéuticos en el abordaje de la IC de EEII son los siguientes:

- Aliviar el dolor asociado a la isquemia
- Controlar la infección asociada a las lesiones
- Conseguir la cicatrización de las lesiones
- Evitar la pérdida de la extremidad
- Prolongar la supervivencia del paciente

La revascularización del miembro afectado es el objetivo primordial en el tratamiento de la IC ⁷³. Sin embargo no todos los pacientes son subsidiarios de revascularización, bien por imposibilidad técnica o bien porque la revascularización supone un riesgo quirúrgico inasumible; en estos casos se deben valorar tratamientos alternativos, así como establecer un tratamiento paliativo para controlar el dolor y la infección. No obstante muchas veces no se consigue controlar adecuadamente el dolor y la infección sin revascularización previa, por lo que estos pacientes, junto con los que presentan lesiones muy extensas e irreversibles, son finalmente subsidiarios de un amputación mayor del miembro ⁷⁴.

Por otra parte para prolongar la supervivencia del paciente se requiere un tratamiento médico agresivo. Se debe realizar un control estricto de los factores de riesgo vascular, ya que gran parte de la mortalidad en este subgrupo poblacional es etiológicamente cardiovascular. Asimismo es necesario optimizar la comorbilidad asociada en estos pacientes, cardiológica, pulmonar y renal fundamentalmente.

1.3.1 Reducción del riesgo cardiovascular

Aunque los pacientes con IC tienen el mismo perfil de riesgo cardiovascular que los pacientes con claudicación intermitente, el hecho de que presenten una aterosclerosis más extensa y difusa, en un grado más

avanzado, hace que su riesgo de sufrir episodios cardiovasculares o muerte cardiovascular sea especialmente elevado. Por ello, y a pesar de que la IC tiene un carácter terminal, está indicada la corrección radical de los factores de riesgo vascular ^{18,54}.

Tabaquismo

La progresión de la EAP desde una situación asintomática hasta la IC está asociada con la persistencia del hábito tabáquico ⁷⁵. Asimismo, en los pacientes con reconstrucción arterial por isquemia avanzada la permeabilidad de la misma es inferior en los pacientes que siguen fumando ⁷⁶. La tasa de amputación y la mortalidad a largo plazo también es significativamente mayor en los pacientes en los que persiste el hábito tabáquico ¹⁸. Además del consejo médico, medicaciones como la vareniciclina, el bupropión o la terapia sustitutiva de nicotina se han mostrado eficaces en el abandono del tabaco ⁷⁷⁻⁷⁹.

Hipertensión arterial

El control de la hipertensión es un tema controvertido. Es indudable que se trata de un factor de riesgo cardiovascular que se debe corregir, pero también es cierto que al reducir bruscamente la tensión arterial en estos pacientes empeora la ya de por sí deteriorada perfusión de la extremidad agravando la isquemia ². El papel de los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina parecen importantes en hipertensos con arteriopatía periférica ⁸⁰⁻⁸¹. El tratamiento se debe individualizar en cada caso, corrigiendo la hipertensión en la medida que no se empeore la perfusión de la extremidad.

Diabetes mellitus

La DM es un factor de riesgo especialmente importante en el desarrollo y evolución de la IC. Sin embargo, no existen estudios en los que se haya demostrado una reducción estadísticamente significativa de eventos

macrovasculares con el tratamiento intensivo de la diabetes, al contrario que para los eventos microvasculares (retinopatía y nefropatía diabética)⁸². Sin embargo parece razonable procurar en estos pacientes un control glucémico adecuado, para conseguir disminuir los niveles de hemoglobina glicosilada por debajo del 7 %⁸³.

Dislipemia

En los pacientes con EAP sintomática está indicado el uso de estatinas con el objetivo de lograr cifras de colesterol LDL inferiores a 100 mg/dL, o menores a 70 mg/dL si se consideran pacientes de alto riesgo (presencia de varios factores de riesgo vascular o EC establecida)⁸⁴. Además existe evidencia de que el uso de hipolipemiantes revierte la progresión de la aterosclerosis en el sector femoropoplíteo⁸⁵.

Antiagregación plaquetaria

El tratamiento antiplaquetario está indicado para reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio, ictus y muerte cardiovascular en pacientes con arteriopatía periférica establecida⁸⁶. El ácido acetil salicílico se debe administrar en todos los casos, aunque hay estudios que sugieren que el clopidogrel sería más efectivo en estos pacientes⁸⁷. No existen datos que avalen el uso de doble antiagregación o anticoagulación oral en los pacientes con isquemia de las EEII².

1.3.2 Control del dolor

El control del dolor es fundamental para mejorar la calidad de vida del paciente. El dolor de la IC se localiza en las zonas más distales y está relacionado con la isquemia de la piel del miembro. La mejor forma de hacer desaparecer el dolor es conseguir la reperfusión completa de la extremidad. Sin embargo, hasta que se realiza la intervención y en los casos en los que no se puede revascularizar, es necesario tratamiento analgésico intenso⁵⁴.

El tratamiento del dolor debe ser individualizado, siendo evaluado

regularmente para ajustar la posología. Se debe iniciar con paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, prosiguiendo casi siempre con derivados opiáceos. La analgesia debe administrarse de forma pautada y no a demanda, para que sea más efectiva. Colocar el pie en declive aumenta levemente la perfusión del mismo, lo que hace que disminuya parcialmente el dolor, por lo que la inclinación de la cama en posición anti-trendelemburg puede ser una medida útil ¹⁸. El bloqueo epidural es muy útil para aliviar el dolor y se puede usar de forma temporal en casos de dolor no controlable de manera convencional hasta que se realice la intervención ⁸⁸.

1.3.3 Tratamiento de las lesiones tróficas y la infección asociada

Es de vital importancia el tratamiento tópico de las lesiones, siguiendo las pautas habituales; hay que tener en cuenta no obstante dos cosas: que la antibioterapia local no ha demostrado efectividad y que la aplicación de tratamientos tópicos en las úlceras isquémicas no debe retrasar el diagnóstico ni el tratamiento revascularizador de la IC ^{18,54}.

La infección de las úlceras isquémicas, la celulitis de las zonas periulcerosas o la transformación de zonas de gangrena seca en gangrena húmeda es frecuente en los pacientes con IC avanzada. La infección además empeora el pronóstico de la extremidad, por lo que debe ser rápidamente reconocida y tratada. Esto es especialmente frecuente en pacientes diabéticos, donde se puede asociar la IC con un síndrome de pie diabético; de hecho la tasa de amputación mayor en diabéticos con IC es especialmente elevada, y el 85 % de las amputaciones mayores en diabéticos fueron precedidas de un pie diabético ⁸⁹.

Para tratar la infección es imprescindible asociar tratamiento antibiótico sistémico. Se deben recoger muestras de la zona infectada lo antes posible para cultivo microbiológico, comenzando el tratamiento antibiótico de forma empírica y ajustándolo según el antibiograma en cuanto esté disponible. Muchas veces se requiere desbridamiento quirúrgico de las zonas

necróticas para controlar la infección, así como el drenaje de abscesos o incluso realizar una amputación menor⁹⁰.

1.3.4 Revascularización

Generalidades sobre la revascularización de EEL

La posibilidad de revascularizar la extremidad afectada por la IC debe valorarse siempre, ya que es la mejor forma de eliminar el dolor, controlar la infección, lograr que cicatricen las lesiones (o las heridas quirúrgicas si se asocia una amputación menor), salvar la extremidad y mejorar la calidad de vida del paciente^{2,18,54}.

Existen distintas opciones para revascularizar el miembro, dependiendo tanto de la localización anatómica de la enfermedad oclusiva como de la técnica en sí (cirugía convencional o endovascular). La determinación del mejor método de revascularización debe ser individualizado en cada caso, y debe basarse en un balance entre el riesgo de la técnica y el grado y durabilidad de la mejoría esperable. En general, si la opción endovascular tiene similares resultados a corto y largo plazo que la opción quirúrgica, se debe plantear en primer lugar la opción endovascular (recomendación 35 de la TASC II)¹⁸.

Clasificación TASC II de las lesiones

Se trata de una clasificación de las lesiones basada en su extensión y localización anatómica que pretende ser una guía a la hora de elegir la técnica de revascularización más adecuada. Clasifica las lesiones en cuatro tipos (A, B, C y D) tanto en el sector aortoiliaco, como en el femoropoplíteo. Las lesiones tipo A son estenosis u oclusiones cortas y localizadas en las que el tratamiento endovascular tiene excelentes resultados y se considera de elección. Las lesiones tipo D son lesiones extensas y difusas en las que el tratamiento endovascular no tiene buenos resultados, por lo que se considera en este caso de elección la cirugía convencional. Las lesiones B y C están a medio camino

entre las A y D y no existe tanta evidencia de la superioridad de un tratamiento u otro, recomendándose el tratamiento endovascular en las B y el quirúrgico convencional en las C, dependiendo de la comorbilidad, esperanza de vida y preferencia del paciente así como de la experiencia en una u otra técnica del equipo que realiza la intervención ¹⁸ (Tablas III y IV).

Técnicas de revascularización endovascular del sector aortoiliaco

El tratamiento percutáneo mediante angioplastia y stent en el sector aortoiliaco es una opción muy poco invasiva y con buenos resultados ⁹¹. El éxito técnico del tratamiento de las estenosis iliacas es elevado, en torno al 95%-100%; en el caso de la recanalización de oclusiones iliacas es algo menor pero sigue siendo elevado, en torno al 80%-85%. En cuanto a su permeabilidad a largo plazo, son inferiores a las de la cirugía aortoiliaca directa pero siguen siendo aceptablemente elevadas, en torno al 60%-70% a cinco años ⁹²⁻⁹⁴. El uso selectivo del stent frente a la angioplastia simple parece razonable, dado que aumenta la probabilidad de éxito técnico y la permeabilidad a largo plazo ⁹⁵⁻⁹⁶.

Técnicas de revascularización quirúrgica convencional en el sector aortoiliaco

El bypass aortobifemoral es la técnica de referencia en la revascularización quirúrgica de este sector, teniendo los mejores resultados en cuanto a permeabilidad y durabilidad. Sin embargo su mortalidad más elevada hace que muchas veces se opte por técnicas menos agresivas, asumiendo peores resultados a largo plazo. Se han comunicado permeabilidades superiores al 80 % a diez años, con una mortalidad quirúrgica del 3,3 % y una morbilidad del 8,3 % ^{97,98}. En ocasiones, cuando la enfermedad afecta a un solo eje iliaco se puede realizar un bypass aorto-unifemoral o ilio-femoral, igualmente con excelentes resultados ⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Tabla III: Clasificación TASC de las lesiones del sector aortoiliaco (AIC, arteria iliaca común; AIE, arteria iliaca externa; AFC, arteria femoral común).

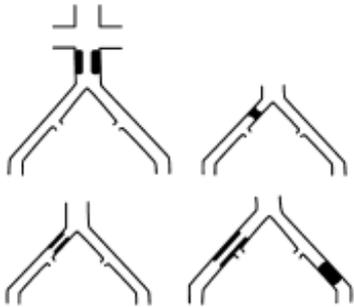
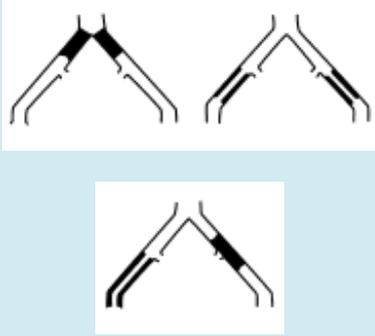
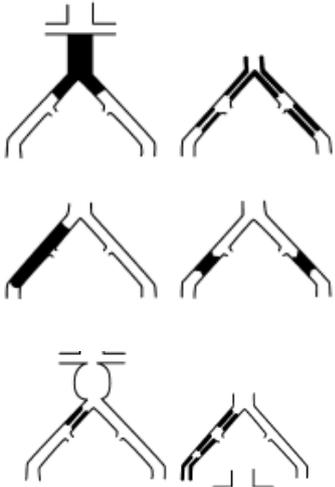
LESIONES EN EL SECTOR AORTOILIACO	
<p>Tipo A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis de AIC, uni o bilateral • Estenosis corta (< 3 cm) de AIE, uni o bilateral 	
<p>Tipo B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis corta (< 3 cm) de aorta infrarrenal • Oclusión unilateral AIC • Estenosis única o múltiples de 3-10 cm de AIE que no afectan a AFC • Oclusión unilateral de AIE que no afecta al origen de iliaca interna o AFC 	
<p>Tipo C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oclusión bilateral de AIC • Estenosis bilateral de AIE (3-10 cm) que no afectan a AFC • Estenosis unilateral de AIE que se extiende a AFC • Oclusión unilateral de AIE que involucra el origen de iliaca interna o AFC • Oclusión unilateral de AIE severamente calcificada 	
<p>Tipo D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oclusión aortoiliaca infrarrenal • Enfermedad difusa que involucra a aorta y ambas iliacas • Estenosis múltiples difusas que involucran a AIC, AIE y AFC unilateral • Oclusión unilateral de AIC y AIE • Oclusión bilateral de AIE • Estenosis iliacas en pacientes que requieren cirugía aortoiliaca abierta por otro motivo (anesurismas...) 	

Tabla IV: Clasificación TASC de las lesiones del sector femoropoplíteo.

LESIONES EN EL SECTOR FEMOROPOPLÍTEO	
<p>Tipo A</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis única ≤ 10 cm • Oclusión única ≤ 5 cm 	
<p>Tipo B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones múltiples (estenosis u oclusiones) de ≤ 5 cm • Estenosis u oclusión única de ≤ 15 cm que no involucra la arteria poplítea infragenicular • Lesiones únicas o múltiples en ausencia de continuidad por vasos tibiales para mejorar la entrada de un bypass distal • Oclusiones severamente calcificadas de ≤ 5 cm • Estenosis poplítea única 	
<p>Tipo C</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estenosis u oclusiones múltiples de $>$ de 15 cm • Estenosis u oclusiones recurrentes susceptibles de tratamiento después de dos procedimientos endovasculares 	
<p>Tipo D</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oclusión total crónica de arteria femoral común o arteria femoral superficial (de $>$ 20 cm y afectación de arteria poplítea) • Oclusión total crónica de arteria poplítea y vasos proximales de la trifurcación 	

En pacientes en los que se desea evitar una laparotomía, generalmente por elevado riesgo quirúrgico, se pueden realizar derivaciones extra-anatómicas. Si uno de los ejes iliacos no está afectado, o presenta enfermedad localizada susceptible de tratamiento endovascular, se puede realizar un bypass cruzado femoro-femoral ¹⁰¹. Si la enfermedad afecta a ambos ejes iliacos, se puede realizar un injerto axilo-unifemoral o axilo-bifemoral ^{102,103}. Ambos procedimientos suponen una agresión quirúrgica mucho menor que la cirugía aortoiliaca directa, pero a expensas de unas tasas de permeabilidad muy inferiores ¹⁰⁴.

Técnicas de revascularización endovascular del sector infrainguinal

La revascularización percutánea del sector femoropoplíteo y distal (generalmente mediante angioplastia con balón con o sin stent) está indicada en lesiones poco extensas, constituyendo una alternativa poco invasiva frente a la cirugía convencional. El éxito técnico del tratamiento de estenosis en el sector femoropoplíteo sobrepasa el 95 % ¹⁰⁵; en cuanto a la recanalización de oclusiones, el desarrollo de la angioplastia subintimal ha permitido alcanzar tasas de éxito técnico en torno al 85 % ¹⁰⁶. El uso selectivo de stent está aceptado en la práctica clínica, mejorando al parecer las tasas de permeabilidad ¹⁰⁷.

El estudio BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) es hasta la fecha el mejor ensayo clínico aleatorizado que compara el tratamiento endovascular frente al quirúrgico convencional en el sector infrainguinal en pacientes con IC ¹⁰⁸. Aunque su interpretación es controvertida, parece que a corto plazo (menos de dos años) no existen diferencias entre ambas modalidades en cuanto a supervivencia libre de amputación; sin embargo, más allá de dos años los resultados del tratamiento quirúrgico son mejores ¹⁰⁹. Además los pacientes que han recibido tratamiento mediante bypass después de una revascularización endovascular fallida tienen peor pronóstico ¹¹⁰.

La angioplastia de los vasos distales (tibial posterior, tibial anterior,

peronea, pedia y plantares) está indicada exclusivamente en el tratamiento de la IC en casos de comorbilidad severa para intentar restaurar flujo directo hacia el pie; en los últimos años la aplicación de la teoría de los angiosomas ha hecho que se desarrolle esta técnica para conseguir la cicatrización de lesiones en el pie ¹¹¹. Técnicamente muy compleja, tiene una permeabilidad baja a medio plazo, pero que se compensan con unas tasas de salvamento de extremidad que persisten a pesar de la pérdida de permeabilidad ¹¹²⁻¹¹³.

Técnicas de revascularización quirúrgica convencional del sector infrainguinal

Entre los procedimientos de revascularización quirúrgica infrainguinal están la endarterectomía de femoral común y/o profunda (profundoplastia), el bypass femoropopliteo (supra o infragenicular) y los bypass femorodistales (a los vasos tibiales, peroneo, pedio o plantares)

Los bypass infrainguinales deben partir de una arteria permeable, no enferma, con buen flujo de entrada, y terminar en el mejor vaso distal que tenga continuidad de flujo hacia el pie, siendo este último el principal factor de permeabilidad del injerto, independientemente de su longitud ¹¹⁴.

El conducto ideal para realizar un bypass infrainguinal es la vena safena interna, especialmente si la anastomosis distal se sitúa a nivel infragenicular; su permeabilidad es significativamente mayor que la de los injertos protésicos (Dacron o politetrafluoroetileno, PTFE) ¹¹⁵⁻¹¹⁶. Además, las consecuencias de la oclusión de un injerto protésico son más graves que las de un injerto autólogo ¹¹⁷.

Cuando la enfermedad oclusiva está localizada en la arteria femoral común y/o femoral profunda, está indicada la endarterectomía y cierre con parche; la profundoplastia tiene sentido como técnica complementaria para aumentar el flujo colateral hacia el pie en caso de oclusión del sector femoropopliteo, cuando no se plantea o no es posible realizar un bypass; su efectividad como técnica aislada en IC es muy discutible ¹¹⁸.

1.3.5 Tratamientos alternativos a la revascularización

Cuando no existen posibilidades de revascularización, en casos seleccionados se pueden usar terapias alternativas con el objetivo de evitar (o al menos retrasar en lo posible) la amputación mayor.

Los prostanoides y derivados (PGE₁, PGI₂ o iloprost) son un grupo de fármacos que protegen el endotelio vascular mediante la inhibición de la activación plaquetaria y leucocitaria, y que se administran por vía intravenosa durante varias semanas en el contexto de IC. Tienen efectos secundarios tales como rubefacción, dolor de cabeza e hipotensión sintomática, por lo que no son tolerados por todos los pacientes. Aunque varios ensayos clínicos han demostrado su efectividad en la reducción del dolor de reposo, la cicatrización de las heridas e incluso en la reducción de amputaciones a corto plazo, no existe evidencia disponible que muestre su eficacia a largo plazo ¹¹⁹.

La utilización de neuroestimuladores medulares en pacientes no susceptibles de revascularización, ha demostrado ser superior al tratamiento conservador por sí sólo en términos de salvamento de extremidad a corto plazo ¹²⁰.

El uso de fármacos como el naftidrofurilo ¹²¹ o la pentoxifilina ^{122,123} por vía intravenosa no han demostrado claramente ser útiles en el contexto de la IC de los miembros inferiores.

En los últimos años también ha aparecido como novedad el trasplante intramuscular local de precursores autólogos de células mononucleares, que siendo una terapia alternativa prometedora aún no ha demostrado su eficacia clínica ¹²⁴.

1.3.6 Amputación mayor del miembro

Está indicada la amputación mayor del miembro (por encima del tobillo) en los pacientes con IC no revascularizables (o en los que haya fallado

la revascularización), cuando existe infección activa no controlable con tratamiento médico que amenace la vida del paciente, cuando exista dolor de reposo no controlable con analgésicos, o cuando exista necrosis extensa con destrucción del pie ¹⁸.

Se denomina amputación mayor primaria cuando esta se realiza sin intento previo de revascularización; la amputación primaria sólo está indicada en IC en casos muy seleccionados, generalmente cuando la revascularización es técnicamente imposible o el estado del paciente (por edad y comorbilidad) haga inasumible el riesgo quirúrgico de la misma ⁷⁴.

Se denomina amputación mayor secundaria cuando se realiza a pesar de un intento de revascularización previo; muchas veces dicho procedimiento revascularizador ha fallado (generalmente por oclusión) y ya no existen más opciones de revascularizar, pero otras veces a pesar de una revascularización permeable, el dolor y las lesiones siguen avanzando ¹²⁵.

El objetivo de una amputación mayor es lograr la cicatrización primaria de la misma a un nivel lo más distal posible. A la hora de decidir el nivel de amputación (infrarrotuliana o supracondilea) es importante valorar el riesgo de no cicatrización ^{126,127} y el estado ambulatorio previo del paciente (recomendación 27 de la TASC II) ¹⁸. Conservar la rodilla supone más posibilidades para volver a deambular con una prótesis (conlleva menor gasto energético) ¹²⁸, pero por otra parte cuanto más proximal sea el nivel de amputación mayor será la tasa de cicatrización primaria ¹²⁹⁻¹³⁰.

1.4 El riesgo en Medicina

1.4.1 Indicación quirúrgica y valoración del riesgo. Medicina basada en la evidencia (MBE).

Las indicaciones terapéuticas en Medicina deben estar justificadas, en base a que el balance riesgo/beneficio previsto sea favorable para el paciente. Tradicionalmente, las indicaciones quirúrgicas han estado basadas en la experiencia clínica y el juicio personal del cirujano. Asimismo, intervienen en la toma de decisiones quirúrgicas otros motivos de índole práctica tales como la disponibilidad o no de cierta tecnología, coste económico, aspectos éticos o morales e incluso, en base al principio de autonomía, relacionados con la preferencia del paciente. En consecuencia, el peso de la subjetividad en la toma de decisiones quirúrgicas sigue siendo elevado.

Sin embargo, el desarrollo en los últimos años de la MBE ha hecho que cada vez se tenga en cuenta en mayor medida la información derivada de estudios randomizados (u otros métodos científicos validados) a la hora de realizar indicaciones quirúrgicas; es deseable por lo tanto que la toma de decisiones quirúrgicas se base en criterios cada vez más objetivos que nos permitan evaluar el riesgo quirúrgico de una forma fiable. El riesgo se debe valorar comparando la morbilidad y/o mortalidad esperable con o sin tratamiento; el beneficio se debe valorar comparando la supervivencia, sintomatología y capacidad funcional del paciente con y sin intervención. A veces una misma patología puede tratarse de varias formas diferentes; para elegir entre una técnica u otra (o no hacer nada) es necesario valorar los resultados obtenidos en ambas, y compararlos con la historia natural de la enfermedad en ausencia de tratamiento.

La MBE asume que es posible determinar la relación riesgo/beneficio para los diversos tipos de actuación médica existentes a través del desarrollo del conocimiento científico. Alcanzar este objetivo representaría un gran avance cualitativo en la asistencia sanitaria. Sin embargo, este objetivo está

lejos de ser alcanzado en la actualidad por distintos motivos. Muchas veces, como en el caso de la IC, no se conoce bien la historia natural de la enfermedad, generalmente porque la gravedad de la misma impone casi siempre la aplicación de algún tipo de tratamiento. Otras veces se trata de patologías poco frecuentes de las que apenas hay datos poblacionales a gran escala, o que sea difícil valorar el efecto sobre la historia natural de terapias alternativas que hayan sido previamente aplicadas.

Por otra parte, la MBE tampoco debe ser un criterio rígido ni superior a otras formas de conocimiento médico, sobre todo a la hora de tomar decisiones individualizadas sobre casos y pacientes concretos; debe ser una herramienta complementaria que facilite el proceso de toma de decisiones. La paradoja de la MBE radica en la pretensión de extraer certezas a partir de estimaciones de probabilidad sobre aspectos parciales de los muchos que conforman el proceso de atención sanitaria.

Los resultados de las intervenciones en un servicio quirúrgico determinado dependen a grandes rasgos de cuatro componentes: la patología del enfermo (severidad de la enfermedad a tratar y comorbilidad), las acciones asociadas al acto quirúrgico (indicación, acto en sí mismo y manejo postoperatorio), la infraestructura donde se realiza la intervención (recursos humanos, perfil del equipo y equipamiento) y variables desconocidas o dependientes del azar.

1.4.2 Estratificación y análisis del riesgo quirúrgico: los modelos predictivos

La estratificación del riesgo quirúrgico es la metodología que pretende realizar estimaciones realistas de los resultados de los procesos teniendo en cuenta las diferencias de los pacientes. Una de las herramientas más importantes en la gestión del riesgo quirúrgico son los modelos predictivos.

Existen dos tipos de modelos de riesgo, los aditivos (escalas) y los logísticos. Las escalas de riesgo son muy sencillas de usar, consistiendo en

otorgar una puntuación a cada factor de riesgo presente en el enfermo y luego sumarlos, el resultado obtenido no es una estimación directa de la variable dependiente resultado (por ejemplo mortalidad), pero si se correlaciona con el valor de la misma. Los modelos logísticos suponen una mayor complejidad de cálculo, ya que la variable dependiente resultado se estima directamente a través de una ecuación con unos coeficientes de regresión de cada factor de riesgo presente en el enfermo.

Por otra parte, la mayoría de los modelos se desarrollan en un momento puntual en el tiempo, siendo realmente una instantánea de las características clínicas de los pacientes y la práctica clínica predominante en ese momento; sin embargo, con el tiempo suelen ir cambiando las características de la población atendida, así como el tipo de técnicas empleadas, por lo que los modelos sufren de obsolescencia; una solución es mantener bases de datos y registros actualizados periódicamente para ir adaptando el modelo a las nuevas situaciones.

Las aportaciones de estos modelos son útiles tanto a nivel individual como poblacional.

- A nivel individual, permiten estimar en el preoperatorio, de forma cuantitativa, el riesgo de un paciente determinado. Ello permite, en primer lugar, orientar al facultativo en la toma de decisiones clínicas (realizar o no la intervención), así como informar al paciente y sus allegados de forma realista para que entiendan y asuman el riesgo.
- A nivel poblacional, sirve como herramienta en la gestión y mejora de la calidad asistencial. Las diferencias entre los resultados de distintos centros o servicios pueden deberse tanto a divergencias en el perfil de la población atendida (severidad de la patología y comorbilidad asociada), como a diferencias en la calidad del servicio prestado. El ajuste de la severidad y comorbilidad mediante estratificación elimina las diferencias inherentes al paciente y a la gravedad de la patología al comparar resultados entre distintos centros o servicios; a igual patología,

las diferencias en los resultados serán atribuibles a diferencias en la calidad prestada.

1.4.3 Construcción de un modelo predictivo de riesgo

La elaboración de un modelo de riesgo consta de tres etapas; la primera es la creación de una base de datos a partir de la cual se desarrollará el modelo, la segunda realizar un proceso de estadística analítica para construir el modelo, y la tercera realizar una evaluación del modelo predictivo (validación interna y externa) comparándolo con otros modelos de riesgo ya existentes.

Base de datos

La base de datos representa el grupo de pacientes a estudiar y es el primer y principal elemento en un estudio de estratificación del riesgo. En dicha base se deben recoger las variables independientes (o probables factores de riesgo) y las dependientes (resultado del proceso o intervención). En la base de datos es importante el tamaño de la muestra (población), el momento de recogida de los datos (prospectivo o retrospectivo), así como el lugar de recogida (multicéntrico o monocéntrico).

Las variables independientes son las que hipotéticamente influyen sobre el resultado, partiendo de las que han demostrado ser factores de riesgo en otros estudios. Deben tener sentido desde el punto de vista clínico y cumplir una serie de requisitos; su definición debe ser precisa para evitar subjetividades, ser objetivas (no modificables por observadores diferentes), no falsificables y ser fáciles de obtener.

Las variables dependientes representan los resultados del proceso a estudiar. En el campo de la cirugía, pueden referirse a la mortalidad precoz o tardía, la morbilidad, y en el caso de la revascularización por IC, también a la conservación de la extremidad. Una variable muy utilizada en el contexto de la IC es la supervivencia libre de amputación mayor (SLAM) de la extremidad.

Análisis estadístico analítico

En primer lugar se suele realizar un análisis univariante, para estudiar la relación de riesgo entre la población que presenta una variable presumiblemente independiente y la que no la presenta. Las variables que alcancen significación estadística se consideran de esta forma factores de riesgo, pudiéndose estimar el peso de dicho factor mediante el riesgo relativo o el odds ratio. El estudio univariante supone una primera aproximación a la hora de construir el modelo de riesgo.

Sin embargo, algunas de estas variables aparentemente independientes pueden interferir entre sí sobre el resultado (factores de confusión), por lo que es necesario realizar un análisis multivariante en el que se incluyan las variables con mayor significación estadística en el estudio univariante. Esto se puede hacer mediante análisis de regresión (lineal, logística o de Cox según la naturaleza de las variables), o menos frecuentemente con modelos bayesianos o redes neurales de inteligencia artificial. El análisis multivariante nos dará las variables que serán incluidas en el modelo de riesgo.

Evaluación del modelo predictivo

Una vez construido el modelo, y antes de aplicarlo de forma rutinaria, debe ser evaluado, atendiendo principalmente a su validez y a su fiabilidad. La evaluación se suele hacer con una submuestra de la misma población de la muestra de desarrollo del modelo (validación interna) y a veces con una muestra de una población diferente (validación externa)

La validez se refiere generalmente a dos parámetros, la capacidad de discriminación y a la calibración. La discriminación es la capacidad de clasificar correctamente a los pacientes según su nivel de riesgo, es decir, que tenga pocos falsos positivos o verdaderos negativos; generalmente se estima mediante curvas operador/receptor (curvas ROC). La calibración se refiere a cómo funciona el modelo en todos los rangos posibles de riesgo, y se evalúa

mediante el test de Homer-Lemeshow.

La fiabilidad o precisión se refiere a la capacidad de repetir la construcción del modelo utilizando la misma metodología y obteniendo los mismos resultados.

1.5 Escalas de riesgo específicas de isquemia crítica

Hasta la fecha se han desarrollado cuatro escalas de riesgo específicas para la predicción de malos resultados en la revascularización de la extremidad inferior por IC: la escala derivada del registro vascular finlandés Finnvasc ¹³¹, la escala derivada del ensayo clínico PREVENT III ¹³², la escala CRAB ¹³³ y el modelo predictivo de riesgo del estudio BASIL ¹³⁴.

1.5.1 Escala derivada del registro Finnvasc

Esta escala se desarrolló a partir del registro nacional finlandés de intervenciones vasculares, siendo publicada en el año 2007. El objetivo inicial era desarrollar una herramienta clínica objetiva, simple de utilizar, para predecir la mortalidad y/o amputación mayor ipsilateral a 30 días en pacientes subsidiarios de revascularización quirúrgica por IC. Para ello usaron los datos relativos a 3952 pacientes a los que se había realizado endarterectomía femoral, bypass femoropoplíteo o bypass femorodistal entre los años 1991 y 1999. Dividieron la muestra en un grupo de derivación y otro de validación. Tras realizar un estudio multivariante en la muestra de derivación, obtuvieron cuatro factores asociados a malos resultados a los 30 días: DM, EC, gangrena e intervención urgente (Tabla V). La escala consistía en sumar un punto por cada una de estas variables que estuviese presente, pudiendo tomar por tanto valores entre 0 y 4. Posteriormente, aplicaron la escala en el grupo de validación (validación interna), y calcularon la curva operador receptor, que arrojó un resultado de área bajo la curva de 0,605 ¹³¹.

Más tarde, en el año 2008, se validó la escala en una muestra finlandesa de 512 pacientes que recibieron tratamiento endovascular infrainguinal por IC durante los años 90. En el estudio multivariante de esta muestra, la presencia de insuficiencia renal también se demostró como factor de riesgo independiente para mortalidad o amputación mayor a 30 días, por lo que sus autores propusieron una modificación de la escala añadiendo este parámetro. El área bajo la curva obtenida en este caso fue de 0,64 ¹³⁵.

Esta escala fue aplicada en un trabajo del año 2010 para evaluar su capacidad predictiva de mortalidad y/o amputación mayor a 30 días y un año, en una muestra de un solo centro finlandés, de 1425 pacientes, que fueron sometidos a revascularización quirúrgica o endovascular entre los años 2000-2007. Se obtuvo un área bajo la curva de 0,622 y 0,630 a 30 días y al año respectivamente ¹³⁶.

De esta forma, la escala Finnvasc ha sido validada hasta el momento para la predicción de la supervivencia libre de amputación tanto a corto (30 días) como a más largo plazo (un año), así como en ambas modalidades de tratamiento, endovascular y quirúrgico convencional, aunque sólo a nivel infrainguinal.

1.5.2 Escala derivada del ensayo clínico PREVENT III

Esta escala de riesgo fue desarrollada en el año 2008 a partir de los datos recogidos en el ensayo clínico ***Project of ExVivo graft ENgineering via Transfection III*** (PREVENT III). Dicho ensayo, prospectivo y multicéntrico, fue diseñado para evaluar la eficacia de un agente farmacológico (edifoligide, molécula de ADN modificada) en la prevención de la oclusión del injerto en 1404 pacientes con IC a los que se realizó un bypass infrainguinal, no evidenciándose beneficio alguno. Posteriormente, a partir de los datos recogidos en esta cohorte de pacientes, se diseñó la escala de riesgo PREVENT III (Tabla VI). Dos tercios de la cohorte fueron seleccionados aleatoriamente para formar el grupo de derivación de la escala, mientras que el otro tercio constituyó el grupo de validación interna. En un primer paso identificaron a través de un estudio univariante los factores de riesgo asociados con la muerte y/o amputación mayor de la extremidad; estos valores fueron posteriormente incluidos en un análisis multivariante (regresión logística de Cox). Tras todo ello crearon una escala consistente en el sumatorio de una puntuación asignada a cada factor de riesgo presente en cada caso: diálisis (4 puntos), pérdida tisular (3 puntos), edad superior o igual a 75 años (2 puntos), hematocrito inferior o igual al 30 % (2 puntos) y EC (1 punto). Aplicada la

escala al subgrupo de validación interna, y a un grupo de validación externa (formado por 716 paciente de tres hospitales distintos), hallaron una correlación fuerte de altas puntuaciones de la escala con la muerte y/o amputación mayor de la extremidad. Además establecieron un grupo de bajo riesgo (puntuación inferior o igual a 3, supervivencia libre de amputación del 86 %) un grupo de riesgo medio (puntuación entre 4 y 7, supervivencia libre de amputación del 73 %) y un grupo de alto riesgo (puntuación superior o igual a 8, supervivencia libre de amputación del 45 %) ¹³².

En el año 2009 los mismos autores publicaron otro trabajo en el que aplicaban la escala desarrollada en una cohorte de 1166 pacientes (2003-2007) con IC e intervenidos de bypass autólogo infrainguinal procedentes de 11 hospitales distintos, demostrando de nuevo la asociación entre altas puntuaciones de la escala y alto riesgo de muerte y/o amputación mayor de la extremidad al año ¹³⁷.

Por último, los autores que desarrollaron la escala Finnavasc, aplicaron la escala PREVENT III en una cohorte de 1425 pacientes con IC a los que se les realizó revascularización convencional (47,6 %) o endovascular (52,4 %), confirmando el valor predictivo de la escala PREVENT III en la población finlandesa, distinta de la población norteamericana donde se diseñó la escala ¹³⁶.

Por lo tanto, la escala de riesgo derivada del ensayo clínico PREVENT III también ha sido validada en la predicción de la supervivencia libre de amputación al año en pacientes con IC del miembro inferior y revascularización quirúrgica convencional y/o endovascular.

1.5.3 Escala CRAB (Comprehensive Risk Assesment for Bypass)

Esta escala de riesgo fue publicada en el año 2013, y fue desarrollada en los Estados Unidos a partir de los datos del National Surgical Quality Improvement Program, con el objeto de predecir a 30 días el riesgo de mortalidad y morbilidad mayor tras bypass infrainguinal por IC; en esta escala

no se tuvo en cuenta el concepto de supervivencia libre de amputación, sólo de supervivencia (con o sin amputación), por lo que no es a priori útil para valorar el riesgo de amputación mayor (Tabla VII).

Se desarrolló a partir de los datos de 4985 pacientes intervenidos entre los años 2007 y 2009, utilizando 3275 para el desarrollo de la escala y 1620 para la validación interna. El procedimiento para su desarrollo fue un análisis univariante de variables preoperatorias, con una preselección de las mismas, que entraron en un modelo de regresión logística a partir del cual se obtuvieron los ítems de la escala. La fiabilidad que se obtuvo en la validación interna fue superior a la de las escalas Finnavasc o PREVENT III, aunque es discutible comparar dos escalas que pretenden predecir supervivencia libre de amputación, con otra que pretende predecir supervivencia libre de morbilidad.

Hasta el momento, no se ha publicado una validación externa de la escala ni se ha probado su fiabilidad en tiempos superiores a 30 días ni en pacientes con IC y tratamiento endovascular¹³³.

1.5.4 Modelo predictivo de supervivencia del ensayo clínico BASIL

El ensayo BASIL fue diseñado para averiguar que tratamiento era mejor en pacientes con IC, si el endovascular o el quirúrgico convencional¹⁰⁸; aunque no se encontraron diferencias en el seguimiento a corto plazo, se vio que a partir de los dos años de seguimiento la supervivencia de los pacientes incluidos en el grupo quirúrgico convencional era mejor. Así, se consideró que los pacientes con una supervivencia estimada mayor serían subsidiarios de tratamiento quirúrgico convencional, mientras que los pacientes con escasa esperanza de vida se beneficiarían de tratamiento endovascular¹³⁸.

Por ello se desarrolló un modelo predictivo a partir de los pacientes incluidos en el estudio para determinar la probabilidad de supervivencia a dos años. Los factores preoperatorios asociados a supervivencia fueron identificados mediante un modelo de regresión logística de Cox; a partir de

estos datos se aplicó un modelo paramétrico de Weibull para desarrollar un modelo predictivo de supervivencia a los 6, 12 y 24 meses de la intervención (Tabla VIII) ¹³⁴; en este modelo tampoco se pretende evaluar la probabilidad de amputación mayor ni tiene en cuenta el concepto de supervivencia libre de amputación.

Hasta el momento sólo se ha publicado un trabajo de validación externa del modelo predictivo de riesgo BASIL, en el que se aplicó a 342 pacientes intervenidos mediante angioplastia o bypass en un hospital universitario del Reino Unido. También aplicaron a la cohorte las escalas Finnvasc y PREVENT III, concluyendo los autores de los resultados de las curvas ROC que el modelo predictivo de riesgo BASIL puede predecir de forma moderada la mortalidad a corto y medio plazo ¹³⁹.

Tabla V: Escala de riesgo derivada del registro Finnvasc.

Variables	Puntos
Diabetes mellitus	1 punto
Enfermedad coronaria	1 punto
Gangrena	1 punto
Intervención urgente	1 punto
Insuficiencia renal crónica	(version modificada)

Tabla VI: Escala de riesgo derivada del ensayo clínico PREVENT III.

Variables	Puntos
Dialisis	4 puntos
Pérdida tisular	3 puntos
Edad igual o superior a 75 años	2 puntos
Hematocrito inferior o igual a 30 %	2 puntos
Enfermedad coronaria	1 punto

Tabla VII: Escala de riesgo CRAB

Variables	Puntos
Edad superior a 75 años	3 puntos
Amputación o revascularización previa	3 puntos
Pérdida tisular	3 puntos
Dependencia funcional parcial	3 puntos
Hemodialisis	4 puntos
Angina o infarto de miocardio reciente	4 puntos
Procedimiento urgente	6 puntos
Dependencia funcional total	6 puntos

Tabla VIII: Variables incluidas en el modelo predictivo de supervivencia BASIL.

Variables	
Pérdida tisular	Índice de masa corporal
Tabaquismo	Creatinina
Edad	Puntuación angiográfica de Bollinger
Historia de CI	Historia de enfermedad cerebrovascular
Presión arterial máxima en tobillo	Número de presiones arteriales máximas medibles en tobillo

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La IC constituye la expresión clínica más avanzada de la EAP, con un pronóstico infausto en términos de amputación de la extremidad y mortalidad, fundamentalmente cardiovascular. La revascularización de la extremidad, es la primera línea de tratamiento para revertir el proceso. Sin embargo los resultados no son siempre satisfactorios, con altas tasas de fracaso, en términos de amputación mayor secundaria y de muerte relacionada con el procedimiento; a veces la decisión clínica más adecuada puede ser no revascularizar, realizando tratamiento médico conservador o amputación mayor del miembro.

Es difícil dilucidar que pacientes se van a beneficiar de la revascularización y cuáles no, y aunque se conocen factores de riesgo de mal pronóstico, la decisión final se basa en un juicio clínico relativamente subjetivo. Las escalas de riesgo surgen en este contexto como una herramienta clínica objetiva para valorar el riesgo derivado de la revascularización, pudiendo ser útiles tanto para tomar decisiones clínicas en pacientes individuales, o como herramientas para la gestión y mejora de la calidad asistencial a nivel poblacional.

Sin embargo, hasta la fecha, son pocas las escalas de riesgo desarrolladas en el campo de la IC de miembros inferiores. Todas ellas, además, han sido elaboradas fuera de nuestro entorno geográfico (Estados Unidos, Finlandia) y con una utilidad práctica dudosa ya que no han sido analizadas en nuestro medio. La hipótesis de este estudio se fundamenta, por tanto, en que el desarrollo de una escala de riesgo preoperatorio propia, adaptada a las características geográficas y poblacionales locales, puede aportar mayor beneficio predictivo que las escalas importadas de otros ámbitos. Esta escala se convertiría en una herramienta clínica que nos ayudaría en la toma adecuada de decisiones.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral son los siguientes:

1. Identificar los factores de riesgo que se correlacionan con una mayor mortalidad y/o amputación mayor ipsilateral al año tras la cirugía de revascularización por IC en los pacientes intervenidos en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

2. Analizar el valor predictivo de las escalas de riesgo específicas para IC, Prevent-III y Finvasc, en la población tratada en nuestro centro.

3. Desarrollar una escala de riesgo preoperatorio local para la predicción de muerte y/o amputación mayor al año a partir de los pacientes intervenidos por IC en nuestro medio. Dicha escala se denominará Escala de Riesgo de Isquemia Crítica de Valladolid (ERICVA).

4. Validar prospectivamente la escala elaborada en una muestra de pacientes de nuestro entorno geográfico y compararla con las escalas de riesgo ya establecidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de pacientes revascularizados por IC del miembro inferior en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el 1 de Enero de 2005 y el 30 de Junio de 2010. Dado que el objetivo de la cirugía de revascularización del miembro inferior es salvar la extremidad evitando la muerte del paciente, la variable principal en la que se basa todo el trabajo es la SLAM al año del paciente.

Definimos SLAM al año la situación por la cual, el paciente revascularizado por IC del miembro inferior, no ha fallecido ni ha sufrido amputación mayor de la extremidad intervenida en los 365 días posteriores a la intervención; las amputaciones menores (entendidas como aquellas amputaciones del pie que conserven al menos el apoyo calcáneo) no se han tenido en cuenta para definir este concepto.

Consideramos que el periodo de estudio es lo suficientemente amplio como para generar una cohorte con un elevado número de pacientes para extraer conclusiones útiles. Ampliar la cohorte más atrás en el tiempo ciertamente nos habría proporcionado un mayor número de casos, pero dado que en los últimos años se han introducido nuevas técnicas y dispositivos de revascularización endovascular, ampliando las indicaciones de revascularización, los resultados del estudio serían menos acordes con la práctica clínica actual. Por otra parte se decidió no incluir pacientes intervenidos con posterioridad al año 2010, para que en todos los casos hubiese posibilidad de obtener al menos 1 o 2 años de seguimiento.

La muestra se dividió en dos grupos. El primero, denominado muestra de derivación, incluyó todos los casos intervenidos entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2009; es a partir de esta muestra dónde se desarrolló la escala de riesgo ERICVA. El segundo, denominado muestra de

validación, incluyó los casos intervenidos entre el 1 de Enero de 2010 y el 30 de Junio de 2010; esta segunda muestra se utilizó para aplicar la escala de riesgo y comparar su aplicabilidad práctica en un grupo de pacientes intervenidos recientemente, a modo de validación externa.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión en la muestra

Se definió como caso susceptible de inclusión en el estudio todo procedimiento de revascularización de EEII realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre el 1 de Enero de 2005 y el 31 de Diciembre de 2009 (muestra de desarrollo de la escala) así como del 1 de Enero de 2010 al 30 de Junio de 2010 (muestra de validación interna de la escala).

Se incluyeron solamente los casos en los que la indicación de la técnica fuese a consecuencia de un diagnóstico de IC de extremidad inferior; el diagnóstico de IC se estableció en todo paciente con dolor de reposo o lesiones tróficas isquémicas en la extremidad inferior atribuibles a un déficit de perfusión arterial de la extremidad objetivado hemodinámicamente con carácter crónico (al menos dos semanas de sintomatología clínica). Fueron incluidos, por lo tanto, todos los pacientes en estadio III y IV de Fontaine o categorías 4, 5, y 6 de Rutherford.

Se incluyeron todos los casos de arteriopatía periférica crónica en los que se practicó alguna técnica de revascularización directa de la extremidad con el objetivo de salvar la misma, ya se tratase de cirugía abierta convencional, cirugía endovascular, o procedimientos combinados de ambos. Se incluyeron también los casos en los que se realizó una amputación menor primaria como complemento a una técnica de revascularización.

Por el contrario, fueron excluidos todos los casos en los que se realizó una amputación mayor primaria del miembro afecto o aquellos que no sobrevivieron al menos 24 horas a la intervención.

También fueron excluidos los pacientes con IC de origen agudo (por

ejemplo cardioembólico), traumático o de carácter inflamatorio (arteritis).

4.3 Descripción de las variables objeto de estudio establecidas

4.3.1 Variables demográficas

Los casos se identificaron mediante el número de historia clínica y la fecha de intervención. Se recogieron el sexo y la edad del paciente en el momento de la revascularización, así como si el ingreso hospitalario tuvo carácter urgente.

4.3.2 Exploración física y hemodinámica

a) Estadio clínico, con la posibilidad de tomar tres valores:

- **Dolor de reposo:** Dolor crónico de naturaleza isquémica, pero sin existencia de soluciones de continuidad cutánea, es decir de lesiones tróficas. Equivale al estadio III de Fontaine o la categoría 4 de Rutherford.
- **Pérdida tisular menor:** Pacientes con lesiones tróficas limitadas a los dedos del pie, sin necrosis o gangrena franca de los mismos, así como pacientes con úlceras de decúbito, úlceras venosas o de otro tipo que no cicatricen debido a la situación de IC (siempre y cuando no sean extensas ni sobrepasen el plano subcutáneo en profundidad). Equivale al estadio IVa de Fontaine o la categoría 5 de Rutherford.
- **Pérdida tisular mayor:** Pacientes con lesiones tróficas extensas. Se incluyen aquellas que involucren gangrena franca o necrosis de los dedos del pie, aquellas que sobrepasen el antepie y aquellas úlceras (de decúbito, venosas etc...) profundas que sobrepasen el plano subcutáneo afectando a tejido muscular, tendinoso u óseo. Equivale al estadio IVb de Fontaine o la categoría 6 de Rutherford.

b) Exploración con doppler continuo en el tobillo.

La onda doppler arterial perimaleolar (en arterias tibial anterior/pedia,

tibial posterior o perforante peronea) se caracteriza por una morfología trifásica en condiciones normales. A medida que el grado de obstrucción al flujo se hace mayor, pierde el componente diastólico adquiriendo una morfología bifásica, y en grados más avanzados adquiere una morfología monofásica. En casos muy avanzados de isquemia no se consigue detectar señal doppler arterial perimaleolar.

Las características de la onda doppler arterial perimaleolar en los pacientes de nuestra serie fueron categorizadas de la siguiente forma:

- Ausencia de flujo distal.
- Onda doppler monofásica.
- Onda doppler bifásica.

c) Calcinosis:

Se define la calcinosis como la persistencia de onda doppler arterial en el tobillo, a pesar de la compresión de un manguito en el tobillo con una presión superior a la sistólica. Se categorizó por lo tanto esta variable en todos los pacientes como presencia o ausencia de calcinosis.

4.3.3 Antecedentes personales

En cuanto a los antecedentes clínicos de los pacientes, se registró su presencia o no, en el momento de la intervención, de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Factores de riesgo vascular:

- **HTA:** Entendida como el diagnóstico establecido de la misma en algún informe médico, o el uso de medicación específica o prescripción dietética (consumo bajo en sal) para control de la tensión arterial.
- **Dislipemia:** Definida como el diagnóstico establecido de la misma en algún informe médico, o en caso de presentar cifras elevadas de colesterol total o LDL y/o triglicéridos de forma mantenida en el

tiempo, o el uso de medicación hipolipemiante para su control.

- **Tabaquismo:** Consumo crónico y continuado de tabaco a lo largo de la vida del paciente, aunque lo haya dejado en el momento de la intervención.
- **Diabetes mellitus:** Entendida como la presencia de cifras de glucemia en ayunas elevadas en el tiempo, que requieran tratamiento dietético, antidiabéticos orales o insulina subcutánea para su control.

b) Comorbilidad:

- **Cardiopatía isquémica (CI):** Pacientes con diagnóstico establecido de EC en cualquiera de sus variantes (angina estable o síndrome coronario agudo), o que hayan sido sometidos a revascularización miocárdica quirúrgica o percutánea.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):** Pacientes con informes médicos en los que conste un diagnóstico establecido de ICC.
- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)/Asma:** Pacientes con informes médicos en los que se establezcan dichos diagnósticos, o que usen de forma crónica medicación broncodilatadora por vía inhalatoria.
- **Insuficiencia renal crónica (IRC):** Pacientes con informes médicos en los que conste un diagnóstico establecido de IRC.
- **Diálisis:** Pacientes que estén en un programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal para tratamiento de insuficiencia renal terminal, de forma continuada y permanente.
- **Neoplasia:** Pacientes en los que se hubiese establecido el diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna, habiendo recibido o no tratamiento específico para ello; se excluyeron de esta categoría aquellos casos en los que existiese remisión completa documentada de al menos cinco años de duración.

c) Medicación crónica:

- **Antiagregantes:** Pacientes en tratamiento con ácido acetil salicílico, clopidogrel, triflusal o ticlopidina en el momento del diagnóstico de IC.
- **Anticoagulantes:** Pacientes en tratamiento con acenocumarol o warfarina en el momento del diagnóstico de IC.
- **Beta bloqueantes:** Pacientes en tratamiento con fármacos de esta clase, en cualquiera de sus variantes, en el momento del diagnóstico de IC.
- **Estatinas:** Pacientes en tratamiento continuado y permanente con fármacos inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa en el momento del diagnóstico de IC.
- **Insulina:** Pacientes en tratamiento continuado y permanente de cualquier tipo de insulina subcutánea para el tratamiento de DM en el momento del diagnóstico de IC.

d) Antecedentes de intervenciones vasculares por isquemia en EEII:

- **Revascularización ipsilateral previa:** Pacientes que hubiesen sido sometidos en el pasado a intervenciones quirúrgicas, convencionales o endovasculares, de revascularización del miembro inferior afectado por el proceso de IC.
- **Revascularización contralateral previa:** Pacientes que hubiesen sido sometidos en el pasado a intervenciones quirúrgicas, convencionales o endovasculares, de revascularización del miembro inferior contralateral respecto al afectado por el proceso de IC.
- **Amputación mayor contralateral previa:** Pacientes que hubiesen sufrido una amputación mayor del miembro inferior contralateral.

4.3.4 Analítica de sangre

Dado que los pacientes podían tener varias analíticas disponibles, se seleccionaron aquellas que cumpliesen los siguientes criterios: haber sido extraída la muestra de forma preoperatoria, haber sido obtenida la muestra en ayunas y haber sido obtenida lo más cercana en el tiempo al momento de

la intervención. Se registraron los siguientes valores de la analítica de sangre periférica.

- **Hemoglobina:** Expresada en g/dL
- **Hematocrito:** Expresado en porcentaje (%).
- **Leucocitos (valor absoluto):** Expresado en $10^9/L$.
- **Neutrófilos (valor absoluto):** Expresado en $10^9/L$.
- **Linfocitos (valor absoluto):** Expresado en $10^9/L$.
- **Cociente neutrófilos-leucocitos:** Valor resultante de la división entre el número absoluto de neutrófilos y de linfocitos.
- **Urea:** Expresada en mg/dL.
- **Creatinina:** Expresada en mg/dL.
- **Sodio:** Expresado en miliequivalentes por litro (mEq/L).
- **Potasio:** Expresado en miliequivalentes por litro (mEq/L).
- **Osmolaridad:** Expresada en mOsm/L.
- **Proteínas totales:** Expresadas en g/dL.
- **Albúmina:** Expresada en g/dL.

4.3.5 Intervención realizada

Las intervenciones realizadas fueron clasificadas de la siguiente manera:

- **Cirugía aortoiliaca directa:** Incluyendo en esta categoría las derivaciones aortofemorales, aortobifemorales, iliofemorales y trombendarterectomías del sector aortoiliaco.
- **Cirugía aortoiliaca extraanatómica:** Incluyendo en esta categoría las derivaciones femorofemorales, axilobifemorales y axilounifemorales.
- **Endarterectomía de femoral común y/o profunda:** Incluyendo en esta categoría las endarterectomías y/o derivaciones en la arteria femoral común y/o arteria femoral profunda, incluyendo las profundoplastias aisladas y las trombectomías femorales.
- **Bypass femoropoplíteo supragenicular protésico:** Incluyendo en esta

categoría todas las derivaciones con anastomosis distal situada en arteria poplítea supragenicular, y realizadas con material protésico.

- **Bypass femoropoplíteo supragenicular autólogo:** Incluyendo en esta categoría todas las derivaciones con anastomosis distal situada en arteria poplítea supragenicular, y realizadas con material autólogo, por ejemplo vena safena interna.
- **Bypass femoropoplíteo infragenicular protésico:** Incluyendo en esta categoría todas las derivaciones con anastomosis distal situada en arteria poplítea infragenicular, y realizadas con material protésico.
- **Bypass femoropoplíteo infragenicular autólogo:** Incluyendo en esta categoría todas las derivaciones con anastomosis distal situada en arteria poplítea infragenicular, y realizadas con material autólogo, por ejemplo vena safena interna.
- **Bypass femorodistal:** Incluyendo en esta categoría todas las derivaciones (con material autólogo o protésico) con anastomosis distal situada en tronco tibio-peroneo, arteria tibial anterior, arteria tibial posterior, arteria peronea o arteria pedia.
- **Tratamiento endovascular aortoiliaco:** Incluyendo en esta categoría procedimientos que actúasen a nivel de aorta o arteria iliaca mediante el uso de balones de angioplastia, stents o dispositivos de aterectomía.
- **Tratamiento endovascular femoropoplíteo:** Incluyendo en esta categoría procedimientos que actúasen a nivel de arteria femoral superficial y/o arteria poplítea mediante el uso de balones de angioplastia, stents o dispositivos de aterectomía.
- **Tratamiento endovascular distal:** Incluyendo en esta categoría procedimientos que actúasen a nivel de troncos tibiales (arteria tibial anterior, arteria tibial posterior, tronco tibioperoneo y arteria peronea) de la pierna mediante el uso de balones de angioplastia, stents o dispositivos de aterectomía.
- **Amputación menor primaria:** Incluyendo en esta categoría toda amputación que conservase el talón y permitiese, al menos

teóricamente, el apoyo de la extremidad, englobando por lo tanto la amputación digital, la amputación transmetatarsiana y la amputación de Chopart.

4.3.6 Complicaciones postoperatorias

- **Complicación de herida quirúrgica o zona de punción:** Incluyendo en esta categoría todas las complicaciones graves en las zonas de herida quirúrgica (infección profunda que requiera tratamiento antibiótico y/o quirúrgico, dehiscencia de herida, linforragia persistente más de dos semanas o necrosis de tejidos blandos que requiriese reintervención) o en el punto de punción arterial en el caso de tratamiento endovascular (pseudoaneurisma femoral, hematoma que requiriese drenaje quirúrgico o fístula arteriovenosa susceptible de tratamiento quirúrgico). No se incluyeron en esta categoría las infecciones o dehiscencias asociadas a las amputaciones menores concomitantes.
- **Complicación cardíaca:** Cualquier proceso cardiológico grave (descompensación de ICC, síndrome coronario agudo, arritmia etc...) aparecido en el periodo postoperatorio inmediato (30 días).
- **Complicación respiratoria:** Cualquiera proceso respiratorio grave (descompensación de insuficiencia respiratoria crónica, neumonía tromboembolismo pulmonar, hemoptisis, neumotórax etc...) aparecido en el periodo postoperatorio inmediato (30 días).
- **Complicación neurológica:** Cualquiera proceso neurológico grave (ictus isquémico o hemorrágico) aparecido en el periodo postoperatorio inmediato (30 días).
- **Diálisis:** Pacientes que en el postoperatorio inmediato presentasen descompensación renal aguda que hubiera requerido técnicas de depuración extrarrenal, bien sea de forma temporal o permanente.
- **Amputación menor secundaria:** Pacientes en los que en los primeros 30 días postoperatorios precisaran de una amputación o reamputación

menor.

- **Otras complicaciones:** Cualquier otra complicación postoperatoria grave no citada en las categorías anteriores.

4.3.7 Resultados de la intervención.

Se registraron como variables principales la muerte o amputación mayor del miembro intervenido en relación con el tiempo transcurrido desde la intervención. Se definió amputación mayor como aquella que no conservase al menos el talón (calcáneo) de la extremidad, incluyendo por tanto las amputaciones supracondíleas e infrarrotulianas.

4.3.8. Puntuación en las escalas de riesgo

Se recogió la puntuación obtenida en cada caso para la escala de riesgo Prevent III, la escala de riesgo Finnvasc y la escala de riesgo ERICVA.

4.4 Proceso de recogida de datos

Los casos susceptibles de inclusión fueron seleccionados a partir de los partes de quirófano de cirugía programada y urgente archivados en la Secretaría del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Las variables objeto de estudio establecidas se registraron a través de una hoja de recogida de datos normalizada diseñada al efecto. Se revisó la historia clínica de todos los casos seleccionados para recoger los datos relativos al episodio índice de IC. Las historias clínicas fueron revisadas tanto en su formato electrónico como en su formato físico en papel, ya que algunos datos pudieron estar ausentes en alguna de estas modalidades.

El estado de los pacientes a lo largo del seguimiento fue verificado mediante las consultas externas sucesivas, registradas en la historia clínica. En aquellos casos en los que no hubiese constancia escrita de haber tenido contacto clínico con el paciente a fecha de 31 de Diciembre de 2012, se intentó contacto telefónico con ellos para constatar que estuviesen vivos y no hubiesen sido amputados en otro centro sanitario. En los casos en los que no se pudo establecer contacto telefónico con el paciente o sus familiares, se solicitó en el Registro Civil un certificado de defunción del mismo.

4.5 Tratamiento estadístico de los datos

4.5.1. Generalidades

El análisis se realizó con el paquete de software PASW 17 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Se estableció el nivel de significación estadística en $p \leq 0,05$. Los datos fueron introducidos en una base de datos informatizada diseñada en dicho programa para su posterior manejo estadístico. Las variables cuantitativas, tales como la edad y los valores de laboratorio de las analíticas, fueron categorizados en variables dicotómicas, siguiendo el criterio de escalas de riesgo ya establecidas para la edad, y criterios de límites normales de laboratorio para los parámetros de la analítica de sangre. Las variables que recogían el tiempo de seguimiento, fueron introducidas como variables cuantitativas discretas expresadas en días. La puntuación en las distintas escalas de riesgo se recogieron como variables cuantitativas discretas. El resto de las variables fueron introducidas como variables cualitativas dicotómicas, excepto el estadio clínico y la exploración doppler en tobillo, que se expresaron como variables cualitativas ordinales, y el índice tobillo-brazo que se trató como cuantitativa.

4.5.2. Análisis de los datos de la muestra

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la muestra, estableciendo medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica) en las variables cuantitativas y estableciendo frecuencias para las cualitativas. La muestra se dividió en dos categorías, la muestra de derivación (para desarrollar la escala de riesgo ERICVA) y la de validación (para aplicar las escalas y comparar sus resultados), estableciendo medidas de comparación entre ambas muestras mediante los estadísticos chi-cuadrado (variables cualitativas) y t-student (variables cuantitativas).

En segundo lugar, se realizó un análisis univariante, en la muestra de derivación, para establecer la relación entre las distintas variables preoperatorias recogidas y la SLAM ipsilateral. Dicho análisis se realizó

mediante análisis de supervivencia Kaplan-Meier, estableciendo las comparaciones mediante el estadístico de contraste de hipótesis logrank.

En tercer lugar, se realizó un análisis multivariante, en la muestra de derivación, mediante regresión logística de Cox para establecer qué variables eran estadísticamente significativas de forma independiente respecto a la SLAM ipsilateral. Se incluyeron en la regresión de Cox todas las variables preoperatorias que obtuvieron un nivel de significación $p < 0,1$ en el análisis univariante y que habían sido recogidas en la totalidad de los casos de la muestra de derivación.

4.5.3. Diseño de la escala de riesgo ERICVA y la versión simplificada

Con las variables obtenidas tras la aplicación del análisis multivariante, se diseñó una escala de riesgo. Para crear una escala de riesgo sencilla de utilizar, evitando complejidad a la hora de su aplicación, se calculó un valor integrado (número entero) a partir del coeficiente beta de la regresión de Cox. Para ello se multiplicó este coeficiente por 10 y se redondeó eliminando todos los números decimales. Para calcular la puntuación en la escala en un paciente concreto, sólo habría que sumar los diferentes valores de los ítems en el caso de que estos estén presentes en el paciente.

Por otra parte, en vistas de la probable inclusión de muchos ítems en la escala ERICVA, complicando su cálculo en el manejo clínico diario, se procedió a diseñar una versión más sencilla denominada ERICVA simplificada. En dicha escala se incluyeron solamente las cinco variables de mayor peso específico en el análisis multivariante (regresión de Cox), asignando a cada uno de los cinco ítems el valor de un punto.

4.5.4. Aplicación y comparación de las distintas escalas de riesgo.

Por último, se aplicó la escala de riesgo ERICVA desarrollada, así como la escala ERICVA simplificada, a ambas muestras, tanto la de derivación como la de validación. Asimismo se aplicaron de forma separada en ambas muestras

las escalas Prevent III y Finnvasc, ya que el objetivo de ambas también es la SLAM; los modelos de riesgo CRAB y BASIL no se han incluido en el análisis comparativo de las escalas porque no analizan la SLAM, sino simplemente la mortalidad. Para evaluar la capacidad predictiva de SLAM ipsilateral al año de dichas escalas, se calcularon curvas operador-receptor para cada una de ellas, tanto en la muestra de derivación como en la de validación interna. Para comparar las escalas se utilizó el estadístico área bajo la curva (AUC) o c-statistic (estadístico C); a mayor valor de este parámetro, mayor capacidad predictiva de la escala examinada.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo de la muestra total de pacientes

5.1.1. Variables demográficas

Se seleccionaron en total 672 casos de revascularización quirúrgica por IC de miembro inferior para la muestra de desarrollo, todos ellos intervenidos entre el 1 de enero de 2005 y el 30 de Junio de 2010. En 479 (71,3 %) casos el ingreso tuvo carácter urgente.

De los 672 casos, 558 (83 %) eran varones y 114 (17 %) mujeres. La edad media de los casos fue de 72,41 años (desviación típica 10,69) siendo el mínimo 30 y el máximo 99 (Figuras 1 y2). La edad media de los varones fue de $71,53 \pm 10,39$ años, mientras que la de las mujeres fue mayor, de $76,72 \pm 11,14$ años, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

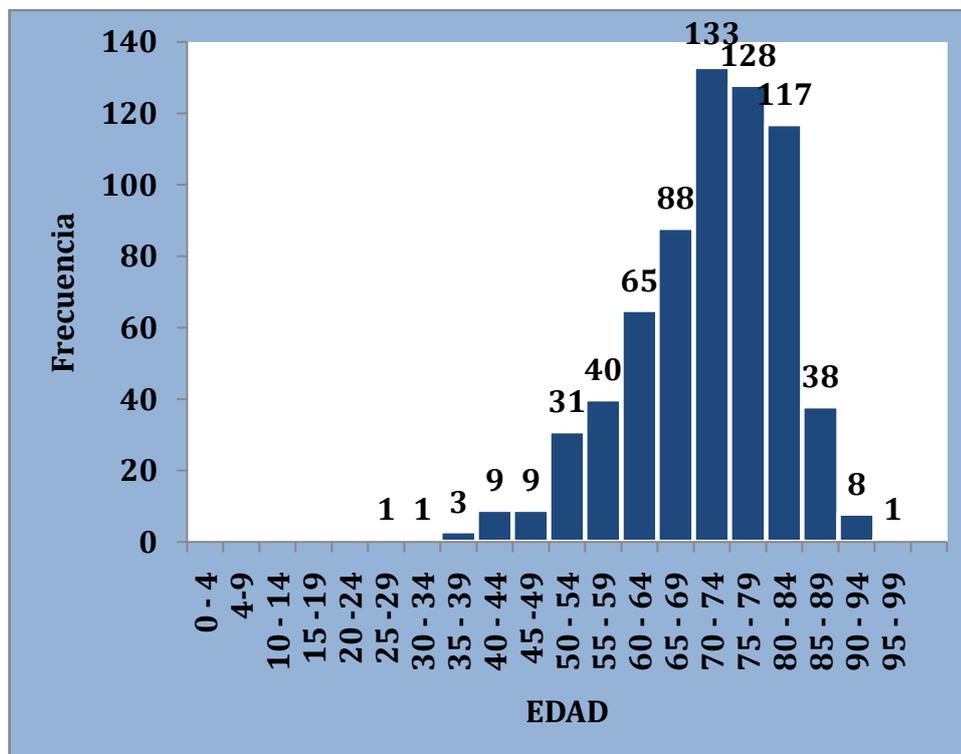


Figura 1: Histograma con la distribución etaria de la muestra.

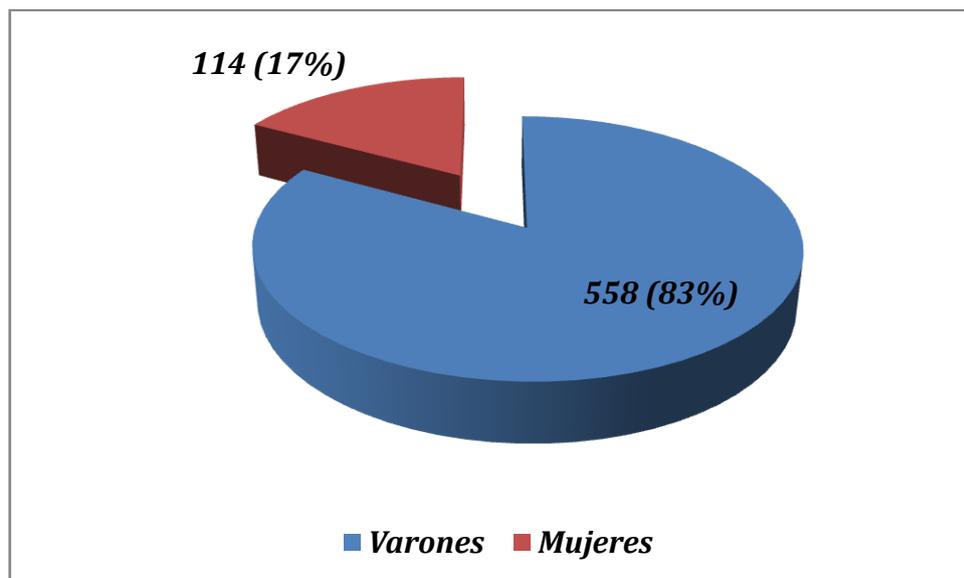


Figura 2: Distribución de la muestra por sexo.

5.1.2. Exploración física y hemodinámica

En cuanto al estadio clínico en el momento de la intervención, 275 (40,9 %) pacientes presentaban dolor de reposo (estadio 4 de Rutherford), 297 (44,2 %) pacientes presentaban pérdida tisular menor (estadio 5) y 100 (14,9 %) casos presentaban pérdida tisular mayor (estadio 6) (Figura 3).

De la exploración con doppler arterial a nivel del tobillo de la extremidad afectada, en 165 (24,6 %) casos no se detectó flujo distal; en 217 (32,3 %) casos se detectó una onda doppler monofásica y en 290 (43,2 %) casos se detectó una onda doppler bifásica. En 172 (25,6 %) de los casos se objetivó calcinosis arterial de los troncos distales (Figura 4). El índice tobillo-brazo sólo se puede calcular en 178 (31,4 %) casos, dado que en muchos de los casos no se detectó flujo distal, existía calcinosis arterial o la onda doppler detectada era demasiado débil imposibilitando su cálculo adecuado. De los casos en los que se calculó, el ITB medio fue de 0,38 (desviación típica 0,12).

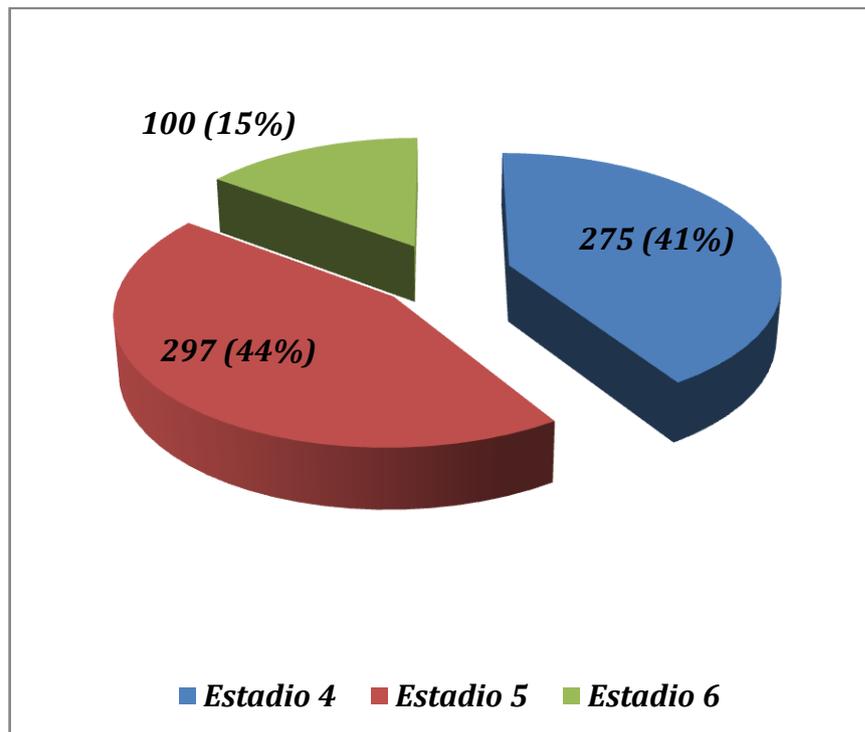


Figura 3: Estadío clínico de Rutherford en la muestra.

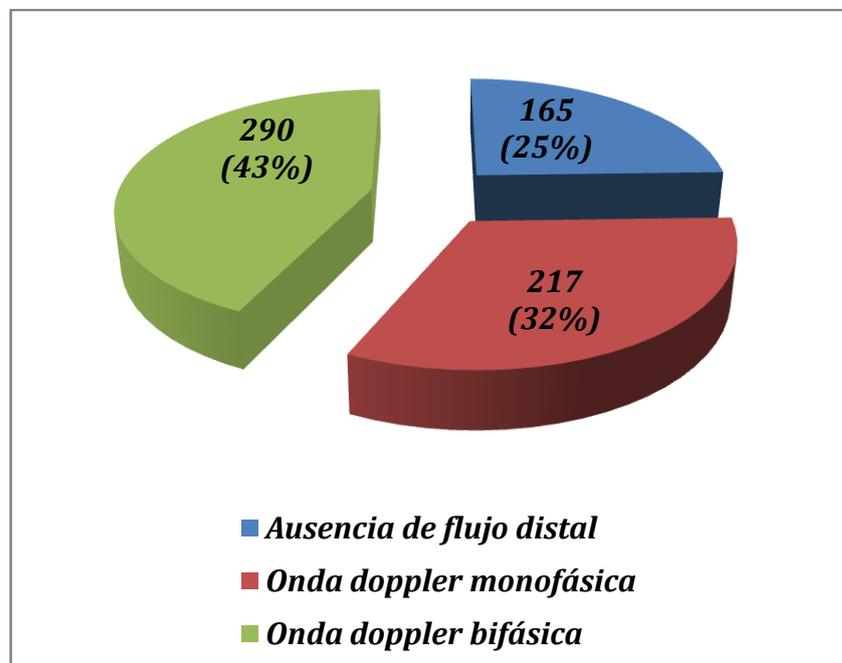


Figura 4: Análisis cualitativo de la curva doppler en la muestra.

5.1.3. Antecedentes de procedimientos quirúrgicos por isquemia

De los 672 casos de la muestra, 186 (27,7 %) casos habían recibido una intervención de revascularización en la extremidad inferior ipsilateral, otros 177 (26,3 %) en la contralateral y además 55 (8,2 %) casos tenían una amputación mayor en la extremidad inferior contralateral. En total, 268 (39,9 %) casos habían sufrido alguna intervención quirúrgica en el pasado por isquemia de los miembros inferiores (Figura 5)

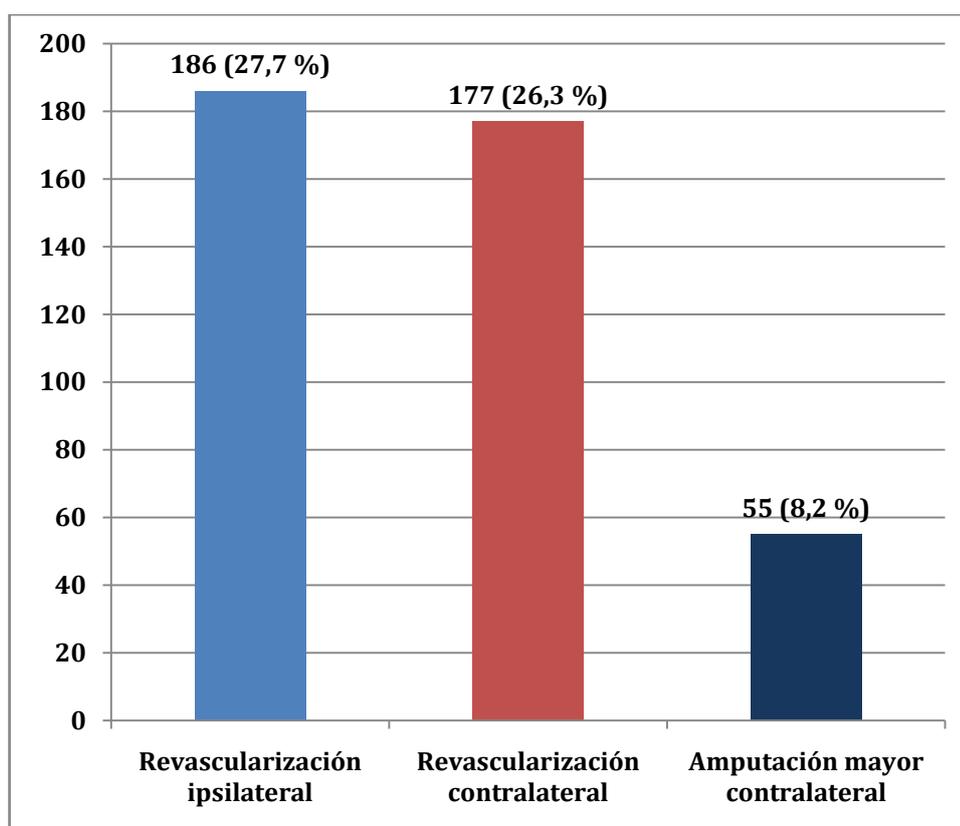


Figura 5: Antecedentes de intervenciones por isquemia en la muestra.

5.1.4. Factores de riesgo vascular

De los 672 pacientes que componen la muestra, 431 (64,1 %) tenían antecedentes de HTA, 331 (49,3 %) de DM, 270 (40,2 %) de dislipemia y 434 (64,6 %) de tabaquismo. (Figura 6)

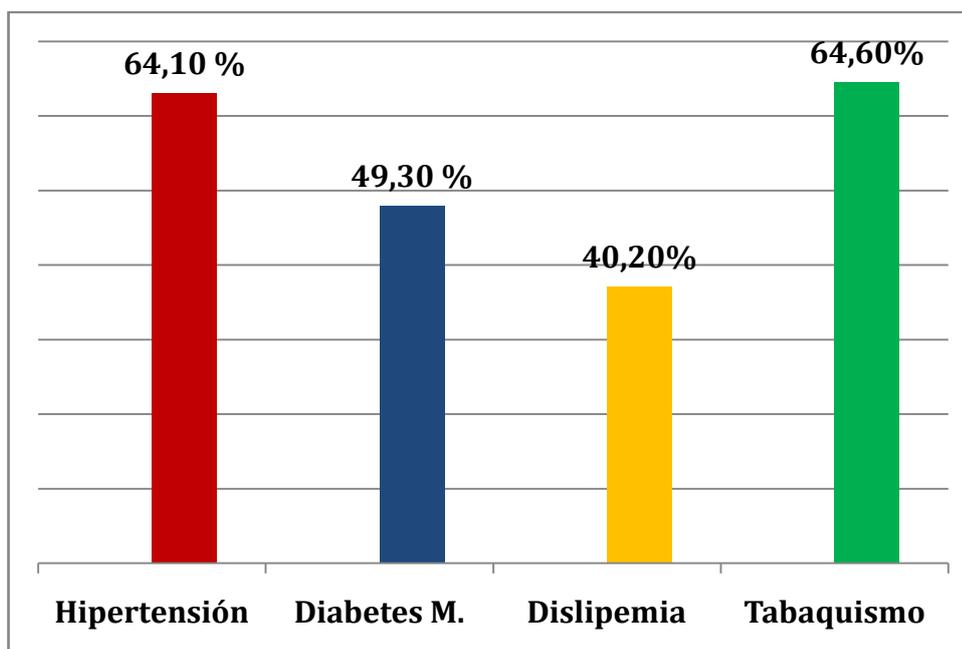


Figura 6: Factores de riesgo vascular en la muestra.

5.1.5. Comorbilidad

En cuanto a la comorbilidad, 81 (12,1 %) pacientes tenían antecedentes de ECV, 172 (25,6 %) CI, 88 (13,1 %) ICC, 104 (15,5 %) EPOC o asma y 71 (10,6 %) tenían antecedentes de neoplasia grave. Referían antecedentes de IRC 94 (14 %) pacientes, de los cuales 23 (3,4 %) estaban en programa de diálisis crónica; no obstante, atendiendo a las cifras de filtrado glomerular estimadas a partir de las cifras de creatinina, edad y sexo de los pacientes, 286 (42,6 %) podían ser clasificados como insuficientes renales. De ellos, 43 (4,3 %) se clasificarían como estadio 5, 28 (6,4 %) como estadio 4 y 185 (37,6 %) como estadio 3 (Figura 7)

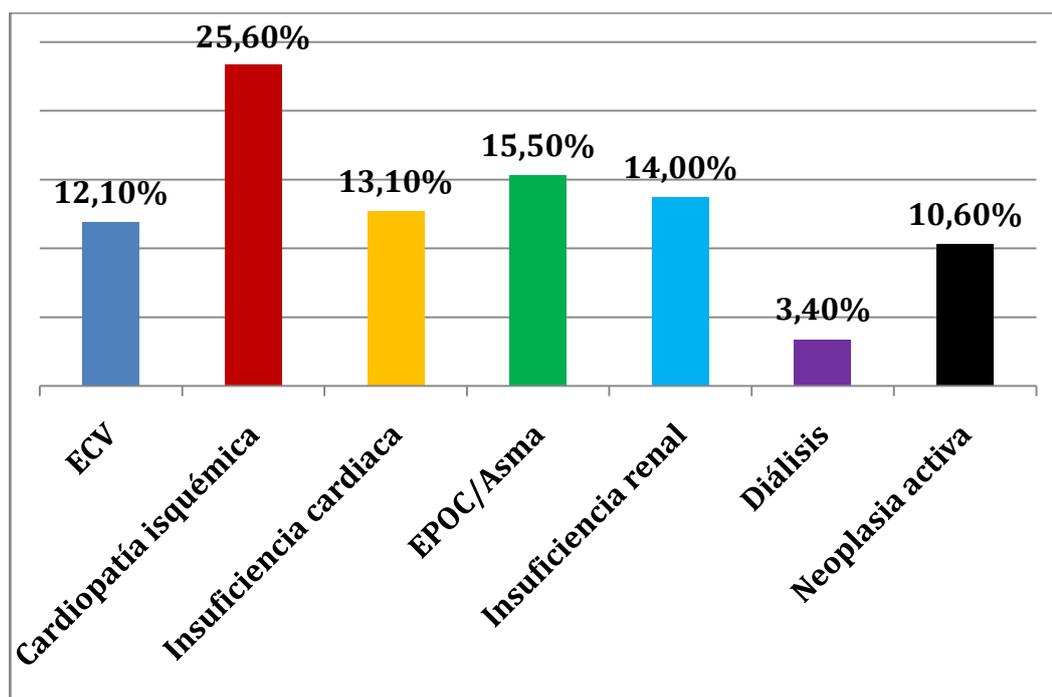


Figura 7: Comorbilidad de la muestra.

5.1.6. Medicación

Estaban en tratamiento con insulina subcutánea 186 (27,7 %) pacientes, con antiagregantes 445 (66,2 %), con anticoagulantes 89 (13,2 %), con estatinas 246 (36,6 %) y con betabloqueantes 107 (15,9 %). (Figura 8)

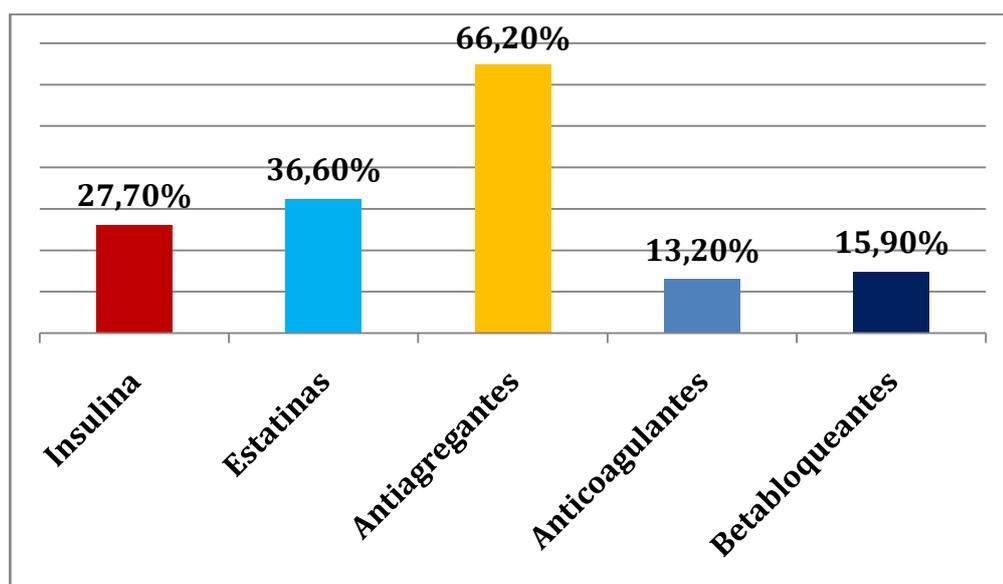


Figura 8: Tratamiento farmacológico de la muestra.

5.1.7. Analítica de sangre periférica

En todos los casos se obtuvo una muestra de sangre periférica en ayunas previa a la intervención quirúrgica, aunque no siempre estuvieron todos los parámetros que se pretendieron registrar en el estudio analítico.

En cuanto al hemograma, en la totalidad de los casos se registró el hematocrito, hemoglobina, recuento de plaquetas, recuento de leucocitos, linfocitos y neutrófilos así como calcular el ratio neutrófilos/linfocitos. En cuanto a la bioquímica, en todos los casos se pudo documentar la urea, glucosa, creatinina, sodio y potasio, pero sólo en 521 (92,11 %) las proteínas totales, en 448 (78,72 %) la albúmina y en 421 (77,23 %) la osmolaridad (tablas IX, hemograma y X, bioquímica).

5.1.8. Intervenciones realizadas en la muestra

De todas las intervenciones de revascularización realizadas, 486 (72,32 %) incluyeron revascularización infrainguinal y 294 (43,75 %) algún tipo de revascularización infragenicular. En 234 casos (34,82 %) se realizó alguna técnica endovascular, exclusiva o combinada con cirugía abierta. En 161 casos (23,96 %) se complementó la revascularización con una amputación menor primaria (Figura 9).

Tabla IX: Analítica de sangre periférica (hemograma).

PARÁMETRO	N (%)	Media	Desviación típica
HEMOGLOBINA (g/dL)	672	12,84	2,17
• > 10	606 (90,2 %)		
• ≤10	66 (9,8 %)		
HEMATOCRITO (%)	672	38,75	6,02
• > 30	618 (92 %)		
• ≤ 30	54 (8 %)		
PLAQUETAS (x 10 ⁹ /L)	672	246,02	93,71
• ≤ 450	642 (95,54 %)		
• > 450	30 (4,46 %)		
LEUCOCITOS (x 10 ⁹ /L)	672	8,50	3,07
• ≤ 10	514 (76,5 %)		
• > 10	158 (23,5 %)		
NEUTRÓFILOS (x 10 ⁹ /L)	672	5,81	2,79
• ≤ 75	529 (78,7 %)		
• > 75	143 (21,3 %)		
LINFOCITOS (x 10 ⁹ /L)	672	1,88	1,08
• > 15	433 (64,4 %)		
• ≤ 15	239 (35,6 %)		
RATIO NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS	672	3,90	3,29
• ≤ 5	528 (78,6 %)		
• > 5	144 (19,96 %)		

Tabla X: Analítica de sangre periférica (bioquímica).

PARÁMETRO	n	Media	Desviación típica
UREA (mg/dL)	672	55,08	30,43
• ≤ 40	222 (33 %)		
• > 40	450 (67 %)		
CREATININA (mg/dL)	672	1,35	1,24
• ≤ 1,5	539 (80,2 %)		
• > 1,5	133 (19,8 %)		
GLUCOSA (mg/dL)	672	118,90	54,53
• ≤ 126	478 (71,1 %)		
• >126	194 (28,9 %)		
SODIO (mEq/L)	672	138,26	4,40
• ≤ 135	113 (16,8 %)		
• > 135	559 (83,2 %)		
POTASIO (mEq/L)	672	4,43	0,57
• < 3,5	25 (3,7 %)		
• 3,5 - 5	543 (80,8 %)		
• > 5	104 (15,5 %)		
OSMOLARIDAD (mOsm/L)	519	290,03	14,08
• Normal (275-295)	307 (59,2 %)		
• Anormal (<275 o >295)	212 (40,8 %)		
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	619	6,69	0,75
• ≤ 6	99 (16 %)		
• > 6	420 (84 %)		
ALBÚMINA (g/dL)	529	3,64	0,55
• > 3	468 (88,5 %)		
• ≤ 3	61 (11,5 %)		



Figura 9: Intervenciones quirúrgicas realizadas

5.1.9. Exitus y amputación mayor

La mortalidad perioperatoria intrahospitalaria de la muestra fue del 6,1 % (41 exitus), y la amputación mayor ipsilateral del 9,5 % (64 casos). La SLAM ipsilateral al alta fue del 84,5 %. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 778 días, con un rango entre 1 y 2544 días.

A lo largo del seguimiento, la tasa mortalidad acumulada de la muestra fue del 17 %, 22 %, 28 %, 33 % y 37 % a 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente (Figura 10 y tabla XI).

la tasa de amputación mayor acumulada del 24 %, 27 %, 31 %, 32 % y 35 % a 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente (Figura 11 y tabla XII).

Asimismo la tasa de supervivencia libre de amputación fue del 65 %, 59 %, 53 %, 48 % y 45 % a 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente (Figura 12 y tabla XIII).

5.1.10. Complicaciones postoperatorias

Se presentaron complicaciones graves en 221 (32,89 %) casos, subdivididas en los siguientes tipos (Figura 13):

- **Complicaciones cardíacas 58 (8,6 %) casos**
 - Síndrome coronario agudo (22 casos)
 - ICC (36 casos)
- **Complicaciones respiratorias 51 (7,6 %)**
 - Neumonía nosocomial (34 casos)
 - Exacerbación de EPOC (15 casos)
 - Tromboembolismo pulmonar (2 casos)
- **Complicaciones neurológicas 7 (1 %) casos**
 - Ictus isquémico (6 casos)

- Hemorragia intracraneal (1 caso)
- **Complicaciones renales subsidiarias de hemodiálisis 2 (0,3 %) casos**
- **Complicaciones locales en la zona de intervención 87 (12,9 %) casos**
 - Herida quirúrgica: 72 casos
 - Infección profunda (21 casos)
 - Dehiscencia de herida quirúrgica (23 casos)
 - Linforragia persistente (28 casos)
 - Zona de punción: 15 casos
 - Pseudoaneurismas postpunción (5 casos)
 - Hematomas (10 casos)
- **Otras complicaciones: 16 (2,4 %) casos**
 - Colecistitis aguda (1 caso)
 - Colitis pseudomembranosa (1 caso)
 - Fallo hepático severo (1 caso)
 - Hemorragia digestiva alta (2 caso)
 - Isquemias mesentéricas (3 casos)
 - Shock séptico de etiología no filiada (8 casos)

Figura 10: Curva de mortalidad acumulada de la muestra

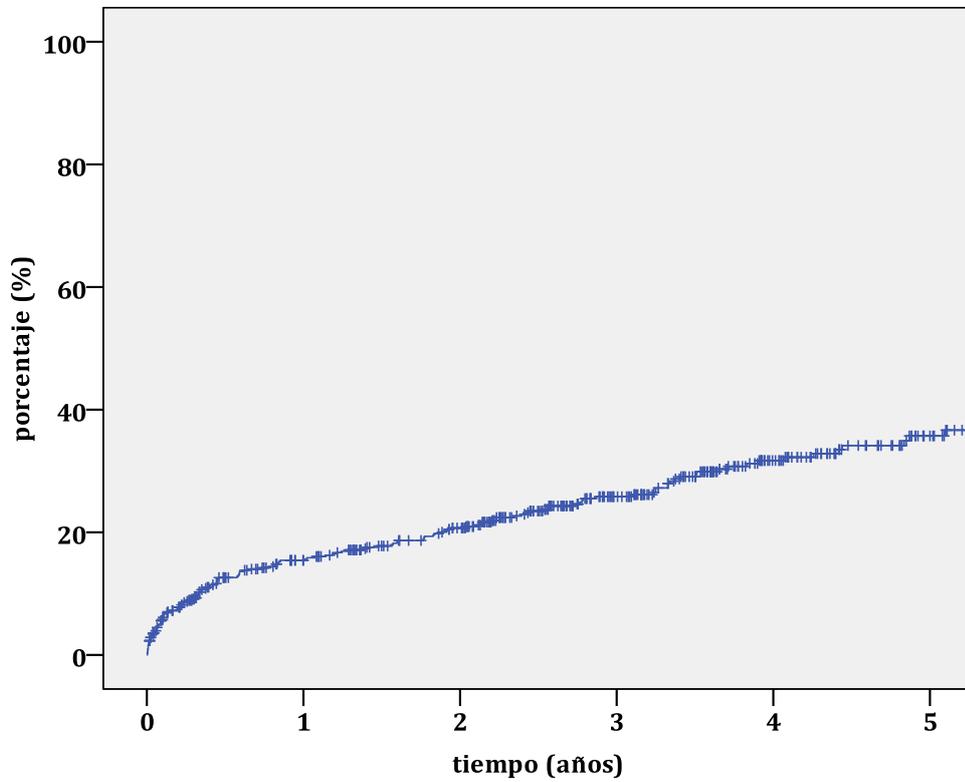


Tabla XI: Tasa de mortalidad acumulada de la muestra

Años	1	2	3	4	5
Mortalidad (%)	17 %	22 %	28 %	33 %	37 %

Figura 11: Curva de amputación mayor acumulada de la muestra.

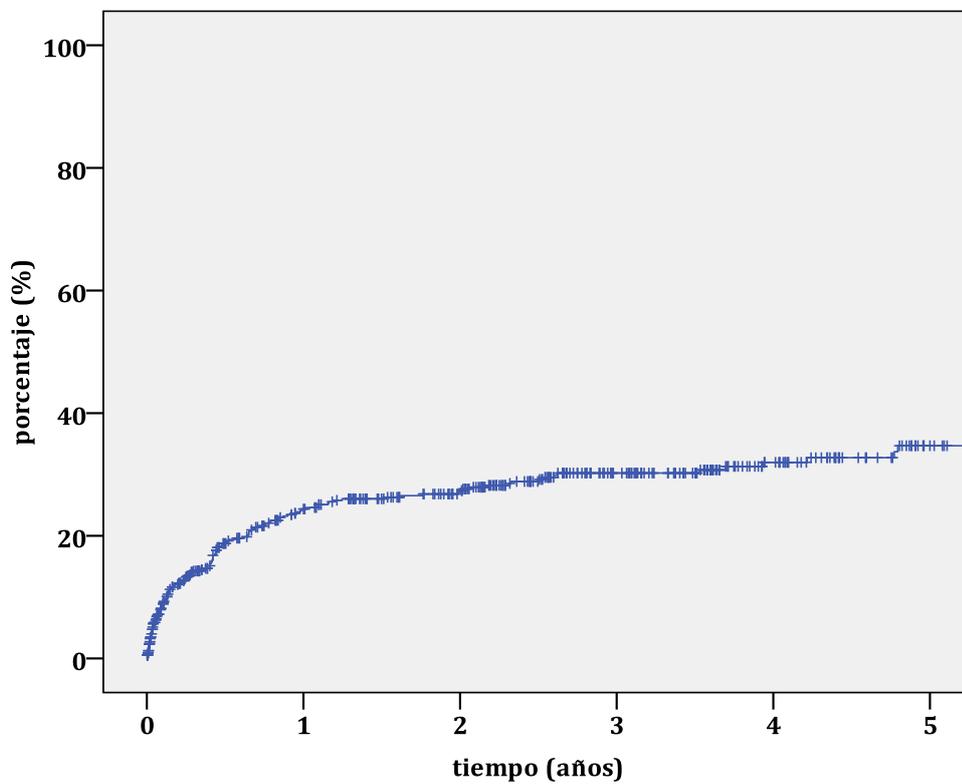


Tabla XII: Tasa de amputación mayor acumulada de la muestra.

Años	1	2	3	4	5
Amputación (%)	24 %	27 %	31 %	32 %	35 %

Figura 12: Curva de supervivencia libre de amputación de la muestra.

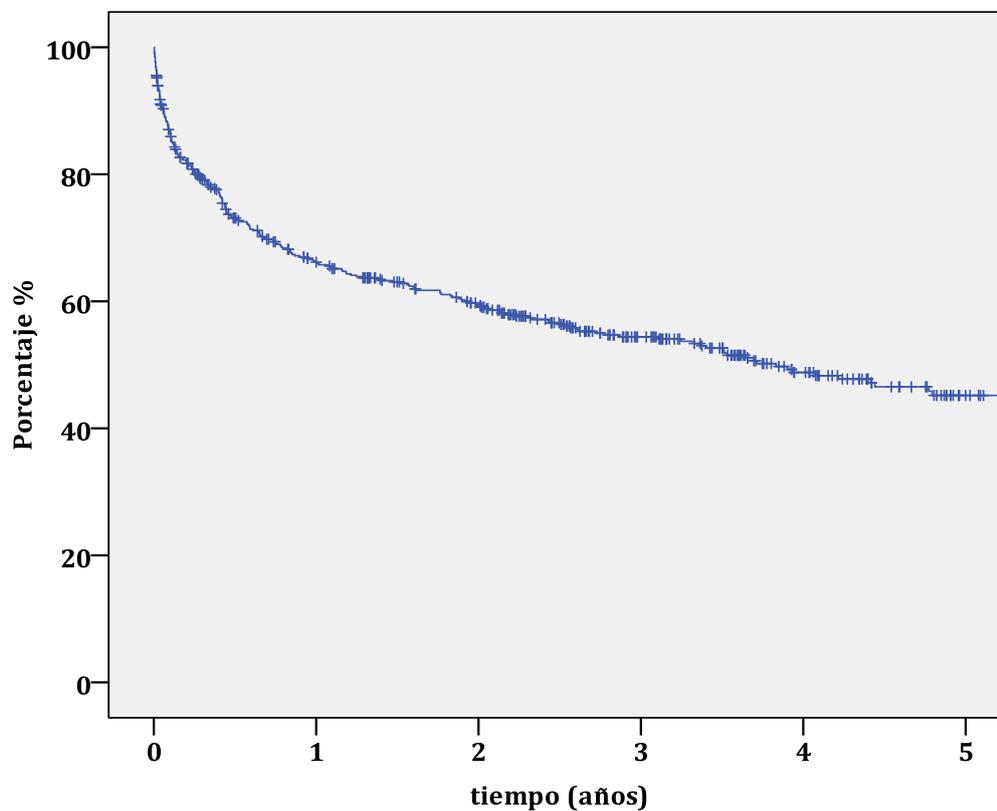


Tabla XIII: Tasa de SLAM acumulada de la muestra.

Años	1	2	3	4	5
SLA (%)	65 %	59 %	53 %	48 %	45 %

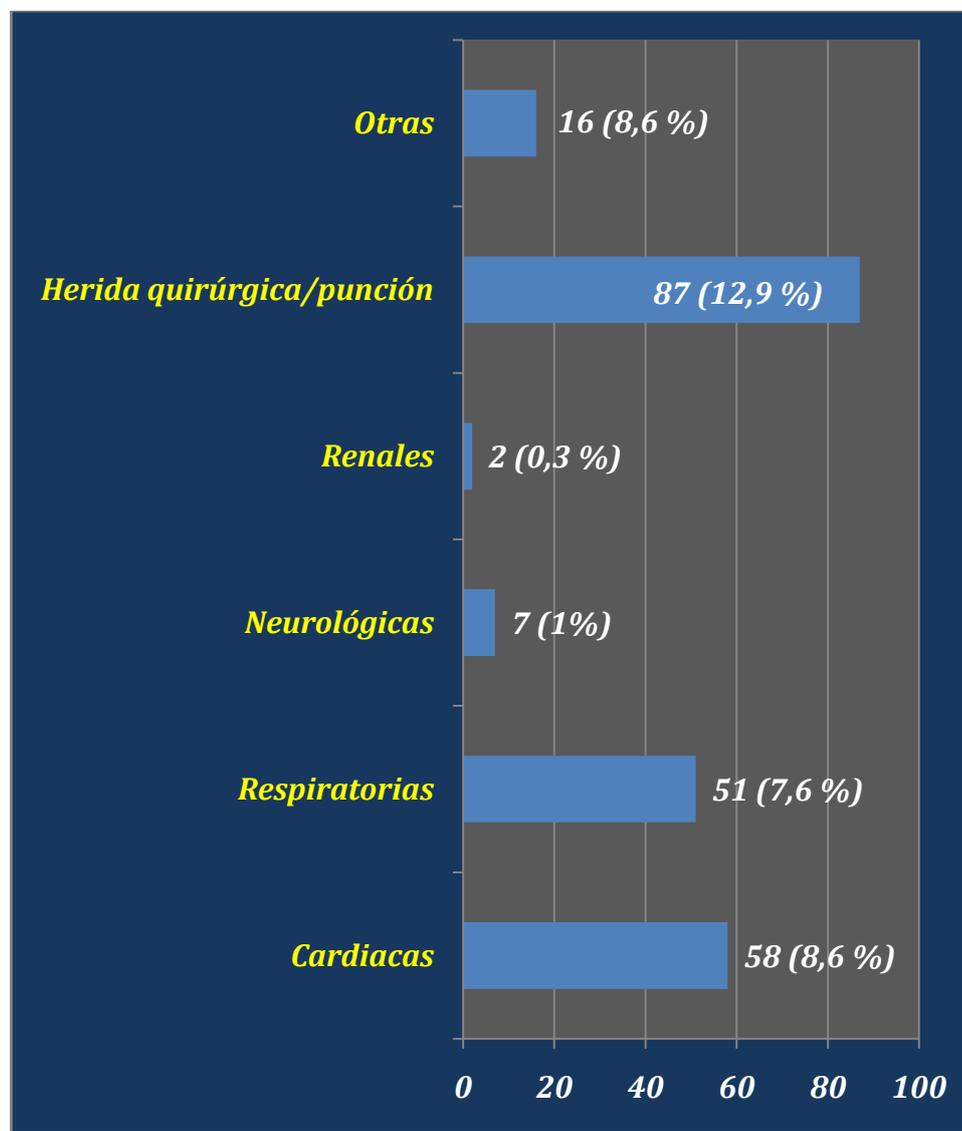


Figura 13: Frecuencia de complicaciones postoperatorias.

5.2. Comparación de la muestra de derivación y la de validación de la escala de riesgo

La muestra total de pacientes se dividió en dos muestras, la muestra de derivación y la muestra de validación de la escala de riesgo. En la primera se incluyeron todos los casos intervenidos entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2009, mientras que la segunda se agruparon los casos intervenidos entre el 1 de Enero y el 30 de Junio de 2010.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad, carácter urgente del ingreso, mortalidad y/o amputación mayor a 30 días o amputación mayor al año. La única diferencia fue que en la muestra de validación la mortalidad al año fue mayor (Tabla XIV)

Tabla XIV: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (Datos demográficos, mortalidad y amputación mayor)

PARÁMETRO	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
Sexo	83,2 %	82 %	0,746
Edad (años ± desviación típica)	72,19 ± 10,73	73,50 ± 10,47	0,240
Mortalidad a 30 días	6,5 %	4,7 %	0,464
Mortalidad al año	15,6 %	24,6 %	0,032
Amputación mayor a 30 días	10,2 %	6,4 %	0,224
Amputación mayor al año	22,6 %	20,2 %	0,573
Amputación y/o exitus a 30 días	16,4	11,1	0,168
Amputación y/o exitus al año	36,4 %	38,9 %	0,631
Ingreso urgente	71,8 %	68,5 %	0,474

Evaluados los parámetros relacionados con el proceso de IC, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras respecto a la exploración doppler, el estadio clínico, el índice tobillo-brazo (en los casos en los que se pudo obtener) o los antecedentes previos de revascularización ipsilateral, contralateral o amputación mayor de miembro inferior. Si que hubo mayor proporción de pacientes con calcinosis arterial en la muestra de validación. (Tabla XV)

Tabla XV: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (exploración hemodinámica y antecedentes vasculares)

VARIABLES DE ISQUEMIA CRÍTICA	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
Onda doppler tobillo			0,425
• Bifásica	42,6 %	45,9 %	
• Monofásica	33,3 %	27 %	
• Ausente	24,1 %	27 %	
Estadio Clínico			0,518
• Rutherford 4	41,9 %	36 %	
• Rutherford 5	43,5 %	47,7 %	
• Rutherford 6	14,6 %	16,2 %	
Calcinosis	23,9 %	34,2 %	0,022
Índice tobillo-brazo	0,38 ± 0,12	0,38 ± 0,14	0,737
Revascularización ipsilateral previa	26,6 %	33,3 %	0,145
Revascularización contralateral previa	26,6 %	25,2 %	0,771
Amputación mayor contralateral previa	7,5 %	11,7 %	0,138

Respecto a la comorbilidad, factores de riesgo vascular y medicación de los pacientes, la prevalencia de CI, dislipemia y tratamiento con estatinas fue significativamente mayor en la muestra de validación, pero no hubo diferencias en cuanto a prevalencia de HTA, DM, tabaquismo, ECV, ICC, EPOC o asma, IRC, diálisis, neoplasia grave o tratamiento con antiagregantes, anticoagulantes, beta bloqueantes o insulina (Tabla XVI).

De la comparación de la analítica preoperatoria entre ambas muestras se desprende que existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas muestras en los niveles de glucosa y cociente neutrófilos/linfocitos (mayor en la muestra de validación) y en los niveles de proteínas totales y hematocrito (menor en la muestra de validación). Respecto al resto de parámetros analíticos no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla XVII).

Del análisis del tipo de intervenciones realizadas y las complicaciones de las mismas en ambas muestras, se desprende que en la muestra de derivación se realizaron más procedimientos aortoiliacos, y más técnicas derivativas infragénicas con injertos autólogos, mientras que en la muestra de validación fue mayor la proporción de procedimientos endovasculares sobre troncos distales y técnicas derivativas supragénicas con injertos autólogos. En términos globales se realizaron más procedimientos endovasculares, infrainguinales e infragénicos en la muestra de validación. No obstante no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de los distintos tipos de complicaciones entre ambos grupos (Tablas XVIII y XIX).

Tabla XVI: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (factores de riesgo vascular, comorbilidad y medicación)

COMORBILIDAD	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
HTA	63,1 %	69,4 %	0,208
Diabetes mellitus	48 %	55,9 %	0,128
Dislipemia	37,1 %	55,9 %	< 0,001
Tabaquismo	64,5 %	64,9 %	0,946
Enfermedad cerebrovascular	11,9 %	12,6 %	0,843
CI	23,4 %	36,9 %	0,003
Insuficiencia cardiaca	12,7 %	15,3 %	0,448
EPOC / Asma	15,3 %	16,2 %	0,813
Insuficiencia renal crónica	13,7 %	15,3 %	0,659
Diálisis	3,4 %	3,6 %	0,909
Neoplasia grave	10,3 %	11,7 %	0,667
Antiagregantes	64,9 %	73 %	0,100
Anticoagulantes	13 %	14,4 %	0,691
Estatinas	32,4 %	57,7 %	< 0,001
Beta bloqueantes	14,8 %	21,6 %	0,072
Insulina	26,2 %	35,1 %	0,055

Tabla XVII: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (analítica de sangre periférica).

ANALÍTICA	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
UREA (mg/dL)	54,86 ± 30,54	56,21 ± 29,96	0,671
CREATININA (mg/dL)	1,34 ± 1,22	1,41 ± 1,34	0,578
GLUCOSA (mg/dL)	116,80 ± 53,18	129,49 ± 60,01	0,025
SODIO (mEq/L)	138,38 ± 4,54	137,68 ± 3,57	0,130
POTASIO (mEq/L)	4,44 ± 0,58	4,37 ± 0,54	0,200
OSMOLARIDAD (mOsm/L)	289,89 ± 14,56	290,65 ± 11,8	0,631
PROTEINAS TOTALES (g/dL)	6,73 ± 0,74	6,49 ± 0,76	0,003
ALBÚMINA (g/dL)	3,65 ± 0,56	3,60 ± 0,48	0,266
HEMOGLOBINA (g/dL)	12,89 ± 2,18	12,58 ± 2,18	0,179
HEMATOCRITO (%)	38,98 ± 6,03	37,93 ± 5,84	0,032
PLAQUETAS (x 10 ⁹ /L)	247,94 ± 96	236,83 ± 79,7	0,254
LEUCOCITOS (x 10 ⁹ /L)	8,45 ± 3,09	8,80 ± 2,96	0,268
NEUTRÓFILOS (x 10 ⁹ /L)	5,73 ± 2,77	6,21 ± 2,87	0,94
LINFOCITOS (x 10 ⁹ /L)	1,90 ± 1,12	1,77 ± 0,81	0,236
RATIO NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS	3,78 ± 3,16	4,5 ± 3,83	0,037

Tabla XVIII: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (complicaciones postoperatorias).

COMPLICACIONES	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
Herida quirúrgica Zona de punción	13,5 %	9,9 %	0,297
Cardiacas	8,6 %	9 %	0,877
Respiratorias	7,1 %	9,9 %	0,312
Neurológicas	0,9 %	1,8 %	0,388
Fallo renal con diálisis	0,4 %	0 %	0,529
Otras	2,3 %	2,7 %	0,808
Amputación menor secundaria	14,8 %	16,2 %	0,702

Tabla XIX: Comparación entre la muestra de derivación y la de validación (intervenciones realizadas).

INTERVENCIÓN	Muestra de derivación	Muestra de validación	p
Aortoiliaca directa	9,6 %	2,7 %	0,017
Extraanatómica	6,4 %	3,6 %	0,252
Femoral común y/o profunda	20,1 %	18 %	0,608
Endovascular aortoiliaco	15,7 %	16,2 %	0,889
Endovascular femoropoplíteo	17,1 %	23,4 %	0,115
Endovascular distal	6,6 %	24,3 %	< 0,001
Bypass FP protésico supragenicular	16,9 %	14,4 %	0,514
Bypass FP autólogo supragenicular	1,1 %	3,6 %	0,044
Bypass FP protésico infragenicular	2,9 %	3,6 %	0,670
Bypass FP autólogo infragenicular	21,2 %	12,6 %	0,038
Bypass femorodistal	11,1 %	13,5 %	0,457
Amputación menor primaria	22,8 %	29,7 %	0,119
Total endovascular	70,2 %	82,9 %	0,006
Total infrainguinal	70,2 %	82,9 %	0,007
Total infragenicular	41,7 %	54,1 %	0,017

5.3. Análisis univariante de la muestra de derivación respecto a supervivencia libre de amputación (Kaplan Meier).

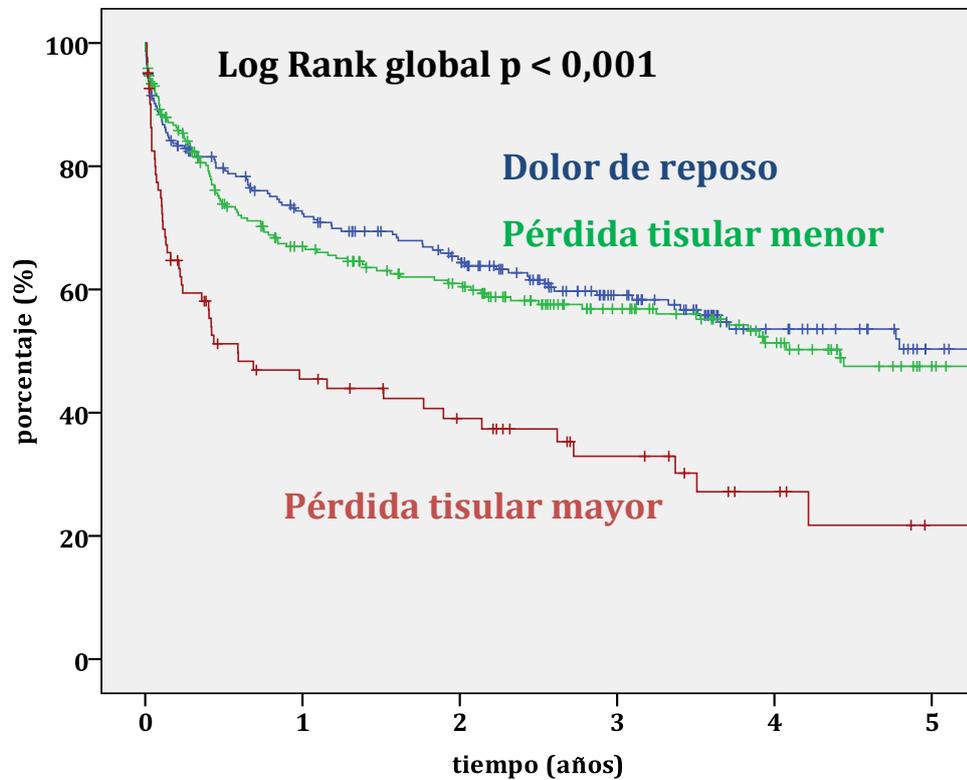
5.3.1. Variables demográficas

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier entre varones y mujeres en cuanto a la supervivencia libre de amputación (Valor de p de log-rank 0,981); tampoco hubo diferencias significativas entre los pacientes mayores de 75 años y los más jóvenes (Valor p de log-rank 0,148).

5.3.2. Exploración física y hemodinámica

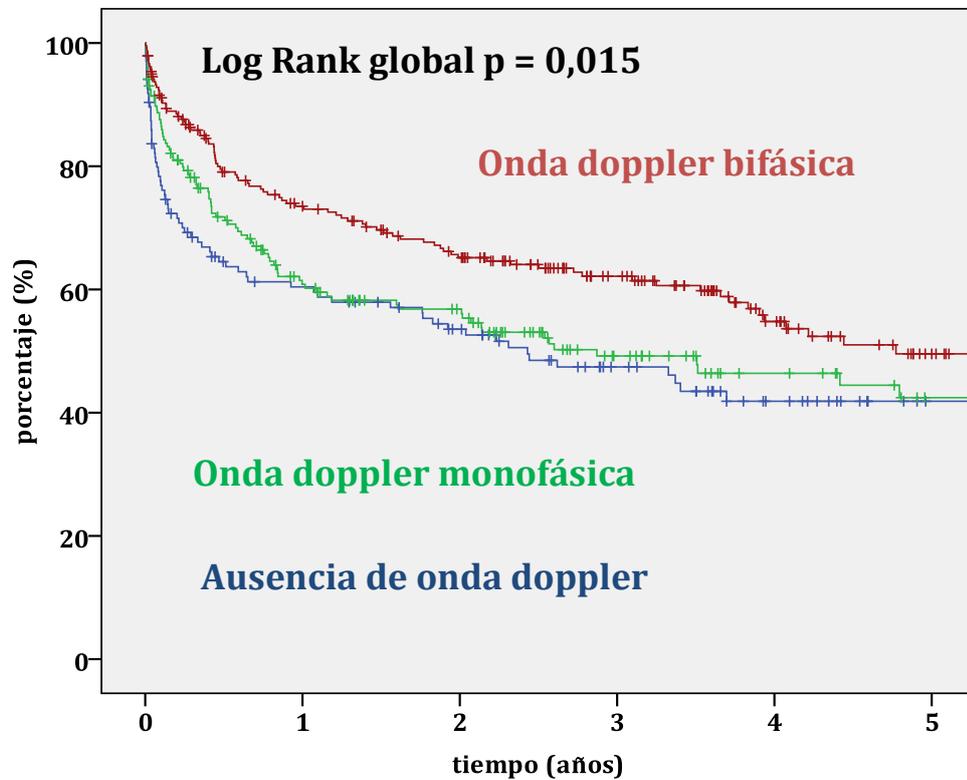
De acuerdo con la presentación clínica de la IC, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y/o amputación mayor ipsilateral al año según el estadio clínico del paciente. Así, los pacientes con pérdida tisular mayor (estadio 6 de Rutherford) tuvieron resultados significativamente peores que los pacientes con pérdida tisular menor (estadio 5) y los pacientes con dolor de reposo (estadio 4). Sin embargo, las diferencias entre los pacientes con pérdida tisular menor y dolor de reposo no alcanzaron significación estadística (Figura 14).

También se detectaron diferencias estadísticamente significativas según las características de la exploración con doppler continuo, mostrando significativamente menor mortalidad y/o amputación ipsilateral mayor al año los pacientes con onda doppler bifásica frente a los pacientes con onda doppler monofásica o con ausencia de flujo distal (Figura 15). Los resultados de los pacientes con calcinosis arterial también fueron significativamente peores (Figura 16).



Valor p del Log Rank	
Pérdida tisular mayor frente a pérdida tisular menor	< 0,001
Pérdida tisular mayor frente a dolor de reposo	< 0,001
Pérdida tisular menor frente a dolor de reposo	0,463

Figura 14: Curva de SLAM según el estadio clínico.



Valor p del Log Rank	
Onda doppler bifásica frente a onda doppler monofásica	0,046
Onda doppler bifásica frente a ausencia de onda doppler	0,006
Onda doppler monofásica frente a ausencia de onda doppler	0,341

Figura 15: Curva de SLAM según la exploración doppler perimaleolar.

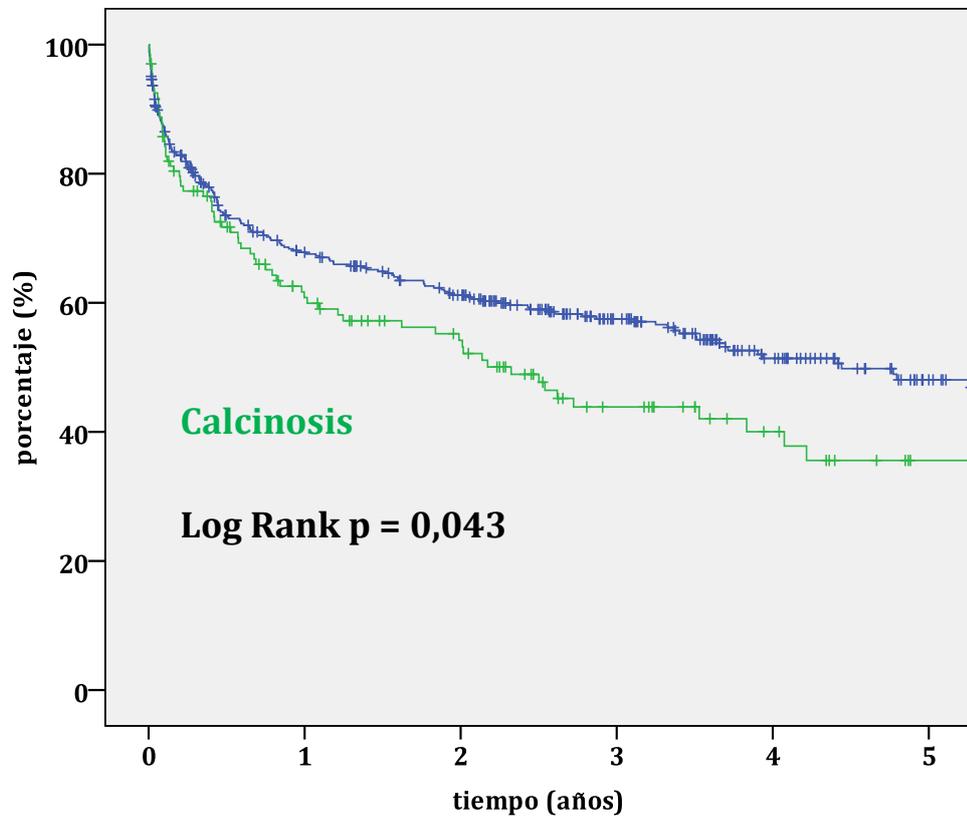


Figura 16: Curva de SLAM según la presencia o no de calcinosis arterial.

5.3.3. Factores de riesgo vascular

Respecto a los factores de riesgo vascular (Tabla XX), se detectaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de muerte y/o amputación mayor ipsilateral, en los pacientes con DM y dislipemia (Figuras 17 y 18), pero no así en los pacientes con HTA o tabaquismo.

5.3.4. Comorbilidad

En relación a la comorbilidad (Tabla XX), los pacientes con ECV, ICC, EPOC o asma, diálisis crónica, o antecedentes de neoplasia maligna en los últimos cinco años tuvieron peores resultados (con diferencias significativas, figuras 19, 20, 21, 22, 23 y 24) en cuanto a muerte o amputación mayor ipsilateral; no se detectaron diferencias en este sentido en los pacientes con CI o diagnosticados de IRC.

5.3.5. Medicación

En cuanto a la medicación de los pacientes (Tabla XX), no se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de amputación en relación al uso de insulina, antiagregantes, anticoagulantes betabloqueantes o estatinas.

5.3.6. Antecedentes de intervenciones previas por isquemia de EEII

Se detectaron diferencias en los pacientes con amputación mayor contralateral y revascularización mayor contralateral, pero no en los que tuvieron revascularización ipsilateral previa (Tabla XX y figuras 25 y 26).

Tabla XX: Análisis univariante Kaplan-Meier de la SLAM (factores de riesgo vascular, comorbilidad y antecedentes de intervenciones por isquemia arterial crónica en EEI).

Variables	p (Log-rank)
HTA	0,437
Diabetes mellitus	0,047
Dislipemia	0,008
Tabaquismo	0,274
Enfermedad cerebrovascular	0,009
CI	0,266
ICC	0,001
EPOC/asma	< 0,001
Insuficiencia renal crónica	0,054
Diálisis	< 0,001
Neoplasia	< 0,001
Antiagregantes	0,744
Anticoagulantes	0,478
Estatinas	0,577
Beta-bloqueantes	0,074
Amputación mayor contralateral previa	0,037
Revascularización contralateral previa	0,018
Revascularización ipsilateral previa	0,372

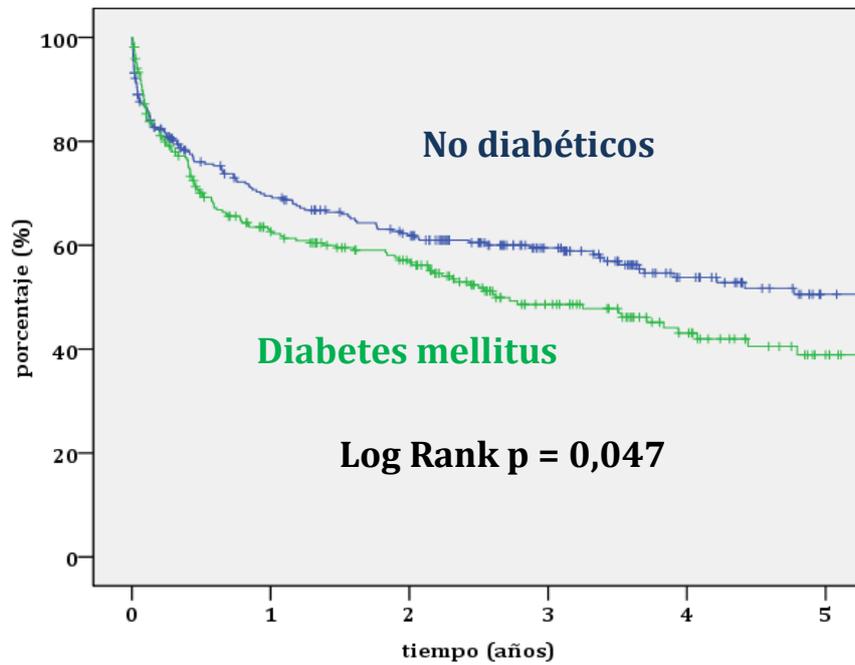


Figura 17: Curva de SLAM según la presencia o no de DM.

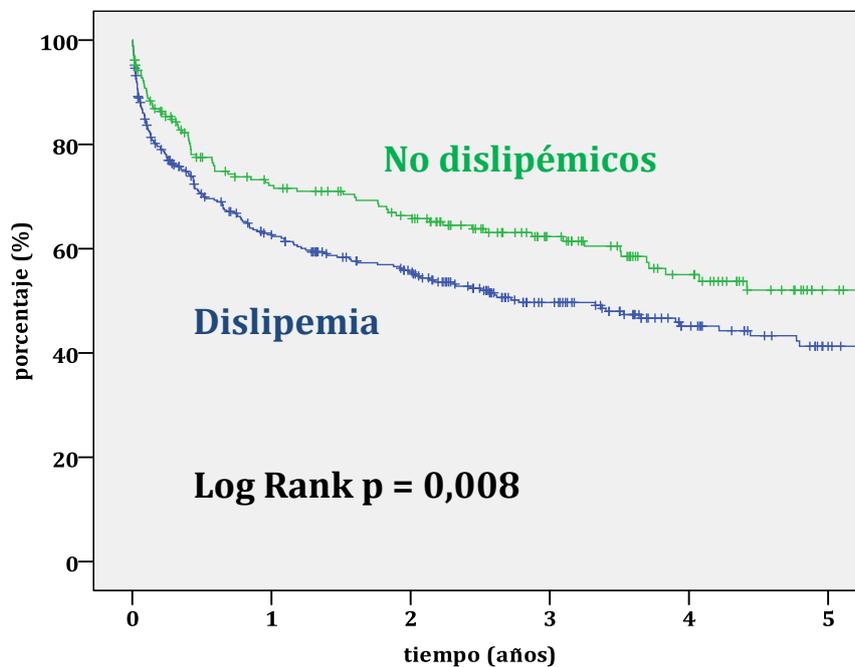


Figura 18: Curva de SLAM según la presencia o no de dislipemia.

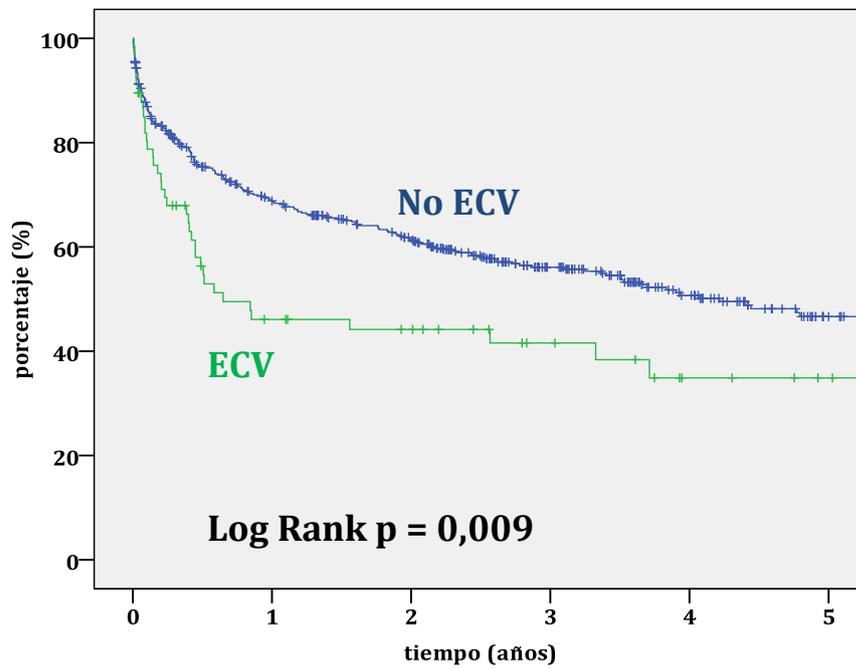


Figura 19: Curva de SLAM según la presencia o no de enfermedad cerebrovascular.

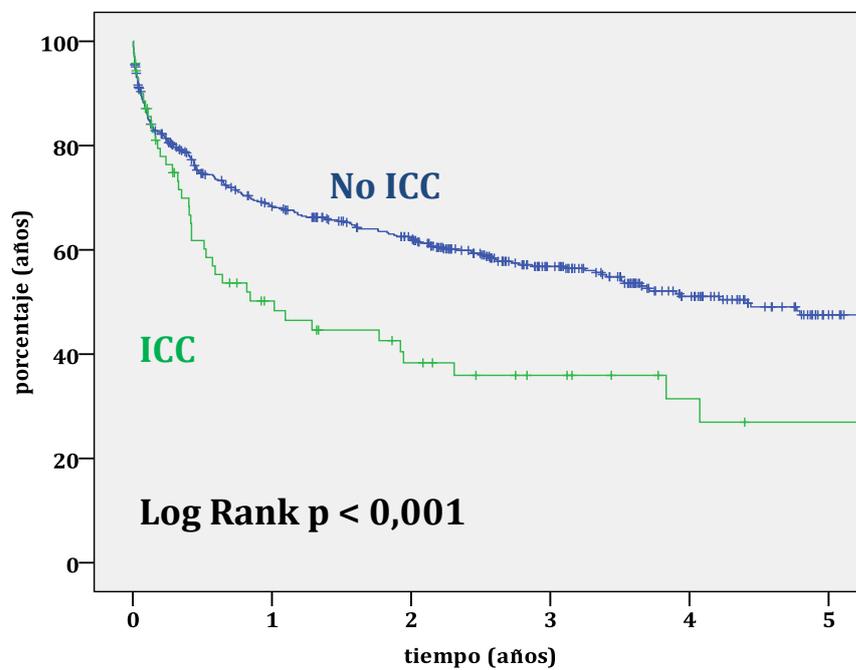


Figura 20: Curva de SLAM según la presencia de ICC.

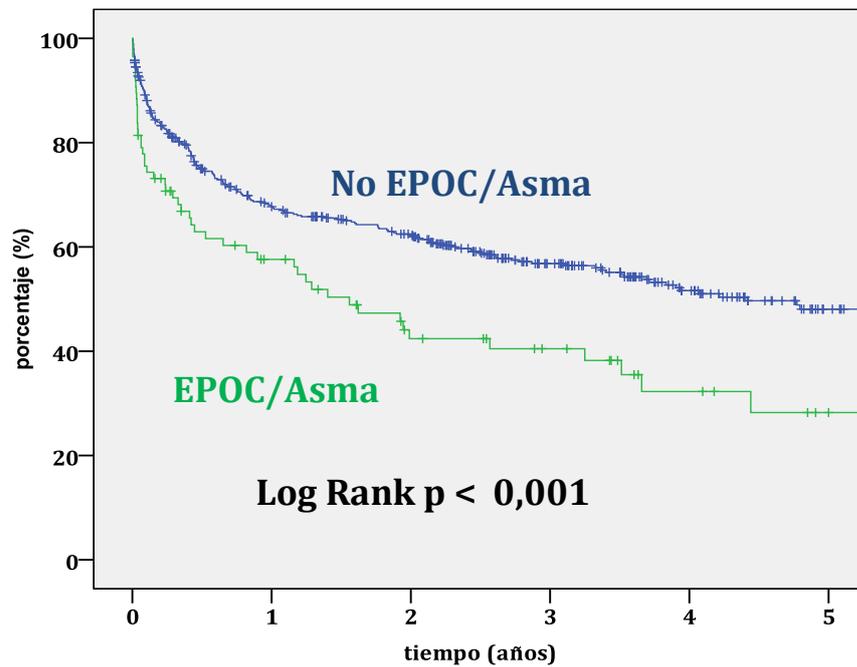


Figura 21: Curva de SLAM según la presencia de EPOC o asma.

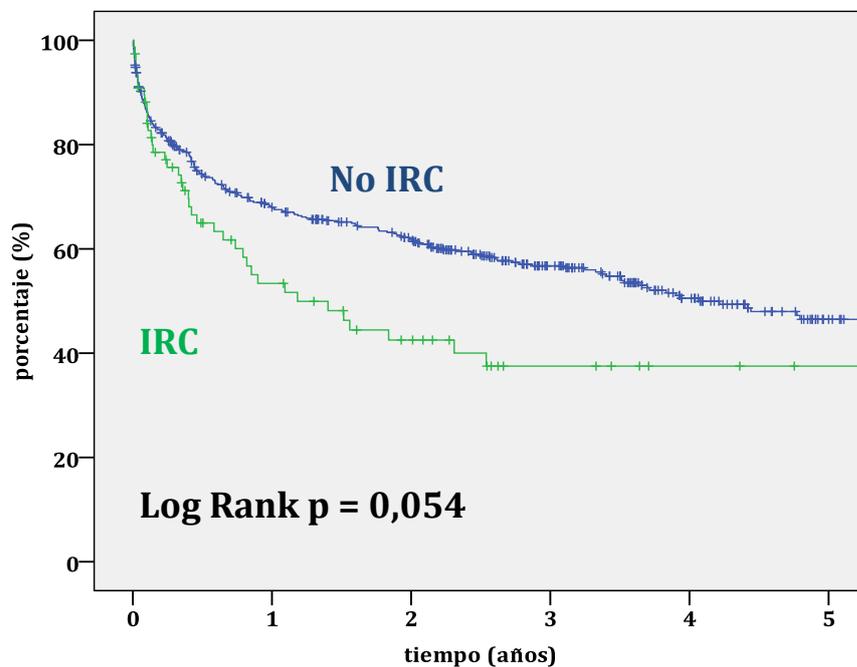


Figura 22: Curva de SLAM según la presencia de IRC.

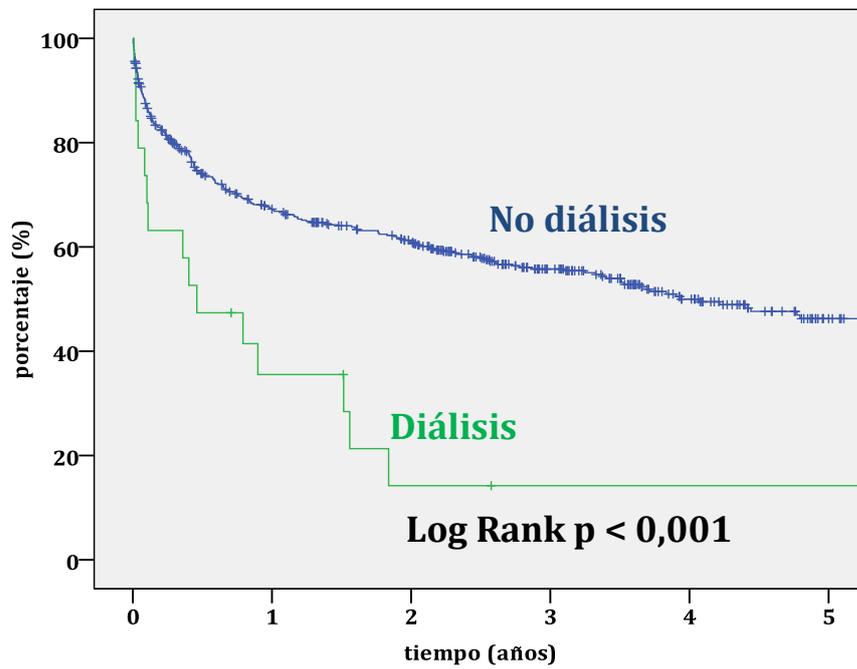


Figura 23: Curva de SLAM en pacientes en hemodiálisis.

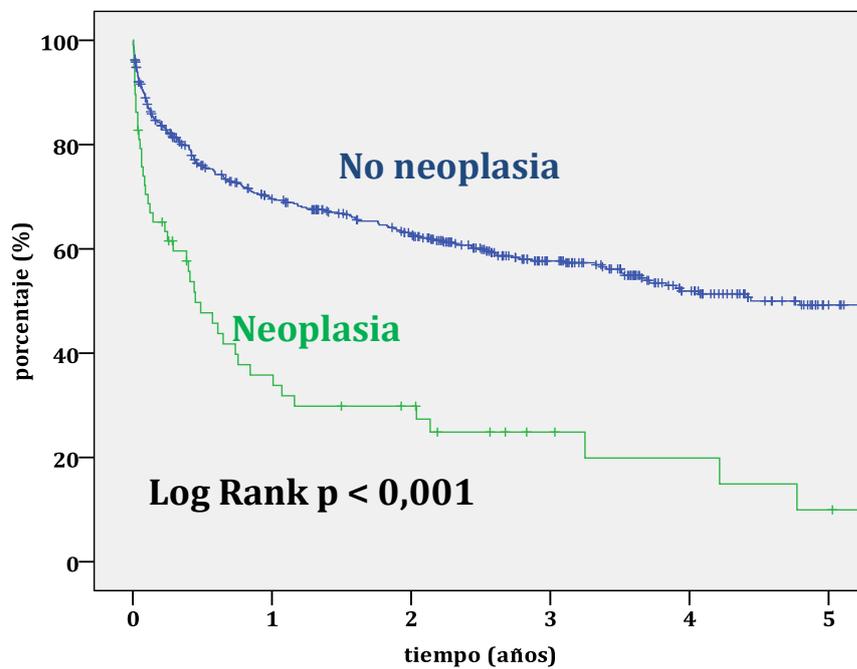


Figura 24: Curva de SLAM en pacientes con neoplasia.

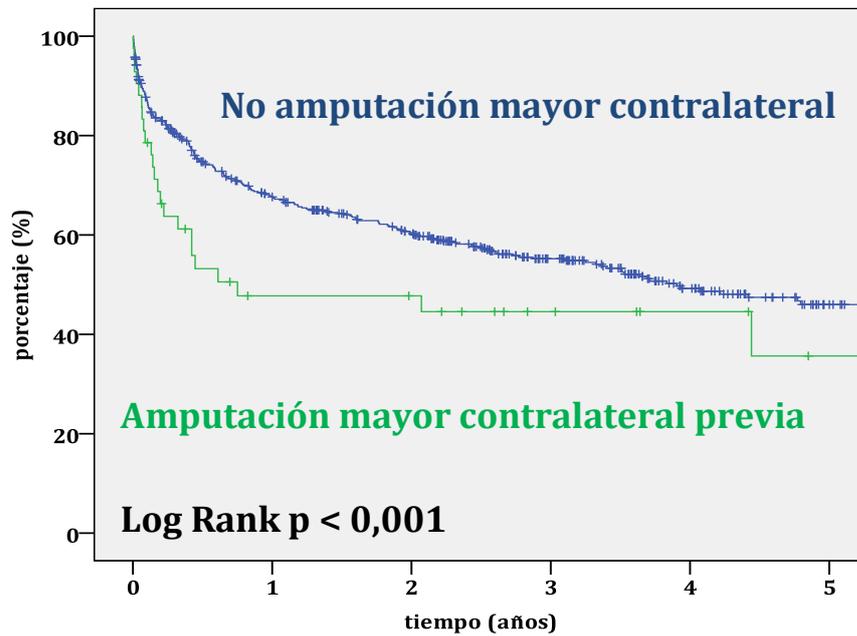


Figura 25: Curva de SLAM según la presencia de amputación mayor contralateral.

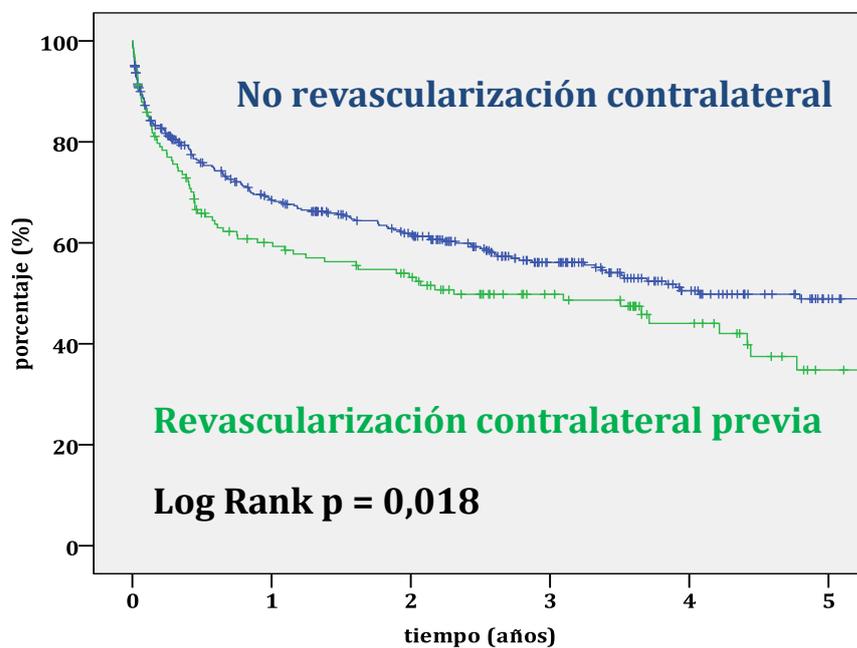


Figura 26: Curva de SLAM en pacientes con revascularización previa contralateral.

5.3.7. Analítica de sangre periférica

De los parámetros de la analítica preoperatoria de sangre periférica (Tabla XI), se correlacionaron de forma significativa con la SLAM los valores de hemoglobina inferior a 10 g/dL (Figura 27), de hematocrito inferior a 30 % (Figura 28), de leucocitos superior a $10 \times 10^9/L$ (Figura 29), de neutrófilos superior a $7,5 \times 10^9/L$ (Figura 30), de linfocitos inferior a $1,5 \times 10^9/L$ (Figura 31), un cociente de neutrófilos/linfocitos superior a 5 (Figura 32), de plaquetas superior a $450 \times 10^9/L$ (Figura 33), de sodio inferior a 135 mEq/L (Figura 34) y de albúmina inferior a 3 g/dL (Figura 35). No se halló correlación estadísticamente significativa entre la SLAM ipsilateral y los valores de urea, creatinina, potasio, osmolaridad, glucosa y proteínas totales.

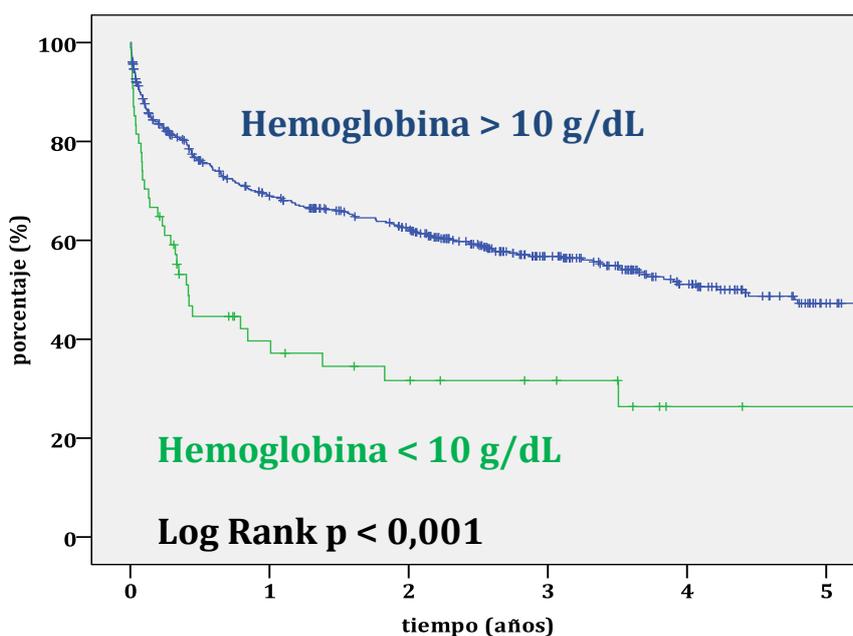


Figura 27: Curva de SLAM según el nivel de hemoglobina.

Tabla XXI: Análisis de Kaplan-Meier de la SLAM (analítica de sangre periférica).

ANÁLISIS UNIVARIANTE (KAPLAN-MEIER)	p (LOG-RANK)
Hemoglobina (< 10 mg/L)	< 0,001
Hematocrito (< 30 %)	< 0,001
Leucocitos (>10 x 10 ⁹ /L)	0,007
Neutrófilos (> 7,5 x 10 ⁹ /L)	< 0,001
Linfocitos (< 1,5 x 10 ⁹ /L)	< 0,001
Cociente neutrófilos/linfocitos (> 5)	< 0,001
Plaquetas (> 450 x 10 ⁹ /L)	0,018
Urea (> 40 mg/dL)	0,716
Creatinina (> 1,5 mg/dL)	0,495
Glucosa (> 126 mg/dL)	0,062
Sodio (< 135 mEq/L)	0,025
Potasio (> 5 mEq/L)	0,286
Osmolaridad (mOsm/L)	0,388
Proteínas totales < (6 g/dL)	0,068
Albúmina (< 3 g/dL)	< 0,001

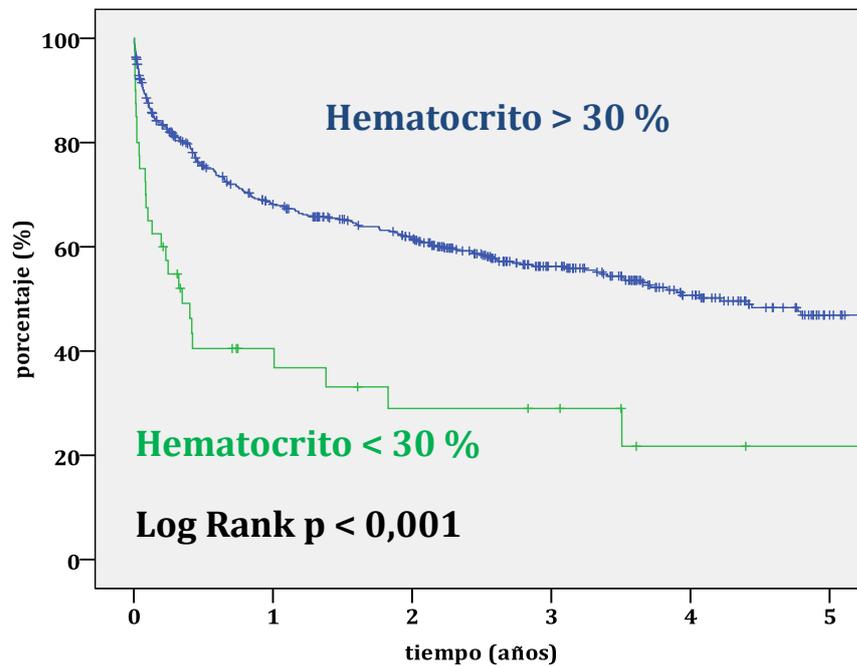


Figura 28: Curva de SLAM según el nivel de hematocrito.

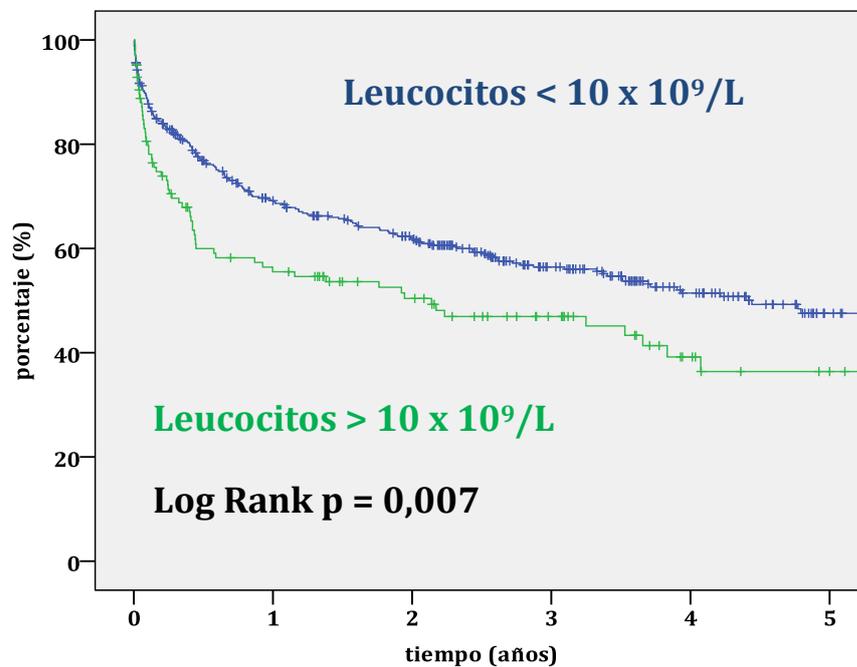


Figura 29: Curva de SLAM según el recuento de leucocitos.

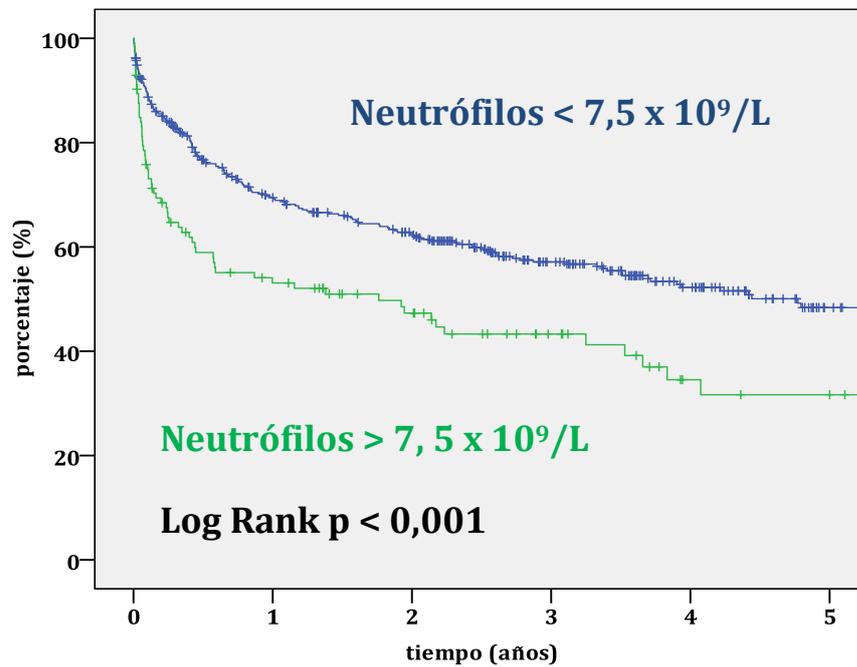


Figura 30: Curva de SLAM según el recuento de neutrófilos.

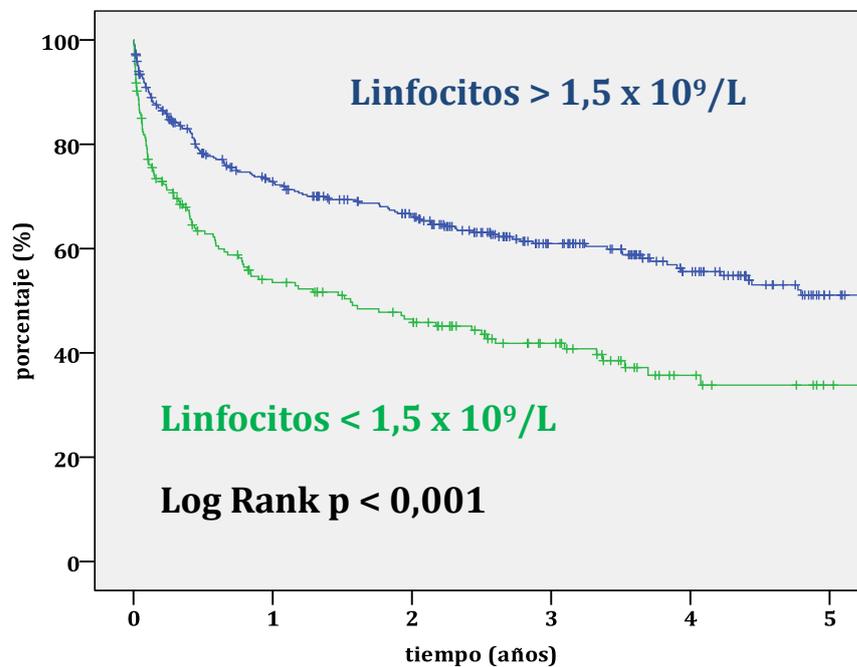


Figura 31: Curva de SLAM según el recuento de linfocitos.

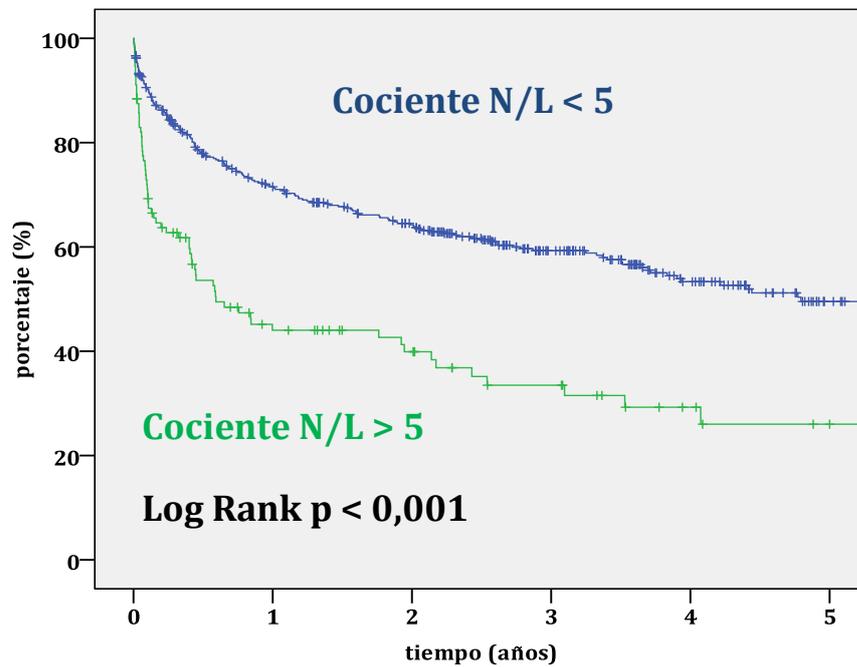


Figura 32: Curva de SLAM según el cociente neutrófilos-linfocitos.

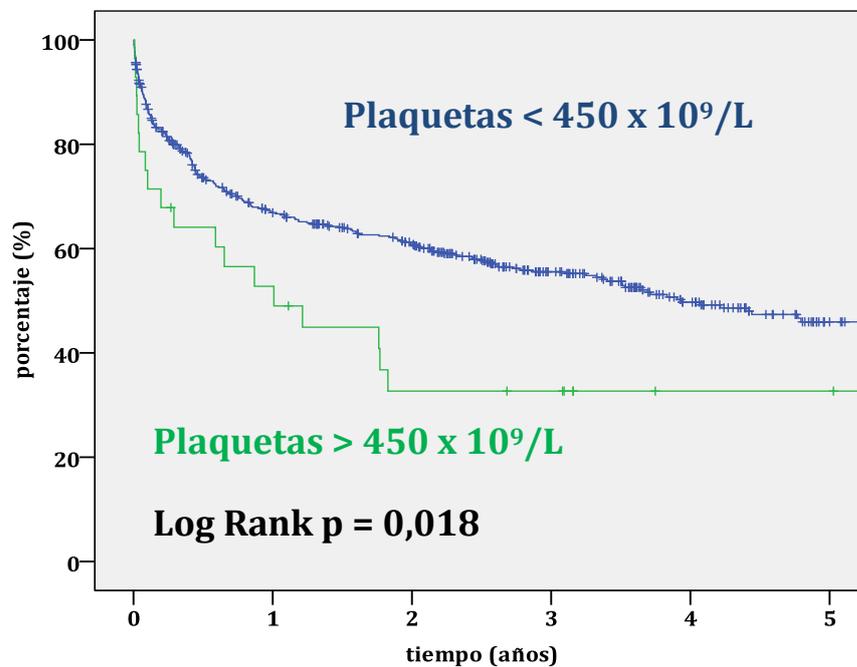


Figura 33: Curva de SLAM según el recuento de plaquetas.

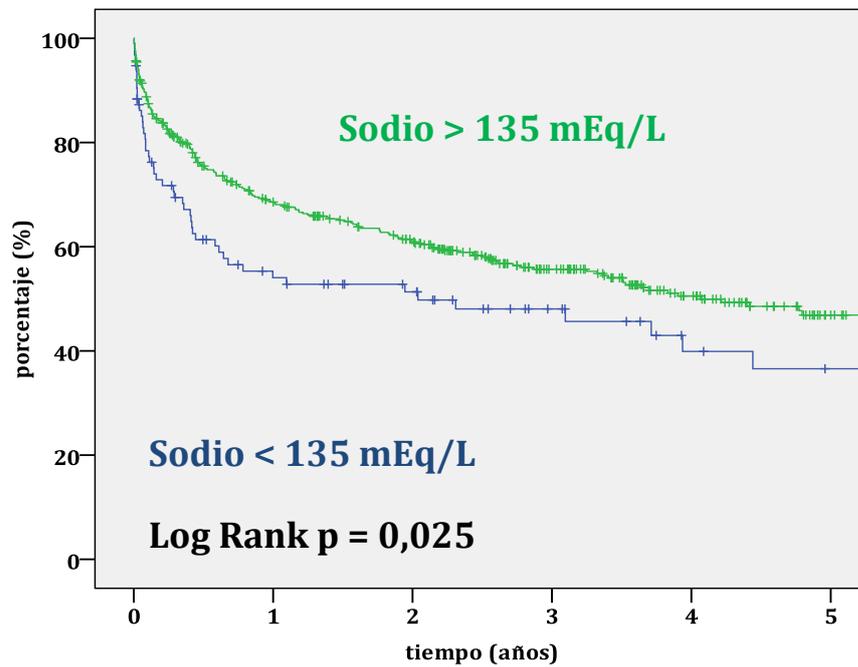


Figura 34: Curva de SLAM según el nivel de sodio.

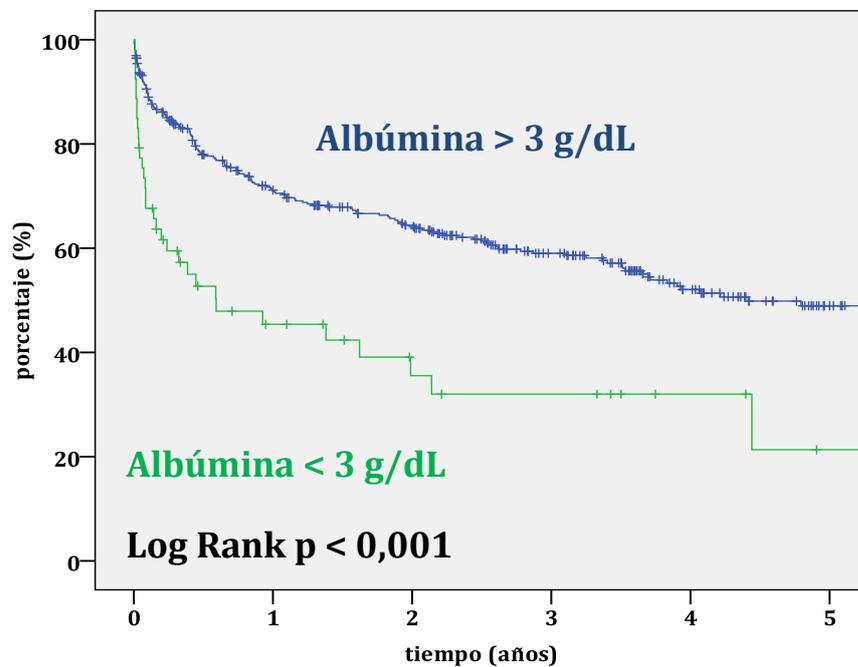


Figura 35: Curva de SLAM según el nivel de albúmina.

5.3.8. Intervenciones realizadas

Los pacientes en los que se realizó bypass femoropoplíteo protésico infragenicular, bypass femorodistal o amputación menor primaria simultánea mostraron significativamente peores resultados en cuanto a supervivencia libre de amputación (Figuras 36, 37 y 38).

Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes en los que se realizó revascularización aortoiliaca directa, revascularización aortoiliaca extra-anatómica, endarterectomía de femoral común/profunda, bypass femoropoplíteo supragenicular (protésico o autólogo), bypass femoropoplíteo infragenicular autólogo o tratamiento endovascular aortoiliaco, femoropoplíteo o distal (Tabla XXII)

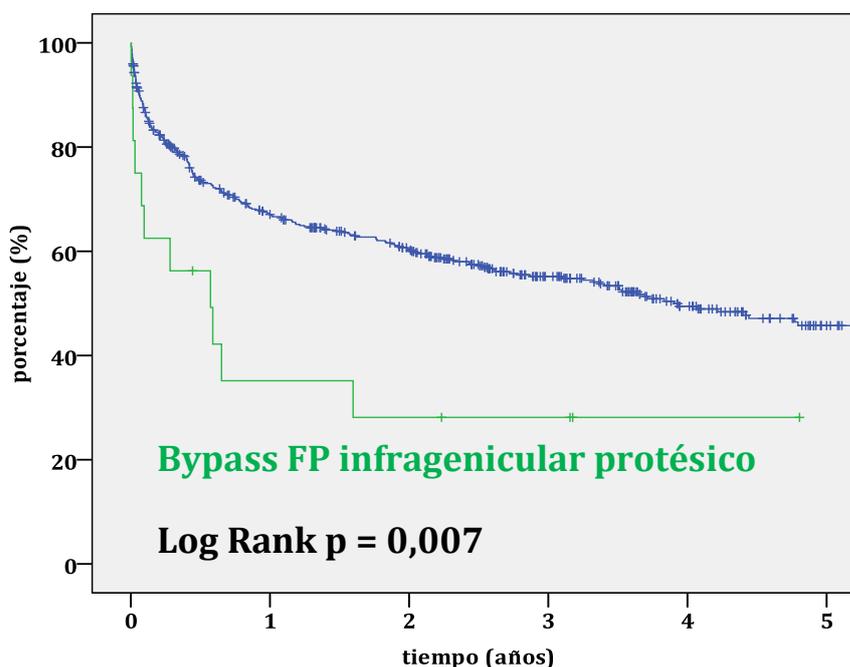


Figura 36: Curva de SLAM según el tipo de intervención (bypass femoropoplíteo infragenicular protésico).

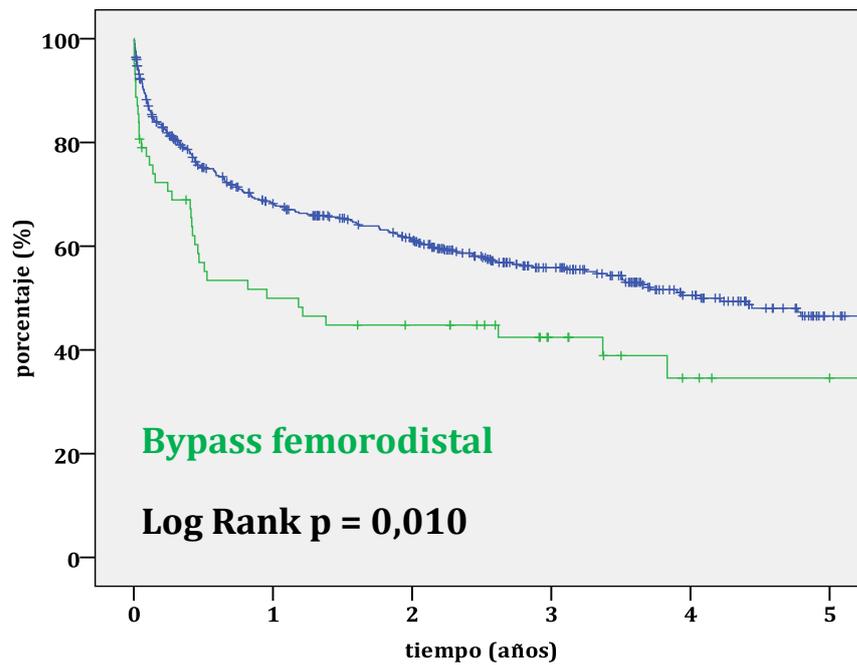


Figura 37: Curva de SLAM según el tipo de intervención (bypass femorodistal).

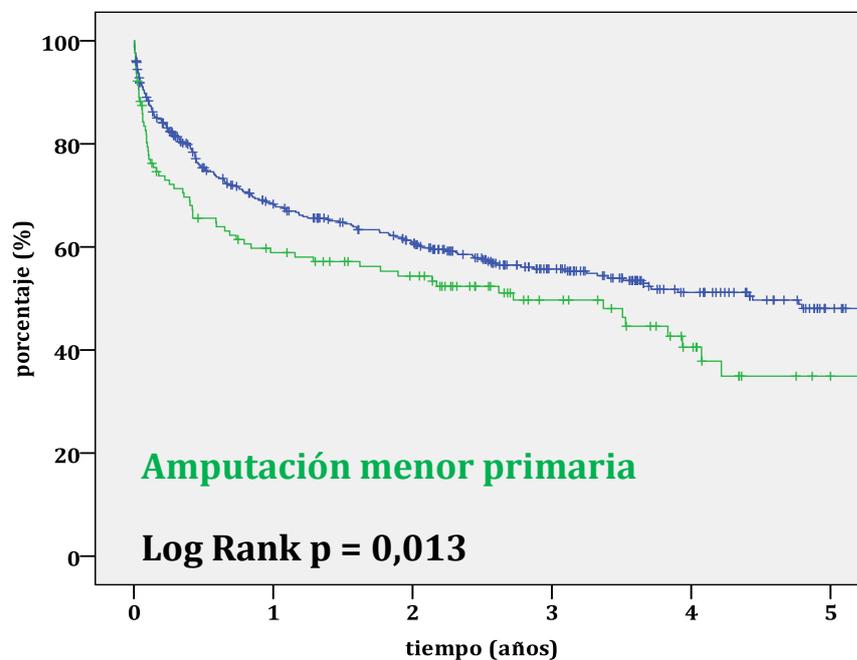


Figura 38: Curva de SLAM según el tipo de intervención (amputación menor primaria).

Tabla XXII: Análisis de Kaplan-Meier de la SLAM (intervención realizada).

Variables	p (log-rank)
Cirugía aortoiliaca directa	0,137
Cirugía aortoiliaca extraanatómica	0,824
Endarterectomía femoral común/profunda	0,307
Bypass femoropoplíteo supragenicular autólogo	0,618
Bypass femoropoplíteo supragenicular protésico	0,582
Bypass femoropoplíteo infragenicular protésico	0,007
Bypass femoropoplíteo infragenicular autólogo	0,068
Bypass femorodistal	0,010
Tratamiento endovascular aortoiliaco	0,906
Tratamiento endovascular femoropoplíteo	0,269
Tratamiento endovascular distal	0,074
Amputación menor primaria	0,013
Total procedimientos infrainguinales	0,212
Total procedimientos infrageniculares	0,119
Total procedimientos que incluyen técnica endovascular	0,344

5.4. Análisis multivariante y desarrollo de la escala ERICVA

5.4.1. Análisis multivariante de la muestra de derivación

Se seleccionaron aquellas variables que en el análisis de Kaplan-Meier para supervivencia libre de amputación (log-rank) resultaron tener un $p > 0,1$. No se incluyeron aquellas variables que no estuvieron recogidas en la totalidad de los casos, es decir, las proteínas totales y la albúmina.

Se incluyeron, por tanto, en el modelo: amputación contralateral previa, amputación menor primaria, revascularización contralateral previa, calcinosis, exploración doppler, estadio clínico de Rutherford, bypass femorodistal, bypass femoropoplíteo infragenicular protésico, bypass femoropoplíteo infragenicular autólogo, tratamiento endovascular distal, hematocrito inferior a 30 %, hemoglobina < 10 gr/dL, recuento de leucocitos superior a $10 \times 10^9/L$, recuento de linfocitos inferior a $1,5 \times 10^9/L$, recuento de neutrófilos superior a $7,5 \times 10^9/L$, cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5, sodio inferior a 135 mEq/L, dislipemia, ICC, IRC, DM, EPOC/asma, diálisis, neoplasia, ECV, beta bloqueantes, insulina, ingreso urgente glucosa superior a 125mg/dL y plaquetas superiores a $450 \times 10^9/L$.

El análisis multivariante mediante regresión de Cox identificó once variables estadísticamente significativas respecto a la supervivencia libre de amputación ipsilateral mayor. Estas fueron: antecedentes de enfermedad cerebro-vascular, amputación contralateral previa, DM, diálisis, EPOC o asma, neoplasia grave en los últimos cinco años, hematocrito inferior a 30 %, cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5, ausencia de flujo distal en el tobillo en la exploración con doppler continuo, ingreso con carácter urgente y pérdida tisular mayor (estadio 6 de Rutherford). Los valores del coeficiente b, p, y hazard ratio (Exp(B)) con su intervalo de confianza al 95 % se muestran en la tabla XXIII.

5.4.2. Desarrollo de la escala de riesgo

Para crear una escala de riesgo sencilla de usar, evitando cálculos complejos a la hora de su aplicación, se calculó un valor integrado (número entero) a partir del coeficiente beta de la regresión de Cox.

Para ello se multiplicó este coeficiente por 10 y se redondeó eliminando todos los números decimales. Para calcular la puntuación en la escala en un paciente concreto, sólo hay que sumar los diferentes valores de los ítems en el caso de que estos estén presentes en el paciente.

De esta forma, el valor de la escala puede variar entre un mínimo de 0 y un máximo de 74 puntos, del mínimo al máximo riesgo posible. (Tabla XXIV).

Del análisis de la distribución de frecuencias de las distintas puntuaciones posibles entre los pacientes de la muestra de derivación, resulta que la mayor parte de los casos tienen una puntuación baja, y que la frecuencia disminuye al aumentar la puntuación (Tabla XXV).

Así se puede dividir la escala arbitrariamente en tres niveles de riesgo: alto (20 puntos o más), medio (10-19 puntos) y bajo (0-9 puntos); en el grupo de bajo riesgo la SLAM al año fue del 79,25 %, en el grupo de riesgo medio del 63,75 % y en el de alto riesgo del 26,92 % (Figura 39).

Tabla XXIII: análisis multivariante (regresión de logística de Cox) de la SLAM en la muestra de derivación.

REGRESIÓN DE COX	Coeficiente B	p	Exp(B) (Hazard Ratio)	95,0% IC para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Enfermedad cerebro-vascular	0,511	0,006	1,667	1,157	2,403
Amputación mayor contralateral previa	0,452	0,052	1,571	,995	2,479
Diabetes mellitus	0,259	0,058	1,296	,991	1,694
Diálisis	0,919	0,003	2,507	1,372	4,581
EPOC/Asma	0,564	0,001	1,758	1,263	2,448
Neoplasia grave últimos 5 años	1,180	0,000	3,253	2,297	4,607
Hematocrito inferior a 30 %	0,912	0,000	2,490	1,625	3,814
Ratio neutrófilos/linfocitos superior a 5	0,844	0,000	2,325	1,732	3,121
Ausencia de flujo distal (doppler)	0,558	0,000	1,748	1,297	2,355
Ingreso urgente	0,299	0,048	1,349	1,003	1,814
Estadio 6 de Rutherford (pérdida tisular mayor)	0,865	,000	2,376	1,697	3,328

Tabla XXIV: Modelo de riesgo desarrollado a partir de la muestra de derivación (Escala ERICVA).

ESCALA DE RIESGO ERICVA	Coefficiente B	Valor integrado
Enfermedad cerebro-vascular	0,511	5 puntos
Amputación mayor contralateral previa	0,452	5 puntos
Diabetes mellitus	0,259	3 puntos
Diálisis	0,919	9 puntos
EPOC/Asma	0,564	6 puntos
Neoplasia activa últimos 5 años	1,180	12 puntos
Hematocrito inferior a 30 %	0,912	9 puntos
Cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5	0,844	8 puntos
Ausencia de flujo distal (doppler)	0,558	6 puntos
Ingreso urgente	0,299	3 puntos
Estadio 6 de Rutherford (pérdida tisular mayor)	0,865	9 puntos

Tabla XXV: Frecuencia de puntuaciones de la escala ERICVA en la muestra de derivación.

PUNTUACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE (%) ACUMULADO
0	33	5,88	5,88
3	78	13,90	19,79
5	2	0,36	20,14
6	86	15,33	35,47
8	13	2,32	37,79
9	57	10,16	47,95
11	41	7,31	55,26
12	40	7,13	62,39
13	1	0,18	62,57
14	21	3,74	66,31
15	28	4,99	71,30
16	2	0,36	71,66
17	20	3,57	75,22
18	18	3,21	78,43
19	5	0,89	79,32
20	26	4,63	83,96
21	14	2,50	86,45
22	1	0,18	86,63
23	18	3,21	89,84
24	7	1,25	91,09
25	4	0,71	91,80
26	7	1,25	93,05
27	7	1,25	94,30
28	6	1,07	95,37
29	3	0,53	95,90
30	5	0,89	96,79
31	2	0,36	97,15
32	2	0,36	97,50
33	1	0,18	97,68
34	5	0,89	98,57
35	4	0,71	99,29
36	1	0,18	99,47
37	1	0,18	99,64
41	1	0,18	99,82
45	1	0,18	100,00
Total	561	100,0	

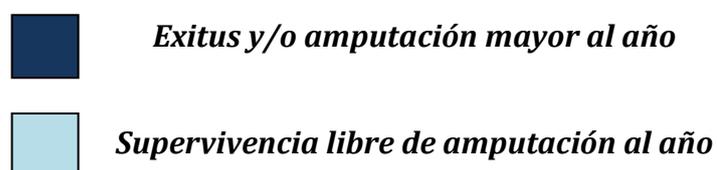
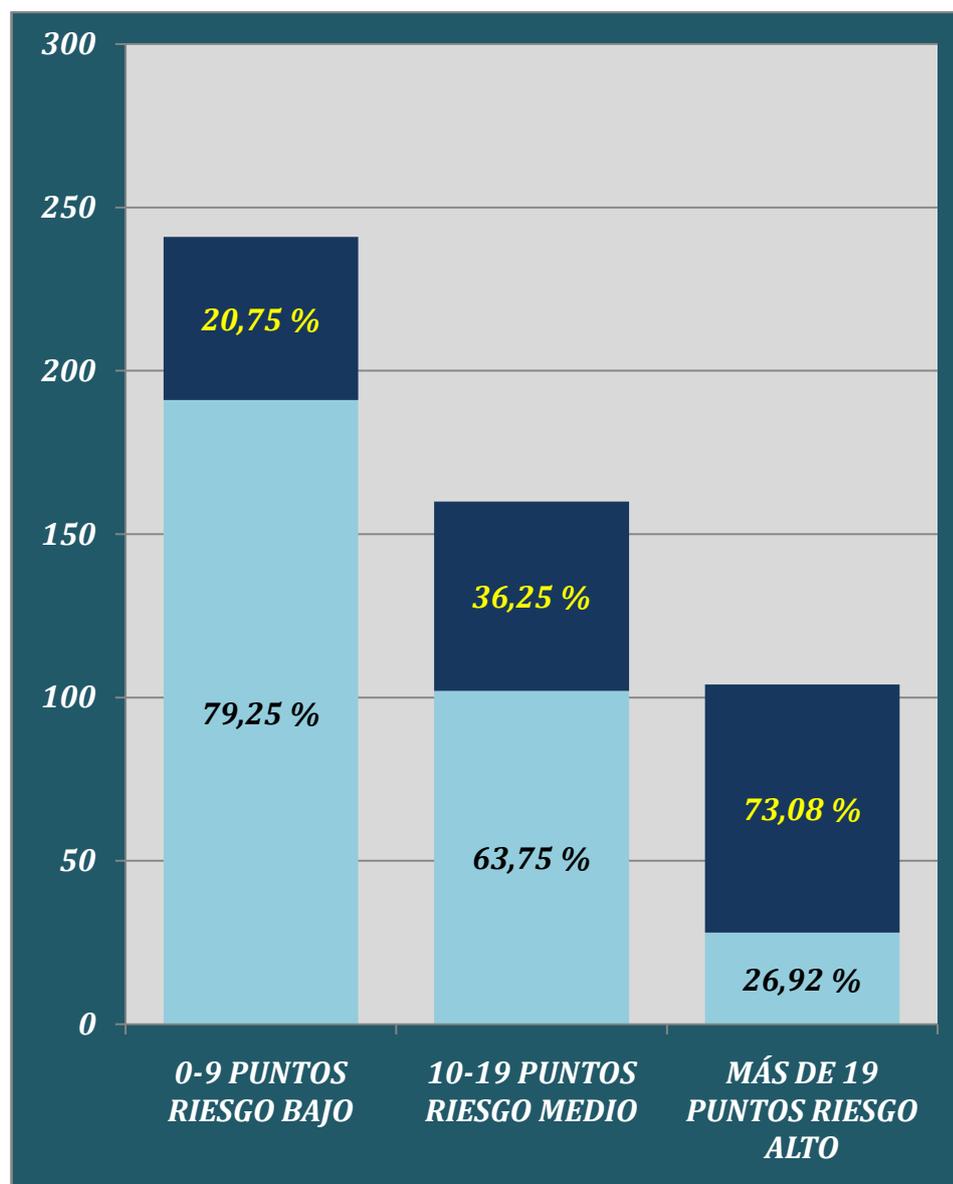


Figura 39: Éxito y/o amputación mayor al año en la muestra de derivación según la puntuación en la escala ERICVA.

5.4.3. Desarrollo de la escala ERICVA simplificada

Con el objetivo de simplificar aún más el modelo de riesgo, facilitando su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, se desarrolló una versión más sencilla de la escala, denominada ERICVA simplificada. Se escogieron los cinco ítems de mayor peso específico de la escala ERICVA, asignándole a cada uno de ellos el valor de un punto, obteniendo una escala aditiva con valores que pueden oscilar entre cero y cinco puntos (Tabla XXVI). Basándose en la SLAM al año de la muestra de derivación, se categorizó la escala ERICVA simplificada en bajo riesgo (cero puntos), riesgo medio (un punto) y riesgo elevado (dos o más puntos) (Figura 40).

Tabla XXVI: Versión simplificada de la escala ERICVA

ESCALA DE RIESGO ERICVA SIMPLIFICADA	Valor
Díálisis	1 punto
Neoplasia activa últimos 5 años	1 punto
Hematocrito inferior a 30 %	1 punto
Cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5	1 punto
Estadio 6 de Rutherford (pérdida tisular mayor)	1 punto

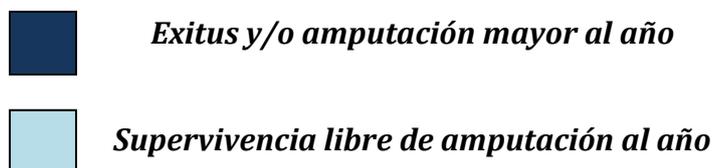
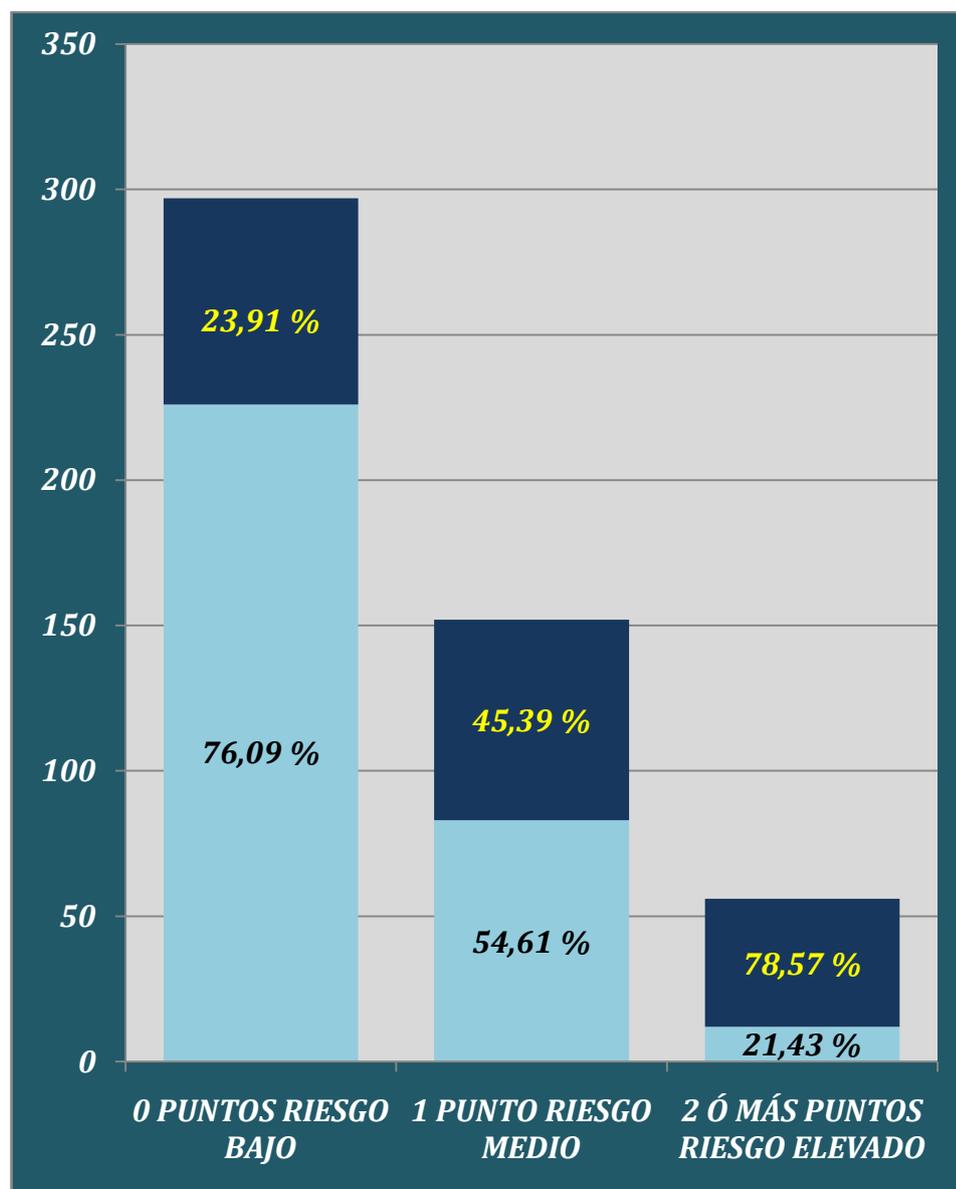


Figura 40: Exitus y/o amputación mayor al año en la muestra de derivación según la puntuación en la escala ERICVA SIMPLIFICADA

5.5. Aplicación de las escalas de riesgo a la muestra

5.5.1. Aplicación de las escalas en la muestra de derivación

En primer lugar se aplicaron las escalas de riesgo ERICVA y ERICVA SIMPLIFICADA a la muestra de derivación con el propósito de objetivar su valor predictivo de muerte y/o amputación mayor ipsilateral al año en la serie de pacientes utilizada para el desarrollo del modelo de riesgo. Para ello se realizó una curva operador-receptor (curva ROC) y se calculó el área bajo la curva (también denominada estadístico C). Dicho área arrojó un resultado de 0,737 con un error estándar de 0,024, alcanzando significación estadística ($p < 0,001$) para la escala ERICVA; para la escala ERICVA simplificada el área bajo la curva fue de 0,684 con un error estándar de 0,026, alcanzando también significación estadística ($p < 0,001$).

Posteriormente se realizaron las mismas operaciones con las escalas Finnvasc y Prevent III. La escala Prevent III aplicada a la muestra de derivación obtuvo un valor de área bajo la curva de 0,579 con un error estándar de 0,027, alcanzando también significación estadística ($p = 0,003$). La escala Finnvasc aplicada a la muestra de derivación obtuvo un valor de área bajo la curva de 0,579 con un error estándar de 0,027, alcanzando también significación estadística ($p = 0,003$). (Figura 41 y Tabla XXVII).

Por lo tanto, las escalas ERICVA y ERICVA SIMPLIFICADAS mostraron mayor capacidad predictiva del riesgo de muerte y/o amputación mayor al año en el grupo de desarrollo de la escala, que las escalas Prevent III y Finnvasc.

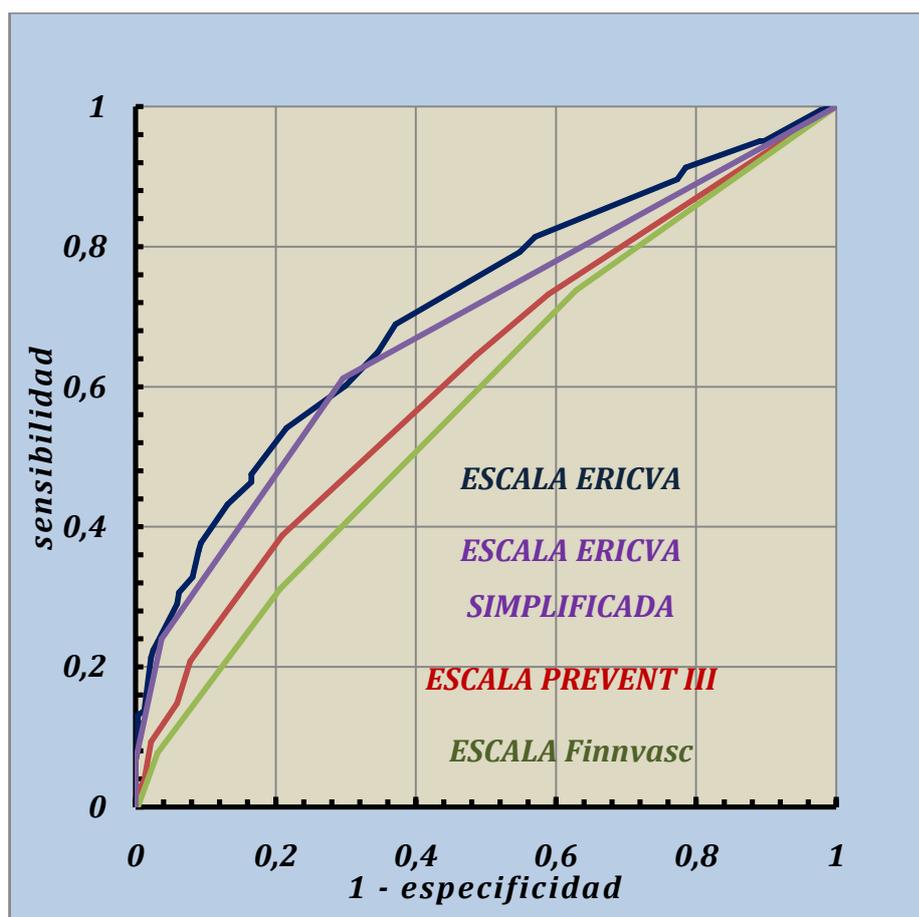


Figura 41: Curvas ROC de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de derivación

Tabla XXVII: Valor de C (área bajo la curva) de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de derivación.

ESCALAS	Área bajo la curva (estadístico C)	Error estándar de C	P	Intervalo de confianza (95 %)
ESCALA ERICVA	0,737	0,024	< 0,001	0,690 - 0,784
ESCALA ERICVA SIMPLIFICADA	0,684	0,026	< 0,001	0,634 - 0,734
ESCALA PREVENT III	0,618	0,026	< 0,001	0,566 - 0,670
ESCALA Finnvasc	0,579	0,027	0,003	0,527 - 0,631

5.5.2. Validación interna de la escala de riesgo ERICVA

Posteriormente se aplicaron las escalas de riesgo ERICVA y ERICVA SIMPLIFICADA a la muestra de validación con el propósito de objetivar su valor predictivo de muerte y/o amputación mayor ipsilateral al año. El objetivo final era realizar una validación interna de las escalas desarrolladas. Para ello se realizó una curva operador-receptor (curva ROC) y se calculó el área bajo la curva que arrojó un resultado de 0,708 con un error estándar de 0,054, alcanzando significación estadística ($p < 0,001$) para la escala ERICVA; en el caso de la escala ERICVA SIMPLIFICADA el área bajo la curva fue de 0,763, con un error estándar de 0,050, alcanzando igualmente significación estadística ($p < 0,001$).

Posteriormente se realizaron las mismas operaciones con las escalas Finnvasc y Prevent III. La escala Prevent III aplicada a la muestra de validación obtuvo un valor de área bajo la curva de 0,707 con un error estándar de 0,054, alcanzando también significación estadística ($p = 0,003$). Sin embargo la escala Finnvasc aplicada a la muestra de validación obtuvo un valor de área bajo la curva de sólo 0,541 con un error estándar de 0,058, no alcanzando en este caso significación estadística ($p = 0,478$).

Por lo tanto, las escalas ERICVA y ERICVA SIMPLIFICADA desarrolladas mostraron una capacidad predictiva del riesgo de muerte y/o amputación ipsilateral mayor al año en la muestra de validación interna que la escala Prevent III, y ambas superior que la escala Finnvasc (Figura 43 y tabla XXVIII).

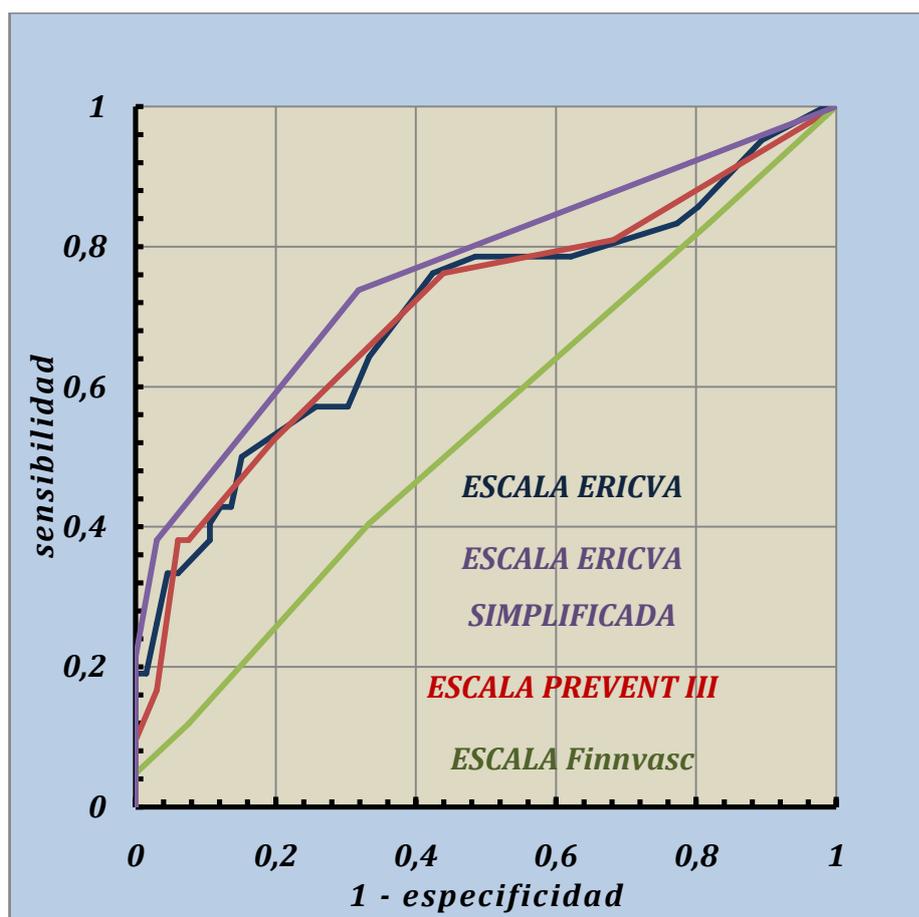


Figura 42: Curvas ROC de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III Y Finnvasc en la muestra de validación interna

Tabla XXVIII: Valor de C (área bajo la curva) de las escalas ERICVA, ERICVA SIMPLIFICADA, PREVENT III y Finnvasc en la muestra de validación.

ESCALAS	Área bajo la curva (estadístico C)	Error estándar de C	P	Intervalo de confianza (95 %)
ESCALA ERICVA	0,708	0,054	< 0,001	0,599 - 0,812
ESCALA ERICVA SIMPLIFICADA	0,763	0,050	< 0,001	0,666 - 0,860
ESCALA PREVENT III	0,707	0,054	< 0,001	0,601 - 0,813
ESCALA Finnvasc	0,541	0,058	0,478	0,428 - 0,654

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 Aportaciones de la escala de riesgo ERICVA

El modelo de riesgo que hemos desarrollado es el primero en España y el segundo en Europa que trata de estimar en el preoperatorio la probabilidad de supervivencia libre de amputación al año en pacientes con IC susceptibles de revascularización.

6.1.1 Utilidad en la toma de decisiones clínicas

Los pacientes con IC presentan una elevada tasa de muerte y/o amputación mayor a pesar de ser revascularizados. Muchos pacientes fallecen en un escaso intervalo de tiempo tras la intervención, o son amputados a pesar de la misma. Sin embargo, los criterios para decidir que pacientes se beneficiarían de la revascularización y cuáles no, no están sistemáticamente objetivados, y la decisión clínica final sigue recayendo en el juicio y experiencia clínica, ambos no exentos de subjetividad.

Por eso, la principal aportación de la escala ERICVA en nuestro medio es la selección óptima de pacientes con IC a los que se puede ofrecer la revascularización con un mínimo de garantías, con un criterio de objetividad. Esto permite orientar al clínico en la toma de la decisión final. No obstante, hay que tener en cuenta que la decisión clínica no puede establecerse exclusivamente en base al resultado del modelo de riesgo, sino que este debe ser una herramienta orientativa más. Además de ser útil para el facultativo, la escala de riesgo ERICVA es útil para pacientes y familiares, ya que permite informarles de manera que entiendan y asuman el pronóstico concreto al que se enfrentan y obtengan expectativas reales en cuanto a los resultados del procedimiento propuesto.

6.1.2 Utilidad en la gestión de la calidad de los servicios

El impacto de la sanidad en las economías de los países desarrollados es cada vez mayor, tendiendo las políticas sanitarias cada vez más a la

contención del gasto, la eliminación de procesos considerados ineficientes y la optimización en la utilización de los recursos.

La escala de riesgo ERICVA se presenta en este contexto como una herramienta muy útil a la hora de establecer un control interno de la calidad asistencial de los servicios que atienden esta patología. Permiten clasificar a los pacientes en distintos niveles de riesgo, para estimar si existen diferencias entre los resultados esperables y obtenidos, ajustados al nivel de riesgo de la población atendida.

Clasificar a los pacientes mediante un “*score*” de riesgo es la única forma objetiva de establecer comparaciones con otros centros, práctica denominada con el anglicismo “*benchmarking*”. Es indudable que con el desarrollo de la MBE, la extrapolación de las políticas empresariales de calidad al ámbito de la medicina, y una mayor conciencia por la gestión del riesgo quirúrgico, la evaluación objetiva de los resultados en cirugía vascular va a cobrar cada vez mayor importancia, más si cabe aún en un contexto socioeconómico donde el gasto sanitario crece cada vez más respecto a los recursos disponibles.

Por todo ello, creemos que es importante el diseño de herramientas como el modelo de riesgo ERICVA; si no somos capaces de aportar estas herramientas generadas en nuestro entorno para el control de la calidad de nuestros procesos asistenciales, antes o después nos vendrán impuestos modelos generados en otros contextos geográfico-poblacionales.

6.1.3 Características de la escala ERICVA: simplicidad de uso

Una de las características principales que debe tener un modelo de riesgo como la escala ERICVA para que sea ampliamente utilizado en la práctica clínica es la facilidad y la sencillez en su aplicación e interpretación. La sencillez de este modelo es la de utilizar una serie de variables clínicas fácilmente identificables en la práctica clínica habitual. Todos los ítems recogidos en la escala ERICVA están recogidos en la historia clínica de los

pacientes susceptible de revascularización, por lo que no es necesario un esfuerzo diagnóstico adicional al habitual.

Por otra parte, el proceso de cálculo de la puntuación en la escala de un paciente individual no puede ser más sencillo, consistiendo en sumar la puntuación atribuida a cada ítem si este se da en el paciente. No se precisa para ello soporte tecnológico (ni software ni calculadora, dada su sencillez aritmética), por lo que se puede calcular en un minuto a la cabecera del paciente.

Los ítems que componen el modelo ERICVA son asimismo fácilmente identificables en cualquier paciente en el que se considera la revascularización de la extremidad inferior por IC. Las fuentes de estos ítems son tres: la anamnesis del paciente, la exploración vascular y una simple analítica de sangre periférica.

A partir de la anamnesis conocemos si el paciente ha requerido ingreso hospitalario urgente, padece EPOC, DM, ECV, presenta o ha presentado neoplasia activa en los últimos cinco años, precisa diálisis por IRC terminal o ha sufrido una amputación mayor en la extremidad inferior contralateral. Con la exploración física vascular se obtiene el dato del estadio clínico de Rutherford (presencia o no de lesiones tróficas avanzadas), así como la presencia o ausencia de flujo arterial perimaleolar (mediante exploración con doppler continuo). Y de la analítica de sangre periférica se extrae si el paciente tiene un hematocrito inferior al 30 % o si presenta un cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5.

En cuanto al peso específico de cada ítem, es curioso que el factor que mayor influencia sobre la supervivencia libre de amputación sea la presencia de neoplasia activa en los últimos cinco años, siendo una variable en principio no relacionada directamente con la arteriopatía periférica. Entre los ítems que también tienen un peso específico elevado en la escala ERICVA están la presencia de lesiones tróficas extensas y los pacientes en hemodiálisis (ambas variables relacionadas directamente con el proceso de IC), así como la

presencia de anemia y un cociente neutrófilos/linfocitos elevado (valores analíticos indicativos de mal estado general del paciente e inflamación sistémica). Con menos peso específico se sitúan la ausencia de flujo distal, la presencia de EPOC, ECV, DM, amputación mayor contralateral previa y la necesidad de ingreso urgente.

Asimismo, la interpretación del resultado de la escala es muy intuitiva: a mayor puntuación, menor probabilidad de supervivencia libre de amputación al año; de esta forma, en pacientes con puntuaciones muy altas habría que plantearse seriamente no proceder a la revascularización y ofrecer tratamiento médico conservador o amputación mayor primaria, mientras que en los pacientes con puntuaciones bajas la probabilidad de SLAM al año es elevada, apoyando este dato proceder a la revascularización del miembro. A modo de ejemplo, hemos visto que en la serie de pacientes estudiada, aquellos con una puntuación superior a 19 tienen una tasa de SLAM al año inferior al 30 %; este dato objetivo sería de vital importancia para apoyar no proceder a la revascularización del miembro.

6.1.4 ERICVA simplificada

Asimismo, a partir de la escala ERICVA hemos aportado una versión simplificada que facilita el uso de este modelo de riesgo a pie de cama del paciente sin necesidad de efectuar cálculos. En este modelo simplificado hemos incluido solamente los cinco ítems de la escala ERICVA original que mayor peso específico mostraron sobre la supervivencia libre de amputación al año. Dichos parámetros fueron la existencia de neoplasia activa en los cinco años previos a la intervención, la presencia de lesiones tróficas avanzadas (estadío 6 de Rutherford), la necesidad de diálisis por IRC terminal, y dos parámetros analíticos, un cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5 y un valor hematocrito inferior al 30%. En esta versión de la escala, la presencia de cada ítem en el paciente suma un solo punto, facilitando la valoración del riesgo quirúrgico.

Como hemos visto, el área bajo la curva de la escala ERICVA

simplificada es bastante similar a la dela escala ERICVA original en la muestra de derivación, siendo ambas superiores a las escalas PREVENT III y Finnvasc. Además, en la muestra de validación interna la escala ERICVA simplificada ha mostrado un área bajo la curva aún mayor que la escala ERICVA original.

La interpretación de los resultados de la escala ERICVA simplificada es aún más sencilla que los de la original. Así, los pacientes que tienen 0 puntos (es decir, no poseen ningún ítem del modelo), se consideran de bajo riesgo, los que tengan un punto (un ítem positivo) se consideran de riesgo intermedio y los que posean dos o más ítems (2 o más puntos) tendrían un elevadísimo riesgo de muerte y/o amputación mayor al año.

6.2 Aplicabilidad de las escalas de riesgo en isquemia crítica

6.2.1 Validez de los distintos modelos en nuestro entorno

La escala de riesgo ERICVA que hemos desarrollado es la que más validez estimada ha obtenido en la muestra de pacientes intervenidos en nuestro centro, tanto en el subgrupo de derivación como en el de validación interna.

Este dato no es sorprendente; es lógico que una escala fruto de un análisis multivariante de marcadores de riesgo de muerte y/o amputación mayor al año tenga un elevado rendimiento en la muestra en la que ha sido desarrollado. Asimismo, en el subgrupo de pacientes intervenidos en nuestro centro que hemos utilizado para la validación interna, ha mantenido el mismo nivel de validez.

Por otra parte el comportamiento de la escala Finnvasc no ha sido bueno, obteniendo unos valores de área bajo la curva muy bajos, tanto en la muestra de derivación como en la de validación interna; este dato nos inclina a pensar que este modelo de riesgo no es muy adecuado en nuestro entorno geográfico-poblacional.

Sin embargo, el modelo de riesgo PREVENT III ha tenido un

comportamiento dispar. Mientras que en la muestra de derivación su área bajo la curva ha sido baja (aunque no tanto como la escala Finnvasc), en la muestra de validación interna ha obtenido un rendimiento elevado, similar al de la escala de riesgo que hemos desarrollado. Una posible explicación a esta disparidad son las diferencias existentes entre ambas muestras, que hacen que esta escala sea más adecuada en una que en otra. Es asimismo sorprendente que un modelo de riesgo importado de Estados Unidos tenga un rendimiento superior en nuestro medio que una escala desarrollada en Europa.

6.2.2 Validez en distintos entornos geográfico-poblacionales

La escala de riesgo ERICVA que hemos desarrollado ha mostrado su validez en los pacientes con IC revascularizados en nuestro entorno. No obstante aún está por determinar su validez en pacientes de otros entornos geográfico-poblacionales. Este problema es inherente a todos los modelos de riesgo en IC desarrollados hasta el momento, y dada la escasez de estudios de validación externa en las escalas de IC existentes, está muy poco estudiado.

Así, en la población sobre la que se desarrolló la escala CRAB también se aplicaron los modelos Finnvasc y Prevent III, siendo la fiabilidad de ambas inferiores a la misma; no obstante es discutible si estos datos son valorables, ya que la escala CRAB pretende predecir la mortalidad y morbilidad mayor, mientras que las otras dos fueron diseñadas para estimar la SLAM¹³³.

Por otra parte, un estudio de validación de las escalas Finnvasc y Prevent III en en pacientes finlandeses mostró datos de fiabilidad similares para ambos modelos, aunque ligeramente mejores para la Finnvasc¹³⁶.

En nuestra muestra de pacientes es curioso que la escala Finnvasc haya obtenido unos valores de fiabilidad tan bajos, y que la escala PREVENT III haya obtenidos unos valores de fiabilidad similares a la nuestra en la prueba de validación interna; sería más lógico pensar que una escala desarrollada en una población europea fuese más parecida a la nuestra que una desarrollada

en una población norteamericana, pero sin embargo ha sido al revés.

Por lo tanto, podemos concluir que son de suma importancia los estudios de validación externa antes de empezar a usar sistemáticamente una escala en un entorno geográfico-poblacional determinado, para calibrar adecuadamente la validez de la misma en dicho entorno; este es uno de los trabajos de desarrollo futuro que son imprescindibles para la extensión del modelo de riesgo ERICVA.

6.2.3 Persistencia de la validez en el tiempo

Como hemos dicho, los modelos predictivos de riesgo se construyen a partir de registros de actividad quirúrgica que conforman auténticas bases de datos informatizadas. Generalmente, para recoger un número significativo de casos hay que extender el intervalo temporal de recogida de datos durante varios años; esto es especialmente importante cuando los registros son unicéntricos, o están implicados centros con poca actividad. Por lo tanto, los modelos de riesgo desarrollados constituyen una instantánea del tipo de cirugía que se ha practicado en los últimos años (en nuestro caso concreto, en los últimos cinco años).

Por otra parte, la cirugía vascular en general, y la terapéutica de la IC en particular, han experimentado un desarrollo revolucionario en los últimos años (sobre todo con la extensión de los procedimientos endovasculares), por lo que vale la pena plantearse hasta qué punto es equiparable (y por lo tanto comparable) la cirugía que se ha hecho en los últimos cinco años con la que se hace en la actualidad y se va a hacer en el futuro.

En resumen, es una incógnita hasta qué punto los modelos de riesgo desarrollados hasta el momento son aplicables de ahora en adelante, ya que las técnicas y las indicaciones quirúrgicas van cambiando. En nuestro caso, hemos tratado de solventar este problema realizando una validación interna en el subgrupo de pacientes que más tardíamente se había intervenido, arrojando unos valores de fiabilidad comparables a los que se obtuvieron en

el total de la muestra.

Una perspectiva interesante en el abordaje de este problema es la empleada en el campo de la cirugía cardíaca a partir de la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) en Norteamérica. En este caso, han desarrollado una base de datos dinámica que se va ampliando progresivamente con los casos intervenidos recientemente, recalibrando los ítems de la escala periódicamente para mantener la validez en el tiempo¹⁴⁰. Pero ello supone un esfuerzo titánico y la implicación de múltiples centros, preferiblemente a nivel internacional; en el campo de la cirugía vascular, este impulso aún está por desarrollar, por lo que de momento tenemos que conformarnos con las escalas desarrolladas hasta el momento a partir de bases de datos estáticas.

6.3 Discusión sobre las diferencias de las distintas escalas de riesgo en el campo de la isquemia crítica

Los distintos modelos de riesgo desarrollados en el campo de la IC hasta el momento, presentan diferencias metodológicas y de enfoque, en comparación con el modelo de riesgo ERICVA, que vamos a discutir a continuación

6.3.1 Variable objetivo evaluada

El objetivo de las escalas de riesgo es valorar la probabilidad (a nivel individual o poblacional) de que suceda un evento desfavorable. A la hora de diseñar una escala, es importante elegir por lo tanto una variable que refleje dicha información; la elección de dicha variable estará dirigida a partir de los objetivos clínicos que tenga la intervención médica a evaluar. En nuestro caso la intervención médica que estamos evaluando es la revascularización en pacientes con IC de la extremidad inferior; los objetivos de la revascularización en este contexto son conservar tanto la vida como la extremidad del paciente, siendo los eventos desfavorables la muerte y/o la amputación mayor del miembro¹⁸. Por ello hemos considerado que la

variable que mejor define los objetivos de la intervención es la SLAM, y es la que hemos considerado como base para todo el estudio. Los modelos de riesgo PREVENT III y Finnvasc comparten junto con el nuestro esta misma filosofía en cuanto al enfoque del desarrollo del modelo de riesgo^{131,132}.

Sin embargo, otros modelos de riesgo en IC se han centrado en otros resultados. Así en el modelo BASIL el factor objeto de predicción es la supervivencia a dos años, independientemente de la necesidad o no de amputación mayor; ello se debe a que en este ensayo clínico (cuyo objetivo era comparar la revascularización quirúrgica frente a la endovascular) se detectaron diferencias favorables al tratamiento quirúrgico convencional en pacientes con más de dos años de supervivencia; se estimó por lo tanto que era necesaria una herramienta para estimar la supervivencia de los pacientes para orientar el tipo de revascularización a realizar¹³⁴.

De la misma manera, el enfoque del modelo de riesgo CRAB se centra en evaluar la posibilidad de supervivencia (esta vez a corto plazo) de pacientes con IC tras cirugía convencional, independientemente de su efectividad en cuanto a salvamento del miembro. La justificación que dan los autores del modelo es que aunque la SLAM a largo plazo es importante, la decisión de revascularizar al final depende de la capacidad del paciente para sobrevivir a la intervención; además consideran que desde la perspectiva del paciente, pueden ser más importantes la morbilidad postoperatoria y la calidad de vida, factores que no siempre van asociados al salvamento de la extremidad¹³³.

Por estos motivos, la escala de riesgo ERICVA sólo puede ser comparado con los modelos Finnvasc y PREVENT III, y no con los modelos CRAB o BASIL.

6.3.2 Momento temporal del evento desfavorable

Una cuestión relevante a la hora de evaluar los eventos desfavorables tras una intervención es el momento temporal en el que sucede dicho evento. En el caso que nos ocupa, la IC, hay que tener en cuenta la evolución natural

de la enfermedad tras el proceso de revascularización; sabemos que el pronóstico, tanto para el miembro como para la vida del paciente, es infausto a corto plazo. Además, sabemos que en el primer año es cuando se produce el mayor porcentaje de efectos desfavorables (muertes y/o amputaciones mayores). Por ello, el intervalo de tiempo aconsejable a la hora de evaluar los resultados de una intervención en pacientes con IC no puede ser excesivamente largo^{2,18}.

Algunos modelos de riesgo se han centrado en evaluar los resultados de la intervención en el postoperatorio inmediato, es decir a 30 días. Este es el caso del modelo de riesgo CRAB, cuyo objetivo es establecer a 30 días la probabilidad de mortalidad y morbilidad mayor tras revascularización mediante bypass infrainguinal; la justificación de este enfoque es que el objetivo de la escala es evaluar que pacientes son subsidiarios de soportar una cirugía convencional, más agresiva a priori que la endovascular¹³³.

En este sentido, el modelo de riesgo Finnvasc también fue desarrollado para estimar a corto plazo el resultado de la intervención, en este caso la supervivencia libre de amputación a 30 días¹³¹; no obstante, en los distintos estudios de validación a los que fue sometido también mostró su eficacia en la predicción de resultados a un año¹³⁶.

El modelo de riesgo PREVENT III también se enfoca en la evaluación a más largo plazo, centrándose en la SLAM al año de la revascularización mediante bypass infrainguinal, argumentando que es importante estimar a largo plazo que pacientes se beneficiarían y cuáles no de la intervención^{132,137}.

Otros modelos proponen sin embargo la evaluación de la supervivencia del paciente a más largo plazo, como por ejemplo la escala BASIL; en este caso el objetivo del modelo de riesgo es valorar la probabilidad de supervivencia a los dos años de la intervención, con el objeto de decidir entre un tratamiento endovascular (si se prevé una expectativa vital corta) o quirúrgico convencional¹³⁴.

En nuestro modelo de riesgo hemos optado por evaluar los resultados de la intervención al año de la misma, ya que consideramos que estimando la supervivencia libre de amputación a corto plazo (30 días) no obtendríamos una estimación realista del éxito del procedimiento (durante el primer año, y después del postoperatorio inmediato, la tasa de muerte y/o amputación mayor es elevada, como se ha mostrado en las gráficas expuestas).

Una de las dificultades cuando se eligen tiempos de seguimiento más largos es la potencial pérdida de pacientes; así, mientras que en el seguimiento del postoperatorio inmediato el paciente está controlado (suele estar ingresado o bajo estricto control médico), a largo plazo suele ser más habitual perderlos (el paciente puede haber fallecido en otro centro, haberse trasladado a otra ciudad, haber cambiado de médico, haber dejado de acudir a revisiones...) La pérdida de pacientes por este motivo puede introducir un sesgo de selección en el desarrollo del modelo que potencialmente puede afectar a su validez. En nuestro caso, hemos cuidado este aspecto al máximo, sobre todo en cuanto a evaluar si el paciente seguía vivo y sin amputación mayor en el momento de cerrar la base de datos. Las características geográficas y demográficas de nuestro entorno han facilitado esta tarea; nuestro Servicio de Cirugía Vascular es el único centro de referencia para pacientes con IC en un entorno geográfico amplio y que comprende una población de un millón de habitantes; es muy improbable que un paciente de nuestra área pueda ser atendido por IC en otro hospital. En los casos, en los que se perdió el contacto con el paciente, se contactó con ellos o sus familiares telefónicamente. En los casos en los que no se pudo contactar, se comprobó si habían sido tratados por algún motivo en sus hospitales de referencia habitual. Los registros civiles de sus localidades de referencia fueron consultados para comprobar si habían sido inscritos como fallecidos en los casos en los que no se pudo contactar. Con esta política de seguimiento, hemos podido asegurar el estado vital y la conservación de la extremidad al año del 100 % de los pacientes incluidos en el estudio.

6.3.3 Tipo de intervenciones incluidas

Una de las dificultades a la hora de evaluar los resultados de la revascularización por IC es la enorme variabilidad de distintas intervenciones que se pueden realizar; dependiendo de la localización anatómica de la enfermedad, las posibilidades técnicas disponibles y el estado general del paciente se puede optar por una amplia gama de procedimientos quirúrgicos convencionales o endovasculares, en distintos niveles anatómicos, y a veces combinando procedimientos. El problema de esto es que no es lo mismo el pronóstico de, por ejemplo, un injerto aortobifemoral que el de una revascularización endovascular aislada de troncos distales. Pero analizar por separado cada tipo de intervención supone atomizar el conjunto de pacientes con IC, obteniendo subgrupos con un tamaño muestral pequeño que impide llegar a conclusiones significativas.

Por este motivo, nuestro enfoque ha consistido en considerar a todo el conjunto de pacientes revascularizados por IC como un todo integral, independientemente del tipo de intervención recibida. Ello nos permite dos cosas: por un lado conseguir un tamaño muestral elevado, y por el otro obtener conclusiones aplicables a toda la generalidad de pacientes con el mismo diagnóstico. Esto no quiere decir que no hayamos tenido en cuenta el tipo de intervención programada en el análisis estadístico de la muestra, ya que es una variable que hemos recogido en cada caso. Pero no obstante, el tipo de intervención realizada no se ha mostrado en el estudio multivariante como factor estadísticamente significativo relacionado con la SLAM al año.

Los cuatro modelos de riesgo desarrollados hasta el momento en el campo de la IC han limitado su población diana a pacientes sometidos a algún tipo de intervención específica. El modelo CRAB se limita a la revascularización mediante bypass infrainguinal ¹³³, el BASIL incluye bypass y angioplastia infrainguinal ¹³⁴, el PREVENT III se desarrolló en una población sometida a bypass autólogo infrainguinal ¹³² y el Finnvasc a cirugía convencional infrainguinal ¹³¹. La tónica de todos ellos ha sido por lo tanto analizar los

procedimientos infrainguinales, siendo nuestro modelo el primero que incluye procedimientos aortoiliacos. Por otra parte, los estudios de validación realizados en el modelo PREVENT III y Finnvasc, han mostrado su validez también cuando se aplican a pacientes sometidos a revascularización endovascular^{135,136}; este dato apoya nuestro punto de vista de que el tipo de intervención realizada no es tan relevante en la evaluación del pronóstico a nivel poblacional, como el mero diagnóstico de IC en sí mismo.

6.3.4 Origen de la población usada para el desarrollo de la escala

En el desarrollo de nuestro modelo de riesgo, hemos aprovechado la experiencia clínica en la revascularización por IC acumulada en nuestro centro en los últimos años, tratándose por lo tanto de un trabajo retrospectivo y unicéntrico.

Las ventajas del modelo retrospectivo son fundamentalmente tres. En primer lugar, nos dibuja una panorámica del tipo de cirugía practicada en el medio real. En segundo lugar, gracias a las historias clínicas almacenadas es posible recopilar la información de varios años en un tiempo relativamente corto, sin tener que esperar a que aparezcan los casos como se haría en un estudio prospectivo. En tercer lugar, que el planteamiento retrospectivo es más factible de realizar, siendo muchas veces la única alternativa disponible.

Por otra parte, este diseño presenta dos desventajas. La primera estriba en que dado el carácter retrospectivo sólo se puede disponer de los datos que estén registrados, y variables presuntamente de interés sin registrar es imposible obtenerlas a posteriori. La segunda, es el denominado sesgo de selección concomitante a todos los trabajos retrospectivos.

Los modelos de riesgo CRAB y Finnvasc también han usado registros de carácter retrospectivo para el desarrollo de sus respectivas escalas^{131,133}. El modelo de riesgo BASIL ha usado por el contrario una base de datos prospectiva proveniente del ensayo clínico del mismo nombre, que comparaba la revascularización percutánea infrainguinal frente a la quirúrgica

convencional ¹³⁴. Y en el caso del modelo PREVENT III el abordaje fue mixto, con una submuestra procedente de un ensayo clínico y otra de un registro multicéntrico ¹³². Aunque las bases de datos prospectivas provenientes de ensayos clínicos presentan la ventaja de una recopilación de las variables más exhaustiva (derivado de su carácter prospectivo), no representan en muchos casos la cirugía de revascularización de EEII tal como se hace en la práctica clínica habitual, debido a los estrictos criterios de selección que suelen presentar, y a que dicha muestra se seleccionó para los fines del ensayo clínico, y no para el desarrollo de la escala de riesgo.

Todos los modelos descritos han usado bases de datos multicéntricas. El nuestro, por el contrario, procede de un único centro, lo que ofrece como ventaja la homogeneidad de la muestra y de su enfoque terapéutico.

6.4 Análisis de las características de la muestra

La muestra de pacientes del presente trabajo constituye una imagen panorámica de la práctica clínica habitual en cuanto a revascularización por IC en nuestro medio durante el periodo de estudio. Es importante destacar que estos pacientes no constituyen la totalidad de los pacientes de IC tratados, sino sólo los que han sido sometidos a alguna forma de revascularización, bien sea quirúrgica, endovascular o mixta; no se hallan por lo tanto representados los que fueron considerados irrevascularizables, inoperables por alto riesgo o con isquemia avanzada subsidiaria de amputación mayor primaria. Este “sesgo de selección” es la tónica común en los trabajos publicados sobre el tratamiento de la IC, ya que como hemos dicho en la introducción, la historia natural apenas se conoce, ya que la mayoría de los pacientes reciben alguna modalidad de tratamiento. Este sesgo de selección es evidente si comparamos trabajos centrados en revascularización ¹¹⁰ frente a trabajos centrados en IC irrevascularizable ¹¹⁹, teniendo peores tasa de supervivencia libre de amputación los segundos.

6.4.1 Mortalidad, amputación mayor y supervivencia libre de amputación de la muestra

Al año de la intervención, la tasa de mortalidad de nuestra muestra ha sido del 17 %, la de amputación mayor del 24 % y la SLAM al año del 65 %. Estas cifras son ligeramente peores a las publicadas en el estudio PREVENT III (SLAM al año del 74,79 %, con una tasa de mortalidad del 11,54 % y una tasa de amputación del 17,24%)¹³². En uno de los estudios de validación del modelo de riesgo PREVENT III la SLAM al año fue del 78,1 %¹³⁷. Sin embargo, en otro de los estudios de validación de las escalas PREVENT III y Finnvasc, la supervivencia libre de amputación al año fue del 67,2 %, con una tasa de amputación del 14,8 % y una mortalidad del 26,3 %¹³⁶, con lo que las cifras de resultados son bastante parecidas a las nuestras.

No obstante hay que tener cautela a la hora de valorar las distintas tasas de muerte o amputación en los diferentes estudios, ya que es probable que haya variabilidad en cuanto a la tasa de pacientes con IC que se deciden revascularizar, la localización anatómica de la enfermedad, las técnicas utilizadas y las peculiaridades locales; factores todos ellos que influyen en la variabilidad de los resultados.

6.4.2 Comparación de la muestra de derivación y la de validación interna

En la muestra de pacientes descrita en el presente trabajo, se han encontrado algunas diferencias significativas entre el subgrupo de derivación de la escala y el de validación. El primero corresponde a los pacientes intervenidos entre los años 2005 y 2009 mientras que el segundo corresponde a los intervenidos en el año 2010.

Aunque la mortalidad a 30 días fue similar, el subgrupo de validación tuvo una mayor tasa de mortalidad al año, pero con unas tasas de SLAM similares. Asimismo, la tasa de calcinosis arterial fue superior, así como la prevalencia de dislipemia, CI y tratamiento con estatinas, aunque la tasa de

diabetes fue similar, las cifras de glucemia en ayunas fueron peores en este subgrupo, reflejando posiblemente un peor control glucémico. Asimismo, este subgrupo tenía más tasa de anemia preoperatoria, de hipoalbuminemia y de ratio neutrófilos/linfocitos elevado, reflejando todo ello un peor estado general que el primer subgrupo. En cuanto a las técnicas empleadas, se realizaron menos procedimientos quirúrgicos aortoiliacos y femoropopliteos, y más endovasculares distales; en esta secuencia temporal que suponen ambos subgrupos, se observa un incremento de los procedimientos endovasculares y distales.

Las diferencias entre ambos subgrupos se pueden explicar en base al auge de las nuevas técnicas de revascularización endovascular distal. Ello ha permitido revascularizar pacientes cada vez más frágiles, con mayor comorbilidad y con una arteriopatía más distal, lo que explica la menor supervivencia al año. Esta tendencia coincide con la que existe tanto a nivel nacional como internacional.

Es discutible si un modelo de riesgo que se ha derivado de un grupo de pacientes con unas características determinadas se puede validar en otro con otras características distintas (debidas al cambio de las prácticas clínicas con el tiempo). Sin embargo pensamos que un modelo de riesgo debe ser útil en la práctica clínica habitual, y una de las formas de demostrarlo es precisamente esa, ver si con el cambio de la práctica clínica se mantiene la fiabilidad del mismo, como ha ocurrido en nuestro caso.

6.5 Factores de riesgo de muerte y/o amputación al año observados en la escala de riesgo ERICVA

6.5.1 Cociente neutrófilos/linfocitos en sangre periférica

En nuestra serie, un cociente neutrófilos/linfocitos elevado en sangre periférica se ha mostrado como un factor de riesgo independiente de muerte y/o amputación mayor al año de la intervención, su relevancia estadística ha sido tal que se ha incluido en la escala de riesgo desarrollada. Asimismo, el

modelo de riesgo ERICVA es el primero en el campo de la IC que incluye dicho parámetro.

Además de en enfermedades puramente infecciosas, en los últimos años se ha prestado especial importancia al valor pronóstico del recuento leucocitario en enfermedades oncológicas ¹⁴¹, enfermedades médicas no infecciosas ¹⁴²⁻¹⁴⁴ y en patología coronaria aguda. La relación entre neutrófilos y linfocitos (ratio N/L) es un marcador inespecífico de respuesta inflamatoria sistémica, y ha surgido como uno de los principales parámetros en este sentido.

Las células de la serie blanca hematológica tienen un papel crucial en el desarrollo de la placa aterosclerótica y su inestabilidad. Esta relación se ha evidenciado sobre todo con los monocitos y macrófagos. Los neutrófilos median la respuesta inflamatoria mediante múltiples mecanismos bioquímicos, tales como la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, factores activadores de plaquetas, radicales libres y enzimas líticas. Por otra parte, el ratio neutrófilos/linfocitos refleja también la linfopenia relativa de la respuesta al estrés inducida por el cortisol ^{145,146}.

Dentro de la patología cardiovascular, es en el campo de la patología coronaria en donde más se ha evidenciado el valor pronóstico del ratio N/L. Particularmente, en el contexto del síndrome coronario agudo la mortalidad es superior, tanto a corto ¹⁴⁷ como a largo plazo ¹⁴⁸⁻¹⁵² en los pacientes con ratio N/L elevada. Además está relacionado con la severidad y extensión de la enfermedad ¹⁵³⁻¹⁵⁴. De hecho, en los pacientes en los que no se consigue buena reperusión tras angioplastia coronaria se ha observado un mayor ratio N/L ¹⁵⁵, así como en aquellos con riesgo de reestenosis intrastent ¹⁵⁶. En los pacientes con CI estable, una elevada ratio N/L también parece comportarse como un factor de riesgo independiente de mortalidad cardiovascular a largo plazo ¹⁵⁷. En los pacientes que reciben revascularización coronaria percutánea, fuera del contexto de un síndrome coronario agudo, se ha demostrado una relación entre ratio N/L elevado y mortalidad a largo plazo ¹⁵⁸.

Igualmente se ha establecido la misma relación en el caso de la revascularización miocárdica quirúrgica, mediante bypass de arteria mamaria o vena safena, con una mortalidad superior a corto y largo plazo ¹⁵⁹; también se ha correlacionado con la aparición de arritmias supraventriculares tras la cirugía cardíaca ¹⁶⁰, de arritmias ventriculares durante intervencionismo coronario percutáneo ¹⁶¹, o de mortalidad a largo plazo en pacientes con ICC descompensada ¹⁶². Así mismo, se ha observado que una ratio N/L alta se asocia a mayor riesgo de ictus tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular ¹⁶³.

En el campo de la arteriopatía periférica, existen sólo dos trabajos que correlacionan resultados postoperatorios adversos con ratios N/L elevados; uno de ellos se basa en una muestra de 1021 pacientes que fueron sometidos a endarterectomía carotídea, reparación de aneurisma de aorta o revascularización de EEII ¹⁶⁴. El otro se centra exclusivamente en 149 pacientes revascularizados por IC ¹⁶⁵.

6.5.2 Amputación mayor contralateral previa

La amputación mayor contralateral previa se ha mostrado en nuestra serie como un factor de riesgo independiente de mal pronóstico, tanto de supervivencia del paciente como de conservación de la extremidad.

Baril et al. ¹⁶⁶ realizaron un estudio retrospectivo sobre 2636 pacientes a los que se realizó un bypass infrainguinal por IC, encontrando entre los que tenían una amputación contralateral previa una tasa significativamente más elevada de amputación mayor y fracaso del injerto al año; la mortalidad también fue superior aunque no alcanzó significación estadística.

Los pacientes con IC que han sufrido una amputación contralateral previa constituyen un subgrupo que presenta mayor morbimortalidad y peores resultados; se han comunicado tasa de amputación contralateral de hasta un 25 % en estos pacientes ¹⁶⁷. La comorbilidad de este subgrupo de pacientes es mayor, presentando mayor tasa de EC, DM e IRC, factores todos

ellos asociados a mal pronóstico tras la revascularización; particularmente los dos últimos se asocian a aterosclerosis difusa y distal calcificada, que presenta una peor respuesta al tratamiento. Por otra parte, los patrones anatómicos de enfermedad aterosclerótica suelen ser simétricos, y cabe postular que si ese patrón ha llevado al paciente a una amputación mayor contralateral, es muy probable que la otra extremidad tenga más tendencia a sufrir el mismo destino ¹⁶⁶.

Cuando un paciente amputado se presenta con IC en la pierna contralateral, es especialmente difícil la decisión de revascularizar o no; por una parte es importante conservar la única extremidad del paciente, ya que aunque no caminen supone una importante ayuda a la hora de facilitar la movilidad, pero por otra hay que asumir los previsibles malos resultados derivados de la intervención.

6.5.3 Diálisis

La supervivencia libre de amputación al año de los pacientes con IRC en hemodiálisis se sitúa en torno al 50 % en nuestra serie; estas cifras son similares a las comunicadas por Schanzer et al. en la muestra del estudio PREVENT III ¹³². Se ha estimado que aproximadamente el 5 % de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal desarrollan IC ¹⁶⁸. También se conoce que la enfermedad renal crónica terminal se asocia a una elevada mortalidad cardiovascular respecto a la población general ¹⁶⁹, lo que explica parcialmente la baja supervivencia libre de amputación, así como la alta prevalencia de DM o HTA en este subgrupo ¹⁷⁰. En los pacientes en diálisis la aterosclerosis sigue frecuentemente un patrón de predominio distal y calcificación severa, lo que asociado a una cicatrización muy dificultosa (por anemia y malnutrición) y a una susceptibilidad a la infección, hace que la tasa de salvamento de la extremidad sea especialmente baja ¹⁷¹; sin embargo las tasas de permeabilidad de los injertos suelen ser similares a los de la población general, existiendo un alto porcentaje de amputaciones con injerto permeable (por evolución de las lesiones), particularmente en diabéticos o pacientes con

pérdida tisular extensa^{172,173}. Todo ello ha llevado a plantear las indicaciones de revascularización por IC de los pacientes en diálisis^{171,174}.

6.5.4 Pérdida tisular mayor

La existencia de una pérdida tisular mayor (gangrena frente a úlceras o dolor de reposo) está asociada en los pacientes de nuestra serie a una menor SLAM al año. Asimismo, se ha considerado su presencia como un factor de riesgo de peores resultados tras revascularización en todos los modelos de riesgo sobre IC desarrollados¹³¹⁻¹³⁴.

Efectivamente, existe evidencia de que el estado del pie en cuanto a presencia y extensión de las lesiones es un determinante mayor del resultado en términos de salvamento del miembro; además la existencia de gangrena parece correlacionarse también con una menor permeabilidad del injerto¹⁷⁵. En los pacientes con gangrena, necrosis extensa o infección activa el componente inflamatorio puede llevar a la progresión de las lesiones haciendo necesaria la amputación mayor incluso en presencia de un injerto permeable¹⁷⁶. La presencia de lesiones extensas también se ha correlacionado con una mayor probabilidad de reingreso tras la intervención. Todo ello ha llevado a plantear incluso la consideración de restringir las indicaciones de revascularización, adoptando una práctica más liberal de amputación mayor primaria en este subgrupo de pacientes¹⁷⁷.

6.5.5 Enfermedad cerebrovascular

No tenemos constancia de trabajos que analicen la asociación de ECV con peores resultados en la cirugía de revascularización de EEII por IC; de los modelos de riesgo de IC desarrollados hasta el momento sólo el derivado del ensayo BASIL recoge dicho parámetro entre sus ítems¹³⁴. Sin embargo, sí que se ha demostrado una asociación entre la dependencia funcional del paciente y la mortalidad en estos pacientes en el modelo CRAB¹³³; dado que la ECV se asocia en un porcentaje no desdeñable de casos a dependencia por daño neurológico, es comprensible que hayamos obtenido dicho resultado, ya que

ambos parámetros están asociados.

6.5.6 Diabetes mellitus

Es bien conocido que la diabetes es un factor de riesgo especialmente importante en el desarrollo de IC de la extremidad inferior, y que el riesgo de amputación mayor asociado a la misma es especialmente elevado ^{2,18,54}; los diabéticos presentan una patrón de distribución de la aterosclerosis de predominio distal con frecuente calcificación de los vasos, lo que hace que las posibilidades de revascularización sean menores y el éxito de la misma inferior ^{178,179}.

En nuestra serie la presencia de diabetes se ha correlacionado con una peor SLAM al año, por lo que se ha incluido en la escala de riesgo desarrollada. El modelo de riesgo Finnvasc también incluye este parámetro como factor de riesgo, pero no así el modelo PREVENT III ¹³², el del ensayo clínico BASIL ¹³⁴ o el modelo CRAB ¹³³.

Esta paradoja se ha intentado explicar por el hecho de que la diabetes *per se* no es la causa de malos resultados, sino el patrón de distribución aterosclerótica asociada a la misma; en el caso del modelo BASIL, el hecho de incluir variables más precisas de la distribución del patrón de aterosclerosis en el modelo (como el score de Bollinger) hace que la diabetes sea un predictor menos potente ¹³⁴.

6.5.7 Neoplasia activa en los últimos 5 años

La presencia de enfermedad neoplásica se ha correlacionado significativamente con un peor pronóstico de la revascularización en nuestra serie, hasta el punto de formar parte de la escala de riesgo ERICVA. En ninguno de los modelos de riesgo desarrollados para IC se ha tenido en cuenta este parámetro ¹³¹⁻¹³⁴, pese a que supone un porcentaje no desdeñable de los pacientes intervenidos (en torno al 10 %), al menos en nuestra muestra. Las principales guías clínicas y los trabajos publicados sobre IC se han centrado en

analizar la comorbilidad cardiovascular o enfermedades asociadas (por ejemplo, la IRC terminal), olvidando la presencia o no de enfermedad neoplásica^{2,18}. Esto contrasta con lo bien estudiada que está la relación entre la diálisis y la IC, pese a tener una prevalencia menor y un curso pronóstico muy desfavorable, similar a las neoplasias¹⁸⁰.

Está bien estudiada la relación entre las enfermedades neoplásicas y el aumento del riesgo trombotogénico, (sobre todo en el sector venoso, menos en el arterial), así como el desarrollo de síndromes paraneoplásicos isquémicos en estos pacientes (muchas veces asociados a enfermedad de pequeño vaso y no a oclusión de grandes vasos arteriales), pero no disponemos de datos en nuestra serie para analizar estos factores¹⁸¹⁻¹⁸³.

Una cuestión a resolver en futuros estudios es si la menor SLAM observada en pacientes neoplásicos se debe primordialmente a la mayor mortalidad derivada de la enfermedad, si los esfuerzos terapéuticos son menores en este tipo de pacientes considerados terminales (con mayor tendencia a la amputación mayor paliativa) o si por el contrario la presencia de neoplasia es por sí misma un factor de riesgo de malos resultados de la revascularización.

6.5.8 Anemia

En la serie de pacientes que compone la muestra, la anemia preoperatoria se ha comportado como un factor de riesgo de muerte y/o amputación mayor al año, formando parte del modelo predictivo de riesgo desarrollado; este dato está en consonancia con la escala PREVENT III, que también incluye dicho parámetro como ítem¹³², pero no con los modelos predictivos Finnavasc, BASIL y CRAB^{131,133,134}.

Se ha objetivado que la anemia preoperatoria es un factor de mal pronóstico en general, tanto en cirugía cardíaca¹⁸⁴ como no cardíaca^{185,186}, así como en cirugía vascular electiva¹⁸⁷. Hasta el desarrollo de la escala PREVENT III no se había puesto de relieve la relación entre la anemia

preoperatoria y el riesgo de muerte y/o amputación mayor tras cirugía de revascularización por IC, aunque ya existían datos asociando la anemia a complicaciones de la herida quirúrgica¹⁸⁸ y a una menor permeabilidad del injerto¹⁸⁹.

6.5.9 Exploración hemodinámica perimaleolar con doppler

Es indudable que la exploración hemodinámica con doppler continuo del flujo arterial en el tobillo se correlaciona con el pronóstico de la arteriopatía periférica; índices tobillo-brazo bajos se han asociado a un peor pronóstico tanto para la extremidad como para la vida del paciente¹⁹⁰⁻¹⁹².

Por otra parte, en los pacientes con IC del miembro inferior, es muy difícil calcular el índice tobillo-brazo; en algunos casos porque no se logra detectar flujo perimaleolar, en otros porque aunque se detecte llega con una presión tan baja (flujo laminar) que desaparece justo al empezar a hinchar el manguito de presión y en otros porque existe una calcificación tan severa de los troncos distales que permite obtener cifras falsamente elevadas¹⁹².

De los cuatro modelos de riesgo de IC mencionados, el único que tiene en cuenta la exploración hemodinámica es el del ensayo clínico BASIL, que incluye tanto la presión arterial máxima detectable en el tobillo, como el número de presiones arteriales medibles en la extremidad (tibial anterior, tibial posterior y peronea)¹³⁴.

En nuestra serie, sólo en un 30 % de pacientes se pudo calcular el índice tobillo-brazo, por lo que creemos que incluir este parámetro como ítem de un modelo de riesgo en IC no es adecuado; en cambio, una exploración cualitativa de la onda doppler del tobillo (ausente, monofásica o bifásica), aunque sujeta a mayor subjetividad, sí que es más fácilmente identificable en todos los pacientes. Además, en nuestro caso la asociación de esta variable con la supervivencia libre de amputación ha sido tan intensa que se ha incluido en el modelo de riesgo ERICVA.

6.5.10 Ingreso urgente

En nuestra serie, los pacientes que ingresaron con carácter urgente tuvieron una peor supervivencia libre de amputación al año de la intervención, con una asociación estadísticamente significativa en el análisis multivariante. En los modelos de riesgo CRAB¹³³ y Finnvasc¹³¹, el hecho de que la intervención se realizase con carácter urgente también se correlacionó con peores resultados, pero no así en los modelos BASIL¹³⁴ y PREVENT III¹³².

Desde un punto de vista clínico, los pacientes que ingresan o se intervienen con carácter urgente suelen estar en peores condiciones que los que siguen la vía programada. Además, la cirugía en un contexto emergente supone generalmente menor disponibilidad de medios humanos y materiales, así como a veces una menor experiencia de todo el personal que interviene en el proceso quirúrgico. Todo ello puede explicar los peores resultados en este subgrupo de pacientes.

Por otra parte el hecho de que un paciente ingrese y/o se opere de urgencia o por vía programada depende muchas veces de factores ajenos a la gravedad de la enfermedad en si misma; la presión asistencial, las listas de espera o la propia dinámica de funcionamiento de cada centro hace que este concepto sea muy variable dependiendo del entorno geográfico-poblacional.

6.5.11 EPOC/Asma

La presencia de patología respiratoria severa (en forma de EPOC) en nuestra serie se ha correlacionado significativamente con una menor supervivencia libre de amputación al año de la intervención. Sin embargo ninguno de los modelos predictivos en IC publicados hasta el momento recoge dicha variable¹³¹⁻¹³⁴.

De hecho, apenas existen estudios que exploren los resultados de la revascularización por IC en pacientes broncópatas; aunque en general, la cirugía en pacientes broncópatas aumenta el riesgo de complicaciones

respiratorias¹⁹³.

En cuanto al manejo preoperatorio de estos pacientes, se ha insistido en la importancia del abandono del tabaco, la fisioterapia respiratoria y la optimización del tratamiento médico (broncodilatadores y corticoides) para disminuir el riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias¹⁹⁴; asimismo se ha apuntado a la utilización preferente de anestesia neuroaxial en vez de anestesia general en estos pacientes¹⁹⁵.

6.6 Factores de riesgo de muerte y/o amputación al año observados en otros modelos de riesgo pero no en la escala ERICVA

6.6.1 Enfermedad coronaria

La EC tiene una prevalencia elevada en los pacientes con EAP¹⁸. En concreto, en los pacientes con IC se ha estimado su presencia en más del 50% de los casos¹⁹⁶. El riesgo de eventos cardíacos en pacientes con IC del miembro inferior es similar al de los pacientes con EC sintomática⁵³. Se han comunicado tasas de infarto agudo de miocardio perioperatorio del 4,7 % en pacientes a los que se les realizó bypass infrainguinal por IC¹⁹⁷. Para la prevención de eventos cardíacos graves en los pacientes con IC del miembro inferior se ha insistido en la optimización del tratamiento médico, fundamentalmente mediante antiagregación plaquetaria y beta bloqueantes; sin embargo la revascularización coronaria profiláctica no ha demostrado ser beneficiosa, por lo que no se recomienda, excepto en pacientes sintomáticos de alto riesgo¹⁹⁸.

La EC como factor de riesgo tras revascularización por IC ha sido considerada por los modelos de riesgo del estudio BASIL¹³⁴, CRAB¹³³, PREVENT III¹³² y Finnvasc¹³¹; sin embargo, en nuestra serie los antecedentes de EC no han alcanzado una correlación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de amputación. En este sentido, son sorprendentes nuestros resultados, aunque hay que matizar varios aspectos.

En primer lugar, el hecho de que la prevalencia de EC asintomática en estos pacientes sea tan elevada puede haber jugado un papel importante en nuestra serie, siendo probable que muchos de ellos se hayan clasificado como libres de CI cuando en realidad la tenían.

En segundo lugar, la variabilidad de las modalidades diagnósticas (historia clínica versus coronariografía, por ejemplo), así como la variabilidad en la búsqueda activa preoperatoria de EC oculta que se da entre los distintos centros hacen que la prevalencia entre las distintas series sea muy dispar (superior al 50 % en la muestras de derivación y de validación de la escala Finnvasc, frente a una tasa en torno al 25 % en nuestra serie). En resumen, es probable que en nuestra serie la EC haya sido infradiagnosticada y esa sea la explicación de que no se halle una correlación entre dicho parámetro y la mortalidad y/o amputación mayor.

6.6.2 Edad

Está claramente establecido que los pacientes mayores de 80 años tienen más riesgo de sufrir peores resultados tras cirugía (abierta o endovascular) de revascularización de las EEII ^{199,200}. Los modelos de riesgo BASIL, CRAB, PREVENT III recogen dicha variable como factor de riesgo, pero no así el modelo Finnvasc, ni tampoco el nuestro ¹³¹⁻¹³⁴.

Por otra parte, también se sabe que la aterosclerosis de inicio precoz suele ser más virulenta ²⁰¹. Generalmente, entre los pacientes jóvenes que desarrollan IC existe una mayor tasa de diabetes e insuficiencia renal ¹³¹, lo que puede explicar que tengan peores resultados ²⁰²⁻²⁰³.

Es probable que el hecho de categorizar la edad como una variable dicotómica (con el punto de corte en 75 años) haya hecho que los dos grupos de alto riesgo (los jóvenes y los mayores) se distribuyan en ambas categorías, justificándose así que dicho parámetro no haya alcanzado significación estadística como factor de riesgo en el análisis multivariable. Por otra parte cada vez es más común operar pacientes octogenarios y nonagenarios con

relativo buen estado general de salud, lo que contribuye a que la edad no sea un factor determinante.

6.6.3 Dependencia funcional

Los pacientes con dependencia funcional constituyen un subgrupo que suele tener peores resultados quirúrgicos en general debido a su fragilidad y comorbilidad. Varios trabajos han correlacionado una mayor dependencia funcional con peores resultados tras la revascularización del miembro inferior por IC ²⁰⁴⁻²⁰⁶. Ello ha llevado a proponer la amputación mayor primaria frente a la revascularización como primera línea de tratamiento en este tipo de pacientes ¹⁸.

En nuestra serie, no tuvimos en cuenta el estado funcional preoperatorio debido a la dificultad para obtener este dato de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas. Los modelos de riesgo BASIL, Finnavasc y PREVENT III tampoco han tenido en cuenta este parámetro en el desarrollo de sus respectivas escalas ^{131,132,134}. La escala CRAB es la única que lo ha incluido entre sus ítems, demostrando una correlación entre el nivel de dependencia funcional del paciente y la morbimortalidad a corto plazo ¹³³.

6.6.4 Tabaquismo

La relación entre el tabaquismo y la IC, así como del peor pronóstico de los que persisten en el hábito es sobradamente conocida y se ha explicado con detalle en la introducción ^{2,18,54}. El modelo de riesgo BASIL recoge dicha variable como ítem ¹³⁴, no así el resto de escalas de IC existentes ¹³¹⁻¹³³, ni tampoco la nuestra. A priori, es sorprendente este hecho con un factor de riesgo tan contundente en el mal pronóstico de la IC.

Hay que tener en cuenta que no es igual el perfil de riesgo del fumador activo que del exfumador, y que dentro de estos, el riesgo disminuye a medida que aumentan los años sin fumar ²⁰⁷. Además, es cuestionable la fiabilidad de las tasas de tabaquismo obtenidas sólo con la interrogación del

paciente (como en nuestro caso) ²⁰⁸. Por todo ello, se puede poner en duda la fiabilidad de dicha variable en muchas bases de datos de IC (no sólo en nuestro caso), lo que puede haber influido en que dicho parámetro no haya alcanzado significación estadística suficiente como para formar parte del modelo de riesgo ERICVA.

6.6.5 Índice de masa corporal

En general, se admite que un elevado índice de masa corporal constituye un inconveniente a la hora de realizar una intervención quirúrgica, con mayores dificultades técnicas para realizarla, y mayor riesgo de infección de las heridas ²⁰⁹. Sin embargo, en el modelo de riesgo BASIL lo que se correlacionó con peores resultados es precisamente un índice de masa corporal bajo ¹³⁴. Este fenómeno, conocido como “paradoja de la obesidad” ha sido en parte atribuido a una mayor prevalencia de EPOC (asociada a peores resultados) en pacientes delgados ²¹⁰; asimismo, dicha paradoja también se ha manifestado en otros campos como la mortalidad por ICC, no teniendo una explicación clara hasta el momento ²¹¹.

En nuestra serie no se ha recogido el dato del índice de masa corporal, ya que no es un dato que sea fácilmente recuperable a partir de las historias clínicas de nuestros pacientes; no podemos conocer por lo tanto la relevancia que dicho parámetro tiene en la supervivencia libre de amputación de nuestros pacientes. Los modelos de riesgo CRAB, Finnvasc y PREVENT III tampoco recogen este parámetro como factor de riesgo de malos resultados.

6.6.6 Localización anatómica de la enfermedad

Es indudable que la localización anatómica de la enfermedad tiene un papel pronóstico tanto para la extremidad como para el paciente. Cuanto más distal sea la enfermedad, mayor será el riesgo de amputación y mayor el riesgo de mortalidad (por la comorbilidad diabética o renal asociada) ¹⁸.

Sin embargo, de los modelos de riesgo existentes, el BASIL es el único

que ha incluido la localización de la enfermedad (clasificación angiográfica de Böllinger) como factor predictivo de malos resultados ¹³⁴.

Categorizar la extensión de la aterosclerosis en el árbol arterial de la extremidad inferior en un solo parámetro es bastante complicado, dada la enorme variabilidad en la distribución anatómica de la misma. En efecto la enfermedad puede afectar a un sector (aortoiliaco, femoropopliteo o distal) o a varios, y en cada uno de esos sectores tener una extensión más o menos severa. La clasificación TASC de las lesiones supone un intento de clasificación, pero categoriza cada sector por separado, no teniendo en cuenta si la enfermedad afecta a uno o varios sectores ^{18,54}. Por otra parte, la clasificación angiográfica de Böllinger se basa en un método semicuantitativo que resuelve parcialmente este problema ²¹².

Creemos que aunque se trata de un factor pronóstico importante, este parámetro no es fácilmente categorizable en la práctica clínica diaria; además, es discutible si el valor de dicho parámetro es equivalente cuando se basa en diferentes técnicas de imagen. Por lo tanto, se trata de un parámetro difícil de obtener y de valorar y que no aporta a una escala el nivel de sencillez adecuado para su uso en la práctica clínica.

En nuestro estudio, si que hemos recogido el tipo de intervención realizada, que se correlaciona en parte con la distribución de la aterosclerosis; no obstante este parámetro tampoco alcanzó significación estadística suficiente en relación con la supervivencia libre de amputación como para incluirlo en el modelo de riesgo ERICVA.

6.7 Limitaciones del presente trabajo

Las limitaciones del trabajo que hemos desarrollado son fundamentalmente tres.

En primer lugar, está el carácter unicéntrico de la base de datos utilizada para el desarrollo del modelo. En este sentido, las peculiaridades

demográficas y clínicas de los pacientes atendidos en nuestro centro, así como las peculiaridades asistenciales de nuestro entorno, pueden haber marcado los resultados obtenidos tras la revascularización de nuestros pacientes, y por tanto influido como tal en el perfil de riesgo que refleja nuestra escala.

En segundo lugar está el carácter retrospectivo del mismo. El problema radica fundamentalmente en que no hemos podido diseñar a priori los parámetros que hay que recopilar en cada caso, sino que tenemos que conformarnos con lo que esté registrado en las historias clínicas de los pacientes, siendo imposible averiguar aquellos datos que no hubiesen sido reflejados. Sin embargo creemos que la relevancia de este problema es menor en el contexto de los pacientes revascularizados por IC; se trata de un proceso clínico complejo realizado en un entorno hospitalario, en el que una gran cantidad de información clínica relevante está registrada en las historias de los pacientes.

En tercer lugar, uno de los inconvenientes atribuibles a este tipo de escalas, es que se han realizado sobre una base de datos de pacientes revascularizados, no teniendo en cuenta los que fueron desestimados para la intervención. Se trata por lo tanto de un sesgo de selección, ya que aquellos pacientes que fueron considerados no revascularizables, bien por alto riesgo quirúrgico o bien por imposibilidad técnica, no están representados en la base de datos a partir de la que se ha desarrollado el modelo. Sin embargo esta limitación es inherente a todos los modelos de riesgo desarrollados y es un factor que no se puede evitar, constituyendo una incertidumbre con la que hay que trabajar.

Estas limitaciones que hemos señalado, aún sin negar su influencia, no deben ser vistas como un obstáculo para el desarrollo del modelo, sino como una oportunidad de mejora del mismo en el futuro. Si hubiésemos considerado dichas dificultades como una barrera insoslayable para la creación de una escala de riesgo, jamás habríamos podido desarrollarla, dada

la dificultad práctica de obtener una completa base de datos multicéntrica y prospectiva en el entorno sanitario actual. Es preferible tener en nuestras manos un modelo susceptible de mejora que no tener nada en absoluto.

6.8 Perspectivas futuras de desarrollo

Consideramos que el camino a seguir para el desarrollo del modelo de riesgo ERICVA que hemos desarrollado pasa por dos puntos principales.

En primer lugar, se precisan trabajos de validación externa del modelo, Para ello es necesario aplicar la escala desarrollada en pacientes revascularizados por IC en otros centros, tanto a nivel nacional como internacional; sólo así podremos evaluar ampliamente la fiabilidad de nuestra escala fuera del entorno donde se ha desarrollado.

En segundo lugar, es preciso desarrollar un registro que sirva como base de datos prospectiva y dinámica para recalibrar el modelo de riesgo con la adición de la experiencia clínica realizada en otros centros, así como respecto a los cambios en la práctica clínica que previsiblemente se sucederán en el tiempo. Esto puede inducir a cambios en los ítems del modelo, o al peso relativo de los mismos. Si se consigue llevar a cabo este desarrollo, habremos conseguido una escala de riesgo viva que mantenga su utilidad a lo largo del tiempo.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El modelo de riesgo ERICVA, que hemos desarrollado, es el primero en España que trata de estimar en el preoperatorio la supervivencia libre de amputación al año en pacientes con IC.

2. Una de las características principales de esta escala de riesgo es la sencillez en su aplicación en cuanto que utiliza variables clínicas fácilmente identificables: la anamnesis del paciente, la exploración vascular y la analítica de sangre periférica.

3. Las cinco variables con mayor peso específico sobre la supervivencia libre de amputación en nuestra serie fueron: la existencia de neoplasia activa en los últimos cinco años, la presencia de lesiones tróficas avanzadas (Rutherford-6), la necesidad de diálisis por IRC, un cociente neutrófilos/linfocitos superior a 5 y un valor de hematocrito inferior al 30%. Estas variables constituyen la escala ERICVA-simplificada, en la que la presencia de cada variable suma el valor de 1 punto.

4. La interpretación del resultado de la escala es intuitiva: a mayor puntuación, menor probabilidad de supervivencia libre de amputación al año. De manera, que los pacientes que tienen 0 puntos se consideran de bajo riesgo, los que tienen 1 punto de riesgo intermedio y los que poseen 2 o más de elevado riesgo de muerte y/o amputación al año.

5. La escala de riesgo ERICVA es la que más validez estimada ha obtenido en la muestra de pacientes intervenidos en nuestro centro, siendo superiores a las escalas PREVENT-III y Finvasc, tanto en el subgrupo de derivación como en el de validación interna.

6. La extraordinaria capacidad predictiva de este modelo precisa de trabajos de validación externa antes de su uso generalizado, lo que garantizará la fiabilidad de la escala ERICVA fuera del entorno geográfico-poblacional donde se ha desarrollado.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001;358:1257-64.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL; ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006;113:e463-654.
3. Kyriades C, Wolfe JH. Chronic lower extremity ischemia. Etiology and Natural History: Medical management. In: Hallet JW, Mills JL, Earnshaw J, Reekers J, Rooke T, editors. *Comprehensive Vascular and Endovascular surgery*. Edinburgh: Mosby; 2004.p.119-126.
4. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
5. Criqui MH, Denenberg JO, Langer RD, Fronck A. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med*. 1997;2:221-6.
6. Cole CW, Hill GB, Farzad E, Bouchard A, Moher D, Rody K et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery*. 1993;114:753-6.
7. Powell JT, Edwards RJ, Worrell PC, Francks PJ, Greenhalgh RM, Poulter NR. Risk factors associated with the development of peripheral arterial disease in smokers: a case-control study. *Atherosclerosis*. 1997;129:41-8.
8. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study: cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics*. 1973;28:61-8.
9. Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia*. 1995;38:86-96.

10. Katsilambros NL, Tsapogas PC, Arvanitis MP, Tritos NA, Alexiou ZP, Rigas KL. Risk factors for lower extremity arterial disease in non-insulin-dependent diabetic persons. *Diabet Med.* 1996;13:243-6.
11. Bowers BL, Valentine RJ, Myers SI, Chervu A, Clagett GP. The natural history of patients with claudication with toe pressures of 40 mm Hg or less. *J Vasc Surg.* 1993;18:506-11.
12. Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputation in diabetic individuals. *Diabetes Care.* 1983;6:87-91.
13. Dormandy JA, Murray GD. The fate of the claudicant-a prospective study of 1969 claudicants. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5:131-3.
14. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33:13-8.
15. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Presscott RJ et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol.* 1992;135:331-40.
16. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW. Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002;143:961-5.
17. Liedberg E, Persson BM. Age, diabetes and smoking in lower limb amputation for arterial occlusive disease. *Acta Orthop Scand.* 1983;54:383-388.
18. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
19. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg.* 2007; 45:1185-91.
20. Vouyouka AG, Kent KC. Arterial vascular disease in women. *J Vasc Surg.* 2007;46:1295-302.

21. Ortmann J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I. Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012;55:98-104.
22. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, Kleinman L, Marin M, Faries PL et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg.* 2010;52:1196-202.
23. Taylor LM Jr, DeFrang RD, Harris EJ Jr, Porter JM. The association of elevated plasma homocyst(e)ine with progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1991;13:128-36.
24. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GJ, Schuff RA, Porter JM. Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 1999;29:8-19; discussion 19-21.
25. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998;97:425-8.
26. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische behandlungen der peripheren durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta.* 1955;36:499–533.
27. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg.* 1986;4:80-94.
28. Bell PRF, Charlesworth D, De Palma RG. The definition of critical ischemia of the limb. Working party of the International Vascular Symposium [Editorial]. *Br J Surg.* 1982;69 Suppl:S2.
29. Verstraete M. Evolving European consensus on critical leg ischaemia. *Eur Heart J.* 1990;11:479-480.
30. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation.* 1991;84 Suppl 4:IV1-26.
31. Tyrrell MR, Wolfe JH. Critical leg ischaemia: an appraisal of clinical definitions. Joint Vascular Research Group. *Br J Surg.* 1993;80:177-80.

32. Management of peripheral arterial disease (PAD) TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19 Suppl A: S1-250.
33. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn Set al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Revised version. *J Vasc Surg* 1997;26:517-538.
34. Jamieson C. The definition of critical ischaemia of a limb. *Br J Surg.* 1982;69 Suppl:S1.
35. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischaemia: north Italian data. *Eur J Med.* 1993;2:11-4.
36. Fosse S, Hartemann-Heurtier A, Jacqueminet S, Ha Van G, Grimaldi A, Fagot-Campagna A. Incidence and characteristics of lower limb amputations in people with diabetes. *Diabet Med.* 2009;26:391-6.
37. Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;51:230-41.
38. Setacci C. *Critical Limb Ischemia. New developments and perspectives.* Turin: Edizioni Minerva Medica; 2010.
39. 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;81:33-7.
40. Bloor K. Natural History of Arteriosclerosis of the Lower Extremities: Hunterian Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 22nd April 1960. *Ann R Coll Surg Engl.* 1961;28:36-52.
41. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication Incidence in the Framingham Study. *Circulation.* 1970;41:875-83.
42. Norgren L, Alwmark A, Angqvist KA, Hedberg B, Bergqvist D, Takolander R et al. A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischaemic ulcers of the lower limb. A Scandinavian-Polish placebo controlled, randomized multicenter study. *Eur J Vasc Surg.* 1990;4:463-7.
43. Lowe GD, Dunlop DJ, Lawson DH, Pollock JG, Watt JK, Forbes CD et al. Double-blind controlled clinical trial of ancrod for ischemic rest pain of the leg. *Angiology.* 1982;33:46-50.

44. Belch JJ, McKay A, McArdle B, Leiberman P, Pollock JG, Lowe GD et al. Epoprostenol (prostacyclin) and severe arterial disease. A double-blind trial. *Lancet*. 1983;1:315-7.
45. Valentine RJ, Grayburn PA, Eichhorn EJ, Myers SI, Clagett GP. Coronary artery disease is highly prevalent among patients with premature peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1994;19:668-74.
46. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*. 1996;348:1329-39.
47. Vecht RJ, Nicolaides AN, Brandao E, Daskalakis G, Groshar G, James J et al. Resting and treadmill electrocardiographic findings in patients with intermittent claudication. *Int Angio*. 1982;1:119-121.
48. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg*. 1984;199:223-233.
49. Klop RB, Eikelboom BC, Taks AC. Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur J Vasc Surg*. 1991;5:41-5.
50. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 1996;23:645-9.
51. Cheng SW, Wu LL, Ting AC, Lau H, Wong J. Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis. *Cardiovasc Surg*. 1999;7:303-9.
52. Long TH, Criqui MH, Vasilevskis EE, Denenberg JO, Klauber MR, Fronck A. The correlation between the severity of peripheral arterial disease and carotid occlusive disease. *Vasc Med*. 1999;4:135-42.
53. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6.
54. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000;31:S1-S296.

55. Wolfe JN. Defining the outcome of critical ischaemia: a one year prospective study. *Br J Surg.* 1986;73:321.
56. The I.C.A.I. Group (gruppo di studio dell'ischemia cronica degli arti inferiori). Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1997;14:91-95.
57. Johnston KW, Taraschuk I. Validation of the role of pulsatility index in quantitation of the severity of peripheral arterial occlusive disease. *Am J Surg.* 1976;131:295-7.
58. Chung SN, Han SH, Lim SH, Hong YS, Won JH, Bae JI, Jo J. Factors affecting the validity of ankle-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease. *Angiology.* 2010;61:392-6.
59. Romanos MT, Raspovic A, Perrin BM. The reliability of toe systolic pressure and the toe brachial index in patients with diabetes. *J Foot Ankle Res.* 2010;3:31.
60. Khaodhiar L, Dinh T, Schomacker K. The use of medical hyperspectral technology to evaluate microcirculatory changes in diabetic foot ulcers and to predict clinical outcomes. *Diabetes Care.* 2007;30:903-10.
61. Yamada T, Ohta T, Ishibashi H, Sugimoto I, Iwata H, Takahashi M, et al. Clinical reliability and utility of skin perfusion pressure measurement in ischemic limbs - comparison with other noninvasive diagnostic methods. *J Vasc Surg.* 2008;47:318.
62. Abou-Zamzam Jr AM, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, et al. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:458-63.
63. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ.* 2007;334:1257
64. Lowery AJ, Hynes N, Manning BJ, Mahendran M, Tawfik S, Sultan S. A prospective feasibility study of duplex ultrasound arterial mapping, digital-subtraction angiography, and magnetic resonance angiography in management of critical lower limb ischemia by endovascular revascularization. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:443-51.

65. Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, Gade P, Hingorani A. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. *Ann Vasc Surg* .1999;13:1-10.
66. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJ. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:415-24.
67. Josephs SC, Rowley HA, Rubin GD. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: vascular magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Circulation*. 2008;118:2837-44.
68. Koelemay MJ, Lijmer JG, Stoker J, Legemate DA, Bossuyt PM. Magnetic resonance angiography for the evaluation of lower extremity arterial disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:1338-45.
69. Hartnell G. MR angiography compared with digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:1188-9.
70. Lee VS, Martin DJ, Krinsky GA, Rofsky NM. Gadolinium-enhanced MR angiography: artifacts and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175:197-205.
71. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-9.
72. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology*. 1992;182:243-6.
73. Conte MS. Understanding objective performance goals for critical limb ischemia trials. *Semin Vasc Surg*. 2010;23:129-37.
74. Abou-Zamzam AM Jr, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD et al. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2007;21:458-63.
75. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 1997;2:243-51.

76. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Buller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005;42:67-74.
77. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000146.
78. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J.* 2003;24:946-55.
79. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006103.
80. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1991;151:1769-76.
81. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
82. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
83. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S33-50.
84. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al; National Heart, Lung and Blood Institute; American college of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004;110:227-39.
85. Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW, Nessim SA, Sanmarco SE, Selzer RH et al. Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation.* 1991;83:438-47.

86. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
87. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996; 348:1329-39.
88. Layfield DJ, Lemberger RJ, Hopkinson BR, Makin GS. Epidural morphine for ischemic rest pain. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282:697-8.
89. Blanes JI, Clará A, Lozano F, Alcalá D, Doiz E, Merino R et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de las infecciones en el pie del diabético. *Angiología*. 2012;64:31-59.
90. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG et al. Executive summary: 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1679-84.
91. Becker GJ, Katzen BT, Dake MD. Noncoronary angioplasty. *Radiology*. 1989;170:921-40.
92. Murphy TP, Ariaratnam NS, Carney WI Jr, Marcaccio EJ, Slaiby JM, Soares GM, et al. Aortoiliac insufficiency: long-term experience with stent placement for treatment. *Radiology*. 2004;231:243-9.
93. Timaran CH, Stevens SL, Freeman MB, Goldman MH. External iliac and common iliac artery angioplasty and stenting in men and women. *J Vasc Surg*. 2001;34:440-6.
94. Bosch JL, Hunink MG. Meta-analysis of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stent placement for aortoiliac occlusive disease. *Radiology*. 1997;204:87-96.
95. Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. Randomised comparison of primary stent placement versus primary angioplasty followed by selective stent placement in patients with iliac-artery occlusive disease. Dutch Iliac Stent Trial study Group. *Lancet*. 1998;351:1153-9.
96. Klein WM, van der Graaf Y, Seegers J, Moll FL, Mali WP. Long-term cardiovascular morbidity, mortality, and reintervention after endovascular

treatment in patients with iliac artery disease: The Dutch Iliac Stent Trial Study. *Radiology*. 2004;232:491-8.

97. de Vries S, Hunink M. Results of aortic bifurcation grafts for aortoiliac occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 1997;26:558-69.

98. Nevelsteen A, Wouters L, Suy R. Long-term patency of the aortofemoral Dacron graft: a graft limb related study over a 25-years period. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1991;32:174-180.

99. van der Vliet JA, Scharn DM, de Waard JW, Roumen RM, van Roye SF, Buskens FG. Unilateral vascular reconstruction for iliac obstructive disease. *J Vasc Surg*. 1994;19:610-614.

100. Ricco JB. Unilateral iliac artery occlusive disease: a randomized multicenter trial examining direct revascularization versus crossover bypass. *Ann Vasc Surg*. 1992;6:209-219.

101. Perler BA, Williams GM. Does donor iliac artery percutaneous transluminal angioplasty or stent placement influence the results of femorofemoral bypass? Analysis of 70 consecutive cases with long term follow-up. *J Vasc Surg*. 1996;24:363-370.

102. Harrington MB, Harrington EB, Haimov M, Schanzer H, Jacobson JH. Axillofemoral bypass: compromised bypass for compromised patients. *J Vasc Surg*. 1994;20:195-201.

103. Passman MA, Taylor LM, Moneta GL, Edwards JM, Yeager RA, Mc Connel DB et al. Comparison of axillofemoral and aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*. 1996;23:263-271.

104. Schneider JR, Besso SR, Walsh DB, Zwolak RM, Cronenwett JL. Femorofemoral versus aortobifemoral bypass: outcome and hemodynamic results. *J Vasc Surg*. 1994;19:43-57.

105. Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology*. 2001;221:137-45.

106. Met R, Van Lienden KP, Koelemay MJ, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA. Subintimal angioplasty for peripheral arterial occlusive disease: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:687-97.

107. Twine CP, Coulston J, Shandall A, McLain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD006767.
108. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF et al; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1925-34.
109. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-210.
110. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I et al; BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *J Vasc Surg.* 2010;51 Suppl 5:18S-31S.
111. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, Ducic I, Thomassen M, Sidawy AN. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter?. *Ann Vasc Surg.* 2009;23:367-73.
112. Rana MA, Gloviczki P. Endovascular interventions for infrapopliteal arterial disease: an update. *Semin Vasc Surg.* 2012;25:29-34.
113. Schamp KB, Meerwaldt R, Reijnen MM, Geelkerken RH, Zeebregts CJ. The ongoing battle between infrapopliteal angioplasty and bypass surgery for critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2012;26:1145-53.
114. Shah DM, Darling RC 3rd, Chang BB, Kaufman JL, Fitzgerald KM, Leather RP. Is long vein bypass from groin to ankle a durable procedure? An analysis of a ten-year experience. *J Vasc Surg.* 1992;15:402-7.
115. Albers M, Romiti M, Brochado-Neto FC, Pereira CA. Meta-analysis of alternate autologous vein bypass grafts to infrapopliteal arteries. *J Vasc Surg.* 2005;42:449-55.
116. Twine CP, McLain AD. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD001487.

117. Jackson MR, Belott TP, Dickason T, Kaiser WJ, Modrall JG, Valentine RJ. The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J Vasc Surg.* 2000;32:498-504.
118. Tovar-Pardo AE, Bernhard VM. Where the profunda femoris artery fits in the spectrum of lower limb revascularization. *Semin Vasc Surg.* 1995;8:225-235.
119. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD006544.
120. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013:CD004001.
121. Smith FB, Bradbury A, Fowkes G. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD002070.
122. Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. The European Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1995;9:426-36.
123. Efficacy and clinical tolerance of parenteral pentoxifylline in the treatment of critical lower limb ischemia. A placebo controlled multicenter study. Norwegian Pentoxifylline Multicenter Trial Group. *Int Angiol.* 1996;15:75-80.
124. Moazzami K, Majdzadeh R, Nedjat S. Local intramuscular transplantation of autologous mononuclear cells for critical lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011:CD008347.
125. Simons JP, Goodney PP, Nolan BW, Cronenwett JL, Messina LM, Schanzer A; Vascular Study Group of Northern New England. Failure to achieve clinical improvement despite graft patency in patients undergoing infrainguinal lower extremity bypass for critical limb ischaemia. *J Vasc Surg.* 2010;51:1419-24.
126. Stirnemann P, Walpoth B, Würsten HU, Graber P, Parli R, Althaus U. Influence of failed arterial reconstruction on the outcome of major limb amputation. *Surgery.* 1992;111:363-8.
127. Poredos P, Rakovec S, Guzic-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO₂ measurement. *Vasa.* 2005;34:108-12.

128. Cutson TM, Bongiorni DR. Rehabilitation of the older lower limb amputee: a brief review. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1388-93.
129. Lim RC Jr, Blaisdell FW, Hall AD, Moore WS, Thomas AN. Below-knee amputation for ischemic gangrene. *Surg Gynecol Obstet.* 1967;125:493-501.
130. Sarin S, Shami S, Shields DA, Scurr JH, Smith PD. Selection of amputation level: a review. *Eur J Vasc Surg.* 1991;5:611-20.
131. Biancari F, Salenius JP, 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 Finnavasc registry study. *World J Surg.* 2007;31:217-25.
132. 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;48:1464-71.
133. Meltzer A, Graham A, Connolly PH, Meltzer E, Karkowski 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;87:1186-95.
134. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I et al; BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg.* 2010;51 Suppl 5:52S-68S.
135. Kechagias A, Perälä J, Ylönen K, Mahar MA, Biancari F. Validation of the Finnavasc score in infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty for critical lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2008;22:547-51.
136. Arvela E, Söderström M, Korhonen M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M et al. Finnavasc score and modified Prevent III score predict long-term outcome after infrainguinal surgical and endovascular revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;52:1218-25.
137. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, Eslami M, Cronenwett J, Messina L et al; Vascular Study Group of Northern New England. Validation of the PIII CLI risk score for the prediction of amputation-free survival in patients undergoing infrainguinal autogenous vein bypass for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2009;50:769-75.

-
138. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I et al; BASIL trials Participants. 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 Suppl 5:5S-17S.
139. Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, Crate G, Holt PJ, Thompson MM et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the Finnvasc and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg.* 2013;57:1-7.
140. Tong BC, Harpole DH Jr. Audit, quality control, and performance in thoracic surgery: a North American perspective. *Thorac Surg Clin.* 2007;17:379-86.
141. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2012;107:695-9.
142. Buyukkaya E, Karakas MF, Karakas E, Akçay AB, Kurt M, Tanboga IH, et al. Correlation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20:159-63.
143. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* 2012;34:155-9.
144. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: A promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:491-7.
145. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol.* 2005;15:266-71.
146. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox KAA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;105:2166-71.
147. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to

lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. Arch Med Res. 2010;41:618–22.

148. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 2010;106:470–6.

149. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E-K, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;102:653–7.

150. Shen X-H, Chen Q, Shi Y, Li H-W. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. Chin Med J. 2010;123:3438-43.

151. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2011;107:849-56.

152. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2008;101:747–52.

153. Ates AH, Canpolat U, Yorgun H, Kaya EB, Sunman H, Demiri E, et al. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. Cardiol J. 2011;18:371-7.

154. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. Atherosclerosis. 2012;225:456-60.

155. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Am J Cardiol. 2012;110:621-7.

156. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, et al. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Bare-Metal Stent Restenosis. *Am J Cardiol.* 2012;110:1405-10.
157. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395:27-31.
158. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006; 97:993-6.
159. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154:995-1002.
160. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2010;105:186-91.
161. Chatterjee S, Chandra P, Guha G, Kalra V, Chakraborty A, Frankel R. Pre-procedural Elevated White Blood Cell Count and Neutrophil-Lymphocyte (N/L) Ratio are Predictors of Ventricular Arrhythmias During Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2011;11:58-60.
162. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107:433-8.
163. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul S, Erdoğan E, Tasal A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2013;324:49-52.
164. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg.* 2011;45:227-31.

165. Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;52:632-6.
166. Baril DT, Goodney PP, Robinson WP, Nolan BW, Stone DH, Li Y et al; Vascular Study Group of New England. Prior contralateral amputation predicts worse outcomes for lower extremity bypasses performed in the intact limb. *J Vasc Surg.* 2012;56:353-60.
167. Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, Turkiewicz A, Wiréhn AB, Atroshi I. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations. *Diabetes Care.* 2009;32:275-80.
168. Albers M, Romiti M, Bragança Pereira CA, Fonseca RL, da Silva Júnior M. A meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;22:294-300.
169. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58:353-62.
170. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis.* 2000;35 Suppl 1:S117-31.
171. Sanchez LA, Goldsmith J, Rivers SP, Panetta TF, Wengerter KR, Veith FJ. Limb salvage surgery in end stage renal disease: is it worthwhile? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1992;33:344-8.
172. Albers M, Romiti M, De Luccia N, Brochado-Neto FC, Nishimoto I, Pereira CA. An updated meta-analysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg.* 2007;45:536-42.
173. Lantis JC 2nd, Conte MS, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. Infrainguinal bypass grafting in patients with end-stage renal disease: improving outcomes? *J Vasc Surg.* 2001;33:1171-8.
174. Isiklar MH, Kulbaski M, MacDonald MJ, Lumsden AB. Infrainguinal bypass in end-stage renal disease: when is it justified? *Semin Vasc Surg.* 1997;10:42-8.

175. Nasr MK, McCarthy RJ, Budd JS, Horrocks M. Infrainguinal bypass graft patency and limb salvage rates in critical limb ischemia: influence of the mode of presentation. *Ann Vasc Surg.* 2003;17:192-7.
176. Mätzke S, Biancari F, Ihlberg L, Albäck A, Kantonen I, Railo M et al. Increased preoperative c-reactive protein level as a prognostic factor for postoperative amputation after femoropopliteal bypass surgery for CLI. *Ann Chir Gynaecol.* 2001;90:19-22.
177. Kechagias A, Ylönen K, Kechagias G, Juvonen T, Biancari F. Limits of infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia in high-risk patients (Finnvasc score 3-4). *Ann Vasc Surg.* 2012;26:213-8.
178. Mehta RH, Honeycutt E, Shaw LK, Sketch MH Jr. Clinical characteristics associated with poor long-term survival among patients with diabetes mellitus undergoing saphenous vein graft interventions. *Am Heart J.* 2008;156:728-35.
179. DeRubertis BG, Pierce M, Ryer EJ, Trocciola S, Kent KC, Faries PL. Reduced primary patency rate in diabetic patients after percutaneous intervention results from more frequent presentation with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2008;47:101-8.
180. Biancari F, Arvela E, Korhonen M, Söderström M, Halmesmäki K, Albäck A et al. End-stage renal disease and critical limb ischemia: a deadly combination? *Scand J Surg.* 2012;101:138-43.
181. Villemur B, Payraud E, Seetha V, De Angelis MP, Magne JL, Perennou D et al. [Arterial bypass iterative thrombosis and cancer: Three cases.]. *J Mal Vasc.* 2014;39:14-7.
182. Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1286-95.
183. Amer MH. Cancer-associated thrombosis: clinical presentation and survival. *Cancer Manag Res.* 2013;26:165-78.
184. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2007;116:471-9.
185. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*;378:1396-407.

186. Wu WC, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2007;297:2481-8.
187. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg*. 2013;258:1096-102.
188. Nam JH, Gahtan V, Roberts AB, Kerstein MD. Influence of incisional complications on infrainguinal vein bypass graft outcome. *Ann Vasc Surg*. 1999;13:77-83.
189. Singh N, Sidawy AN, DeZee KJ, Neville RF, Akbari C, Henderson W. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg*. 2008;47:556-61.
190. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE et al; Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208.
191. McLafferty RB, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Ability of ankle-brachial index to detect lower-extremity atherosclerotic disease progression. *Arch Surg*. 1997;132:836-40.
192. Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Setacci C, Ricco JB, de Donato G et al. Chapter II: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42 Suppl 2:S13-32.
193. McAlister FA, Khan NA, Straus SE, Papaioakim M, Fisher BW, Majumdar SR et al. Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:741-4.
194. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006;144:581-95.
195. van Lier F, van der Geest PJ, Hoeks SE, van Gestel YR, Hol JW, Sin DD et al. Epidural analgesia is associated with improved health outcomes of surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology*. 2011;115:315-21.

196. Feringa HH, Bax JJ, Hoeks S, van Waning VH, Elhendy A, Karagiannis S et al. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:2482-9.
197. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg.* 2005;42:456-64.
198. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G et al; Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of European Society of Cardiology (ESC); European Society of Anaesthesiology (ESA). Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:92-137.
199. Dick P, Barth B, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Schlager O et al. Complications after peripheral vascular interventions in octogenarians. *J Endovasc Ther.* 2008;15:383-9.
200. Brosi P, Dick F, Do DD, Schmidli J, Baumgartner I, Diehm N. Revascularization for chronic critical lower limb ischemia in octogenarians is worthwhile. *J Vasc Surg.* 2007;46:1198-207.
201. McCready RA, Vincent AE, Schwartz RW, Hyde GL, Mattingly SS, Griffen WO. Atherosclerosis in the young: a virulent disease . *Surgery.* 1984;96:863–869.
202. Chaar CI, Makaroun MS, Marone LK, Rhee RY, Al-Khoury G, Cho JS et al. Impact of endovascular options on lower extremity revascularization in young patients. *J Vasc Surg.* 2012;56:703-13.
203. Saltzberg SS, Pomposelli FB , Belfield AK , Sheahan MG , Campbell DR , Skillman JJ , et al. Outcome of lower-extremity revascularization in patients younger than 40 years in a predominantly diabetic population . *J Vasc Surg .* 2003;38:1056–1059.
204. Crawford RS, Cambria RP, Abularrage CJ, Conrad MF, Lancaster RT, Watkins MT et al. Preoperative functional status predicts perioperative outcomes after infrainguinal bypass surgery. *J Vasc Surg.* 2010;51:351-8.

205. Flu HC, Lardenoye JH, Veen EJ, Van Berge Henegouwen DP, Hamming JF. Functional status as a prognostic factor for primary revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2010;51:360-71.
206. Yamamoto K, Kitaoka T, Matsumoto H, Deguchi J, Sato O. Preoperative Non-ambulatory Status Predicts Poor Outcome after Below Knee Bypass Surgery. *Ann Vasc Dis.* 2011;4:204-8.
207. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg.* 2005;42:67-74.
208. Hobbs SD, Wilmink AB, Adam DJ, Bradbury AW. Assessment of smoking status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2005;41:451-6.
209. Patel VI, Hamdan AD, Schermerhorn ML, Hile C, Dahlberg S, Campbell DR et al. Lower extremity arterial revascularization in obese patients. *J Vasc Surg.* 2007;46:738-42.
210. Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Winkel TA, Bax JJ et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest.* 2008;134:925-30.
211. Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108, 927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2007;153:74-81.
212. Bollinger A, Breddin K, Hess H, Heystraten FM, Kollath J, Konttila A et al. Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images. *Atherosclerosis.* 1981;38:339-46.