



Universidad de Valladolid

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

TESIS DOCTORAL:

**EL IMPACTO DEL ESTADO NUTRICIONAL E
INFLAMATORIO EN LOS PACIENTES CON ISQUEMIA
CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES**

Presentada por ELENA GARCÍA RIVERA para
optar al grado de
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dr. ENRIQUE M. SAN NORBERTO GARCÍA

Prof. Dr. CARLOS VAQUERO PUERTA

ÍNDICE

ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 <i>RESEÑA HISTÓRICA</i>	12
1.2 <i>DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES.....</i>	14
1.3 <i>ATEROSCLEROSIS: FORMACIÓN Y ROTURA DE LA PLACA DE ATEROMA.....</i>	15
Lugares predilectos para la formación de la placa de ateroma.....	16
Inicio de la formación: inflamación mediada por lipoproteínas.....	16
Progresión de la placa: la formación de núcleos necróticos.....	18
Angiogénesis de la placa y formación de hemorragia intraplaca	19
Fibrosis y calcificación de la placa de ateroma	20
Ruptura, erosión y trombosis de la placa de ateroma	21
Cicatrización de la placa de ateroma.....	24
Vulnerabilidad de la placa de ateroma.....	24
1.4 <i>EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA.....</i>	24
Neutrófilos.....	25
Linfocitos T	25
Linfocitos B	26
Biomarcadores inflamatorios.....	26
Reducción de la inflamación como estrategia terapéutica	29
1.5 <i>FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.....</i>	30
FRCV no modificables.....	30
Factores de riesgo modificables.....	32
1.6 <i>ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES.....</i>	38
Clasificación clínica.....	39
Diagnóstico.....	42
Tratamiento.....	48
1.7 <i>ISQUEMIA CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES.....</i>	49

1.8	<i>ESTADO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA</i>	
	52	
	Valoración del estado nutricional	53
	Exploración física y antropometría	54
	Escalas y biomarcadores para la medición del estado nutricional.....	57
2.	HIPÓTESIS.....	62
3.	OBJETIVOS	65
3.1	<i>OBJETIVO PRIMARIO.....</i>	66
3.2	<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</i>	66
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	68
4.1	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO.....</i>	69
4.2	<i>SELECCIÓN DE PACIENTES</i>	69
	Seguimiento de los pacientes en el período del estudio	70
4.3	<i>TAMAÑO MUESTRAL</i>	71
4.4	<i>VARIABLES A ESTUDIO</i>	71
	Variables demográficas y clínicas	71
	Estudio biológico	72
	Tratamiento quirúrgico.....	76
	Marcadores nutricionales e inflamatorios	76
	Variables principales.....	78
4.5	<i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	78
	Generalidades y programa informático	78
	Análisis descriptivo.....	79
	Contraste de hipótesis	79
	Puntos de corte mediante curvas COR (característica operativa del receptor).....	79
	Análisis de supervivencia y tiempo libre amputación.....	80
	Regresión logística binaria: análisis univariante y multivariante	80
	Asociación entre variables cuantitativas: Correlaciones de Pearson y de Spearman	81
4.6	<i>ASPECTOS ÉTICOS</i>	82

5. RESULTADOS	83
5.1 <i>CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE.....</i>	84
Características demográficas	84
Características clínicas	85
Terapia de revascularización empleada.....	87
Tiempo de estancia hospitalaria y tiempo de seguimiento.....	89
Parámetros analíticos	90
Marcadores inflamatorios y nutricionales	93
5.2 <i>ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO.....</i>	95
Mortalidad a corto plazo (6 meses).....	95
Mortalidad a medio plazo (12 meses).....	109
5.3 <i>ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO.....</i>	120
Amputaciones mayores a corto plazo (6 meses).....	120
Amputaciones mayores a medio plazo (12 meses).....	130
5.4 <i>EL IMPACTO DE LAS REINTERVENCIONES Y SU RELACIÓN CON LOS MARCADORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS.....</i>	142
Características basales de los pacientes reintervenidos en los primeros seis y doce meses	142
Tiempo libre de reintervención en el primer año de seguimiento	146
5.5 <i>LA RELACIÓN DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.....</i>	149
Fortaleza de asociación entre estancia hospitalaria y los marcadores pronósticos nutricionales e inflamatorios	151
6. DISCUSIÓN	155
6.1 <i>IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN Y DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES EN LA MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO.....</i>	156
La importancia de la elección del índice CONUT y PNI sobre otros marcadores nutricionales pronósticos.....	166

La importancia del cribado nutricional preoperatorio en pacientes hospitalizados por isquemia crítica de extremidades inferiores	170
6.2 <i>IMPACTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO</i>	171
6.3 <i>IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN Y DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES EN LAS AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO</i>	176
6.4 <i>IMPACTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LAS AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO</i>	184
6.5 <i>LA RELACIÓN DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA</i>	193
7. CONCLUSIONES	198
BIBLIOGRAFÍA	201
ANEXO	224
1. <i>VALORES ANALÍTICOS DE REFERENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</i>	225

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	Asociación Americana del Corazón (<i>American Heart Association</i>)
AngioRM	Angiorresonancia magnética
AngioTC	Angiotomografía computerizada
AUC	Área bajo la curva (<i>Area under curve</i>)
CI	Cardiopatía isquémica
CK	Creatin Kinasa
CO ₂	Dióxido de carbono
CONUT	Índice de Control Nutricional (<i>Controlling Nutritional Status</i>)
COR	Característica Operativa del Receptor
dL	Decilitro
DLP	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
EEUU	Estados Unidos
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>)
ESVS	Sociedad Europea de Cirugía Vascular (<i>European Society for Vascular Surgery</i>)
FRCV	Factor Riesgo Cardiovascular
g	Gramos
GNRI	Índice de Riesgo Nutricional Geriátrico (<i>Geriatric Nutritional Risk Index</i>)

GPS	Puntuación Pronóstica de Glasgow (<i>Glasgow Prognostic Score</i>)
HDL	Lipoproteína de alta densidad (<i>High Density Lipoprotein</i>)
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de confianza
IFN	Interferón
IL	Interleucina
IMC	Índice de Masa Corporal
INA	Evaluación Nutricional Instantánea (<i>Instant Nutritional Assessment</i>)
ITB	Índice Tobillo Brazo
L	Litro
LDL	Lipoproteína de baja densidad (<i>Low Density Lipoprotein</i>)
LMR	Ratio Linfocito/Monocito
mg	Miligramo
μL	Microlitro
mmHg	Milímetros de mercurio
MMII	Miembros Inferiores
mmol	Milimoles
MMPs	Metaloproteinasas
NHLBI	Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>)
NLR	Ratio Neutrófilo/Linfocito
NO	Óxido Nítrico
NRI	Índice de Riesgo Nutricional
OMS	Organización Mundial Salud
OR	Odds ratio

PAS	Presión Arterial Sistólica
PCR	Proteína C Reactiva
PINI	Índice Pronóstico Inflamatorio y Nutricional
PLR	Ratio Plaqueta/Linfocito
PNI	Índice Pronóstico Nutricional (<i>Prognostic Nutritional Index</i>)
SD	Desviación estándar de la media
STROBE	<i>The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology</i>
TcPO2	Presión transcutánea de oxígeno
TEA	Tromboendarterectomía
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
T-regs	Linfocitos T reguladores
VSG	Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

1.1 RESEÑA HISTÓRICA

Los estudios epidemiológicos sobre las enfermedades cardiovasculares comenzaron a realizarse a partir de la Segunda Guerra Mundial, comenzando en Estados Unidos (EEUU) y extendiéndose posteriormente por Europa (1). En la década de 1940 las enfermedades cardiovasculares se convirtieron en la primera causa de muerte en EEUU, siendo responsable del 50% de la mortalidad total (2). Debido a este hecho, en el año 1947 se promulgó la “Ley Nacional del Corazón” (*National Heart Act*), en la que se destinaron fondos para la creación de un estudio epidemiológico a 20 años sobre enfermedades cardiovasculares y se formó el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI) (3).

En 1948 se inició el estudio Framingham, que se trataba del mayor estudio de cohortes realizado hasta el momento de este tipo, teniendo como objetivo la identificación de factores de riesgo individuales relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Como resultado, en el año 1967, se publicaron como factores de riesgo la edad, el colesterol total, el peso, cifras de hemoglobina, tabaquismo, anormalidades electrocardiográficas y la presión arterial sistólica (4). Posteriormente, en el año 1976 se describieron perfiles de riesgo que permitían calcular el riesgo individual de padecer un evento cardiovascular. Estos perfiles incluían la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, la claudicación intermitente y la insuficiencia cardíaca (5).

Así mismo, a principios del siglo XX se comenzó a establecer la relación entre factores de riesgo metabólicos y la enfermedad cardiovascular. En 1908, Alexander Ingotowski, estudió por primera vez la influencia de la nutrición en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares demostrando que la ingesta elevada de colesterol provocaba el desarrollo de aterosclerosis en conejos (6). Posteriormente se publicaron más estudios confirmando el hecho de que una dieta enriquecida en grasas influía en la

patogénesis de la aterosclerosis, formulándose en el año 1957 por Ancel Keys la hipótesis de que una dieta grasa influía no solo en la formación de la placa de ateroma sino también en el desarrollo de trombosis (7). En consecuencia, en este mismo año la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicó las primeras recomendaciones dietéticas convirtiéndose la disminución del contenido graso de la alimentación en un pilar fundamental para el desarrollo de actividades preventivas (8).

En 1977 se observó la relación positiva entre colesterol-LDL con la incidencia de enfermedad coronaria, así como la relación inversa con los niveles de colesterol-HDL (9). En función de estos hallazgos, en el año 1988 se estableció como factor predictor de enfermedad coronaria el ratio colesterol total/HDL, siendo superior a los valores aislados de colesterol total o colesterol-LDL (10).

Igualmente, a mediados del siglo XX, se estableció la relación entre la presencia de diabetes mellitus (DM) y la enfermedad cardiovascular, observándose que la mortalidad debida a eventos cardiovasculares en pacientes con DM era tres veces mayor que los pacientes sin DM (11). Estrechamente relacionado a la DM y a los valores altos de colesterol se encuentra la obesidad. A finales del siglo XIX y principios del siglo XX se publicaron los primeros documentos que estudiaban la influencia de la obesidad, incrementándose la cantidad de estudios a lo largo del siglo XX debido a un aumento de prevalencia, sobre todo en países desarrollados (12).

A pesar del incremento de estudios epidemiológicos que establecieron los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, la mortalidad seguía siendo muy elevada. Por ello, a lo largo de los años se han desarrollado diferentes programas preventivos poblacionales e individuales que han permitido que la población tenga una mayor conciencia sobre estas enfermedades. De hecho, en Europa se produjo un aumento de la mortalidad debido a enfermedades cardiovasculares desde 1990 hasta 1994 decreciendo

en años posteriores, con una disminución más rápida a partir de 2003. A pesar de todo, en el año 2016 cerca de cuatro millones de muertes en Europa fueron debidas a eventos cardiovasculares (43% de la mortalidad total) (13).

1.2 DEFINICIÓN E IMPORTANCIA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares incluyen un grupo de enfermedades que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre estas enfermedades se encuentran: la enfermedad coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, la enfermedad arterial periférica (EAP), la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares. Son la principal causa de muerte en el mundo y producen alrededor de 17.9 millones de muertes cada año. Aproximadamente el 85% de las muertes debidas a enfermedades cardiovasculares son producidas por infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (ACV), produciendo un tercio de las muertes en pacientes menores de 70 años (14).

En España, a pesar de observarse un descenso en la mortalidad desde el inicio del siglo XXI, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de mortalidad, siendo responsables del 29% de la mortalidad total en el año 2017. Se trata de la principal causa de muerte en las mujeres (32% de las defunciones) y de la segunda causa en los varones, después del cáncer, con un 26% de la mortalidad total. Al igual que en el resto de países de la Unión Europea, la mayoría de las muertes son debidas a infartos de miocardio o ACV (15).

Gran parte de las enfermedades cardiovasculares son producidas por aterosclerosis con factores de riesgo en su mayoría modificables. Cuando existe la

sospecha de una enfermedad cardiovascular es preciso un abordaje multidisciplinar remarcando su prevención con modificación del estilo de vida, control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV), rehabilitación y tratamientos preventivos. También es importante realizar programas de cribado a la población de riesgo con el objetivo de disminuir la morbilidad. Finalmente, es fundamental tener en consideración que al tratarse de una enfermedad sistémica el paciente podría tener afectados varios territorios arteriales (16).

1.3 ATEROSCLEROSIS: FORMACIÓN Y ROTURA DE LA PLACA DE ATEROMA

La formación de la placa de ateroma es un proceso de años de evolución, que puede ser discontinuo, con períodos de inactividad alternados con otros de rápida progresión. La expresión clínica puede ser de manera crónica en forma de angina de pecho o claudicación intermitente, o puede ser aguda siendo su forma más grave y produciendo muerte súbita, infartos de miocardio o ACV. Por otra parte, habrá personas que a pesar de presentar ateromatosis no desarrollen nunca manifestaciones clínicas (17).

Existen múltiples teorías sobre la formación de la placa de ateroma que fueron cambiando a lo largo del tiempo en función de los nuevos descubrimientos sobre FRCV, entre las que se encuentran la teoría de los lípidos, la hipótesis monoclonal o la hipótesis de respuesta endotelial al daño.

La teoría del daño endotelial se basa en que es necesaria una lesión en el endotelio, producida fundamentalmente a lesiones mecánicas, agentes tóxicos o infecciosos o señales inflamatorias endógenas, para desencadenar el proceso de formación de la placa de ateroma. Sin embargo, las versiones más actuales de esta teoría defienden que un endotelio expuesto a altas concentraciones de colesterol-LDL provocan que zonas

susceptibles se activen sin necesidad de existir una lesión endotelial. De hecho, se ha observado que las placas de ateroma en desarrollo están sobre un endotelio intacto en la mayoría de las etapas, y únicamente las lesiones ulceradas son las que carecen focalmente de endotelio (18).

LUGARES PREDILECTOS PARA LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Los lugares más comunes para la formación de la placa de ateroma son aquellos situados cercanos a puntos de bifurcaciones y en las curvaturas internas. Por otra parte, los sectores más frecuentemente afectados son la aorta abdominal, las arterias coronarias, las arterias ilio-femorales y las bifurcaciones carotideas (18).

INICIO DE LA FORMACIÓN: INFLAMACIÓN MEDIADA POR LIPOPROTEÍNAS.

Elevadas concentraciones de colesterol-LDL provocan que éste pueda quedar acumulado en la íntima donde es modificado mediante oxidación y agregación. Este LDL modificado produce que las células musculares e intimaes expresen moléculas de adhesión y factores de crecimiento que interaccionan con los receptores de los monocitos estimulando así su migración y diferenciación a células dendríticas y macrófagos. Esta unión inicial del colesterol-LDL a la íntima es el inicio del engrosamiento adaptativo de la pared arterial no siendo patológico (18).

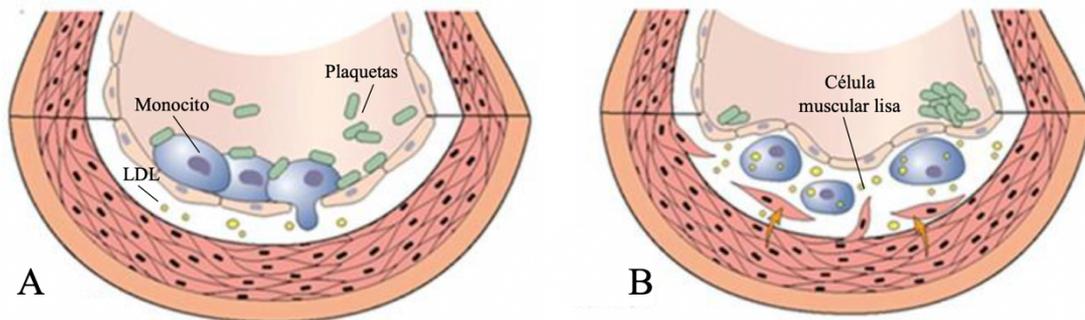


Figura 1: Migración de monocitos, células musculares y agregación plaquetaria.

Algunos de estos macrófagos y células dendríticas expresan el fenotipo M1 y secretan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o la interleucina 1 β , especies reactivas de oxígeno y enzimas que provocan un mayor atrapamiento y modificación de colesterol-LDL. Por otra parte, habrá otros que expresen el fenotipo M2 secretando factores que favorecen la resolución de la inflamación intentando resolver la lesión intimal (19).

Por otra parte, estas citoquinas proinflamatorias estimulan la migración de las células musculares lisas de la capa media a la íntima. Debido a la existencia también de factores de crecimiento locales, existe una activación y proliferación de las células musculares que producen más factores de crecimiento que favorecen aún más la proliferación celular. También se estimula la formación de matriz y colágeno en el espacio subendotelial lo que contribuye a formar la capa fibrosa de la futura placa de ateroma (18).

Los macrófagos y células dendríticas acumuladas sirven como depósitos de lípidos y convirtiéndose en células espumosas, que inicialmente se acumulan en la capa de proteoglicanos de la íntima, y cuando forman varias capas se hacen visibles y son denominados xantomas. Sin embargo, este tipo de lesión es reversible si desaparece el

estímulo que los formó, de hecho, los xantomas están presentes también en jóvenes y en niños (20).

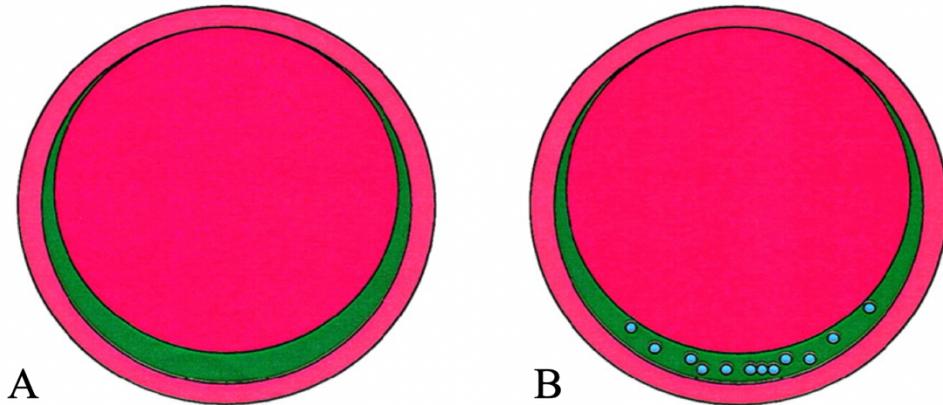


Figura 2. A: Engrosamiento intimal; B: Xantoma Inicial

PROGRESIÓN DE LA PLACA: LA FORMACIÓN DE NÚCLEOS NECRÓTICOS

Los xantomas que progresan se convierten en lesiones ateroscleróticas, sobre todo, aquellos que se encuentran en lugares predilectos. Estas lesiones se caracterizan por acúmulos de material acelular rico en lípidos localizados por debajo de las células espumosas produciéndose así un engrosamiento patológico de la íntima. Cuando los depósitos de lípidos aislados crecen forman un núcleo necrótico, favorecido también por la apoptosis y necrosis de las células espumosas, que altera de manera irreversible la íntima. La lesión producida por los núcleos necróticos se denomina fibroateroma.

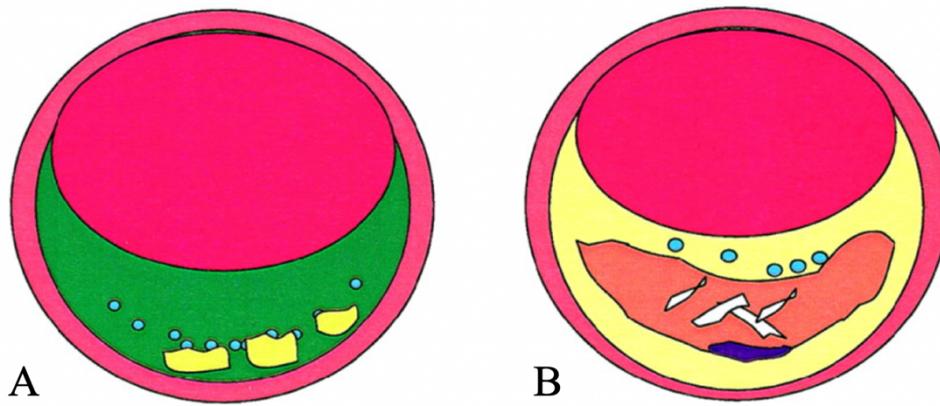


Figura 3. *A: Engrosamiento patológico de la íntima donde no hay necrosis ni restos celulares observándose lípidos en la profundidad de la lesión, así como macrófagos y linfocitos dispersos; B: Fibroateroma con núcleo necrótico que contiene ésteres de colesterol, colesterol libre, fosfolípidos y triglicéridos. La capa fibrosa la forman células musculares lisas en una matriz de proteoglicanos y colágeno junto con macrófagos y linfocitos.*

ANGIOGÉNESIS DE LA PLACA Y FORMACIÓN DE HEMORRAGIA INTRAPLACA

En la base de las lesiones arterioscleróticas se encuentran unos neovasos que provienen de los *vasa vasorum*, proporcionando una nueva vía de entrada para monocitos y otras células inflamatorias. Estos neovasos son muy frágiles y permeables permitiendo la extravasación de hematíes y proteínas provocando hemorragias intraplaca que expanden el núcleo necrótico y promueven aún más la inflamación (21). Finalmente, otra causa de hemorragia intraplaca sería debido a la ruptura de la placa fibrótica.

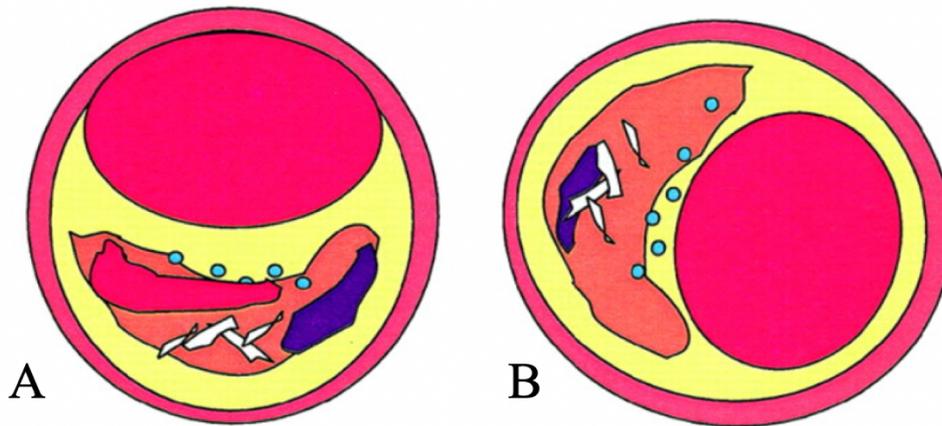


Figura 4. A: fibroateroma con hemorragia intraplaca en la que el núcleo necrótico contiene hematíes y fibrina. B: fibroateroma sin hemorragia intraplaca.

FIBROSIS Y CALCIFICACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Como se ha explicado anteriormente, las células musculares lisas activadas producen colágeno, elastina y proteoglicanos que son los que forman la capa fibrosa de la placa de ateroma que en ocasiones crece tanto que llega a ser el componente dominante de la placa. Por otra parte, cuando la placa fibrosa es grande puede servir de depósito para la fijación de calcio que pueden llegándose a formar grandes placas calcificadas. Así mismo, el núcleo necrótico puede llegar a calcificarse con el tiempo constituyendo el componente dominante de la placa (22).

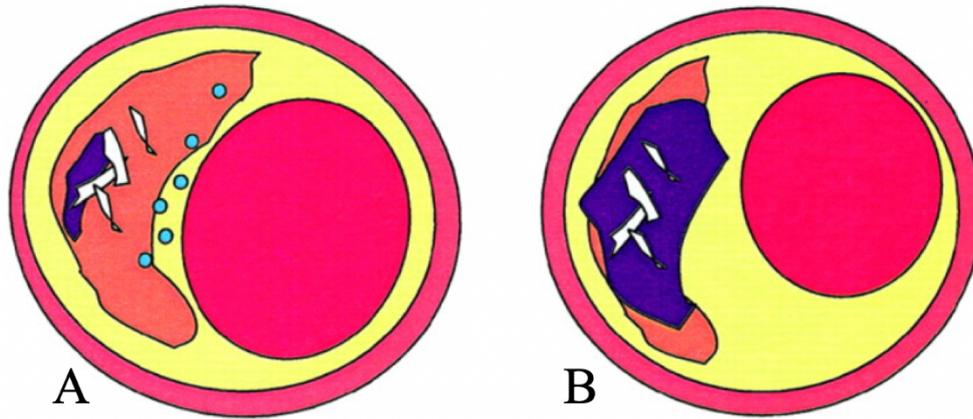


Figura 5. *A: fibroateroma sin calcificación. B: placa fibrocalcificada compuesta fundamentalmente por colágeno, células musculares e inflamatorias con un núcleo necrótico pequeño.*

RUPTURA, EROSIÓN Y TROMBOSIS DE LA PLACA DE ATEROMA

En ocasiones la placa de ateroma se rompe exponiendo el interior de la placa que es altamente trombogénico produciéndose trombosis de la luz que es la responsable de los eventos cardiovasculares agudos. Otras veces, los núcleos calcificados protruyen a la luz a través una ruptura de la capa fibrosa produciendo la trombosis de la luz. Finalmente, cuando no se identifica la ruptura de la placa se utiliza el término de erosión.

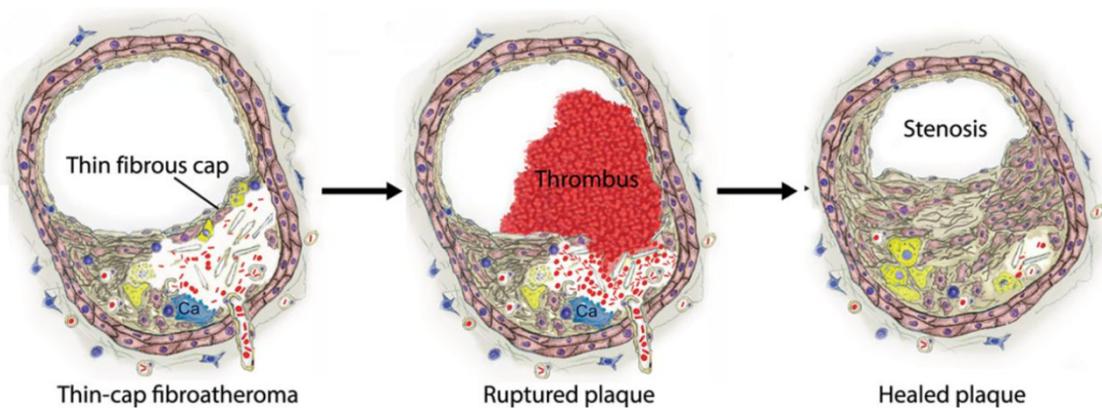


Figura 6: *Fibroateroma. Ruptura de la placa de ateroma. Erosión de la placa de ateroma.*

Ruptura de la placa de ateroma

La ruptura de la placa de ateroma se define como una disrupción de la capa fibrosa que permite el contacto del núcleo necrótico con el interior del vaso. Esto se produce por un adelgazamiento de la capa fibrosa en parte por la pérdida gradual de células musculares lisas y en parte por la presencia de macrófagos que segregan enzimas que degradan el colágeno. La ruptura puede ser espontánea pero en ocasiones puede ser debida a factores estresantes como la actividad física, estados de ansiedad, infecciones, cambios de temperatura o el consumo de cocaína (23).

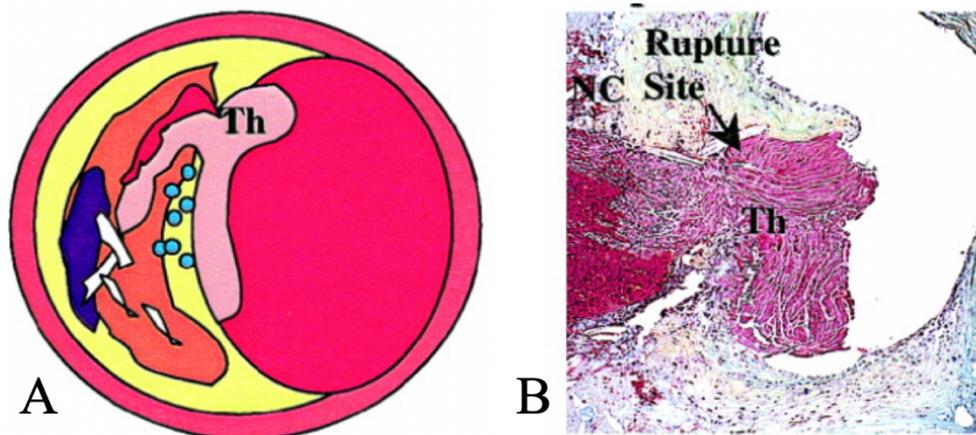


Figura 7. *A: Ruptura de la placa de ateroma con trombo intraluminal. B. Corte histológico de una ruptura de una placa de ateroma.*

Erosión de la placa de ateroma

Cuando no se identifica un defecto en la íntima en la zona trombosada se utiliza el concepto de erosión de la placa. No se conoce exactamente cómo se produce la trombosis de la luz sin producirse una ruptura de la íntima y se ha propuesto que uno de los mecanismos podría ser el vasoespasmo (24). Estas placas suelen estar escasamente

calcificadas, con una inflamación menor, ricas en proteoglicanos y células musculares lisas, siendo los núcleos necróticos infrecuentes. Son habituales en mujeres premenopáusicas, hombres menores de 50 años y en fumadores.

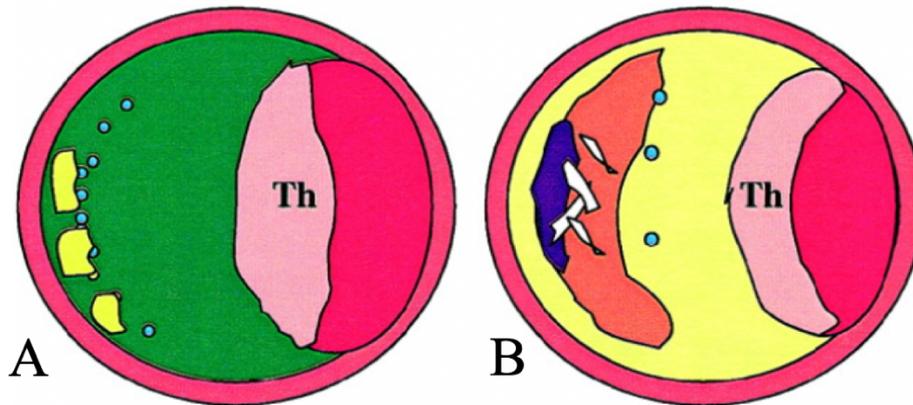


Figura 8. *A: Placa erosionada sin defecto intimal y rica en células musculares lisas y proteoglicanos. B: Placa erosionada con núcleo necrótico que no comunica con trombo intraluminal con escaso infiltrado inflamatorio.*

Trombosis intraluminal

Los tres factores que determinan la formación de trombo intraluminal se conocen como la triada de Virchow y consisten en alteraciones del flujo local; la exposición del material intraplaca altamente trombogénico; y la propensión sistémica a la formación de trombos, que puede ser debida a factores intrínsecos o extrínsecos como el tabaco. La magnitud de la formación del trombo es variable y no siempre se producen trombos oclusivos siendo la ruptura asintomática en muchas ocasiones. Por otra parte, el tiempo de formación también es variable, siendo la producción más lenta en las placas erosionadas que en las rupturas. Finalmente, cuando el trombo no es oclusivo y continúa existiendo flujo sanguíneo se pueden producirse embolizaciones a lechos arteriales más distales siendo más frecuente en las placas erosionadas que en las rupturas (25).

CICATRIZACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

En algunas placas se ha identificado histológicamente la presencia de puntos de rotura que han cicatrizado con incorporación del trombo y diversos tipos de colágeno. El número de roturas cicatrizadas se correlaciona con la gravedad de la estenosis ya que se produce un crecimiento de la placa formándose con el tiempo una estenosis crítica de la luz arterial (26).

VULNERABILIDAD DE LA PLACA DE ATEROMA

La placa vulnerable se define como la placa que presenta un elevado riesgo de trombosis, debido a ruptura o a erosiones. Las placas vulnerables son las que presentan un extenso núcleo necrótico, las que presentan neovascularización, las que contienen hemorragias intraplaca, inflamación adventicial y una capa fibrosa fina, con escasas células musculares lisas y con una alta densidad de macrófagos (27).

1.4 EL PAPEL DE LA INFLAMACIÓN EN LA FORMACIÓN DE LA PLACA DE ATEROMA

Como se ha descrito previamente, la inflamación tiene un papel muy importante en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. Al igual que los monocitos y macrófagos, el resto de células inflamatorias tienen una función relevante en el desarrollo de la placa de ateroma, incluso en la regulación de su formación.

NEUTRÓFILOS

Se ha observado que los neutrófilos, al igual que los monocitos, son unas de las células más importantes en el desarrollo de la placa de ateroma. Los neutrófilos son reclutados en las lesiones por citoquinas producidas por plaquetas activadas. Estos neutrófilos segregan proteínas granulares que favorecen la activación de los macrófagos y la formación de células espumosas en el interior de la placa de ateroma. También se ha observado que favorecen la ruptura y erosión de la placa (28).

LINFOCITOS T

Las citoquinas que promueven la migración y proliferación de los monocitos también están implicadas en el reclutamiento de los linfocitos T. La mayoría de los linfocitos T expresan los receptores CD3 y CD4 promoviendo la inflamación, además, los linfocitos T CD8 promueven la apoptosis celular favoreciendo la formación de la placa de ateroma.

En este proceso también se encuentran implicados los linfocitos *T-helper*, que se dividen en los subtipos Th1 y Th2. Los Th1 secretan citoquinas como el factor de necrosis tumoral, el interferón- γ (IFN γ) o la interleucina 2 (IL-2) promoviendo la inflamación y actuando sobre los macrófagos, acelerando así el proceso de desarrollo de la placa. Por otra parte, los Th2 segregan citoquinas que modulan la inflamación como IL-4, IL-5 e IL-10.

Otro subtipo de linfocitos T son los linfocitos T-reguladores (T-regs) que se dividen en T-regs naturales y T-regs inducidos. Los T-regs inducidos son de producción periférica y regulan la inflamación mediante la desactivación de las células dendríticas, ralentizando la formación de la placa de ateroma (29). Se ha observado que la cantidad

de linfocitos T-regs se encuentra disminuida en los pacientes con síndrome coronario agudo.

LINFOCITOS B

Los linfocitos B son los responsables de la inmunidad humoral mediante la secreción de anticuerpos. Existen subtipos de linfocitos B como los B1 y los B2. Los linfocitos B1 son capaces de segregar anticuerpos que reconocen LDL oxidados regulando así la formación de la placa de ateroma. Por otra parte, los linfocitos B2 segregan anticuerpos que, por el contrario, pueden promover la aterosclerosis (30).

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es sintetizada por las células endoteliales vasculares y los hepatocitos en respuesta al daño tisular producido por neoplasias, infecciones o inflamación. Su síntesis está regulada por la IL-6 y en menor medida por la IL-1 y el TNF- α . Una vez depositada en el endotelio vascular facilita la activación y migración de los leucocitos al interior de la íntima. Se une a las LDL oxidadas presentes en el interior de la íntima facilitando su fagocitosis por los macrófagos y favoreciendo la formación de células espumosas. También es capaz de incrementar la producción de metaloproteasas acelerando, de esta forma, la degradación de la capa fibrosa de la placa siendo más vulnerable a la ruptura. Finalmente, también presenta efecto protrombótico mediante la producción de factor tisular a través de macrófagos activados iniciándose de esta manera la cascada de la coagulación (31,32).

Los niveles plasmáticos de PCR son uno de los marcadores inflamatorios más utilizados en los análisis de sangre de los pacientes hospitalizados. Los valores elevados de PCR son predictores de eventos cardiovasculares, de hecho, este biomarcador se utiliza como medidor en la escala de riesgo cardiovascular. Por otra parte, también pueden ser de utilidad en la monitorización del tratamiento con estatinas ya que éstas disminuyen los valores de PCR (33). En cuanto a la EAP, se ha relacionado con su severidad y es un factor predictor independiente en el tratamiento endovascular en el sector infragenicular (34).

Interleucinas

La IL-6 es producida por diversos tipos celulares (monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, fibroblastos y células endoteliales, entre otras) y ha demostrado ser un biomarcador independiente predictor de riesgo cardiovascular. Esta interleucina favorece la inflamación tisular promoviendo la diferenciación de los linfocitos *T-helper* (35). La IL-6 ha demostrado ser un biomarcador más consistente que la PCR con un fuerte valor predictor de progresión de la EAP (36). Por otra parte, la elevación de IL-1 se correlaciona con la progresión de la placa de ateroma ya que induce la producción de otras citoquinas como la IL-6, sin embargo, su determinación en plasma es difícil y no es útil para la predicción de eventos cardiovasculares (37).

Metaloproteinasas (MMPs)

Las MMPs son responsables de la degradación del colágeno y de la migración de las células musculares lisas favoreciendo la formación de la placa de ateroma. Por ello, los valores plasmáticos de las MMPs podrían ser útiles en la estratificación del riesgo de

la EAP, sin embargo, no se ha alcanzado un consenso sobre cuáles son las MMPs más adecuadas para la evaluación del riesgo de EAP (36).

Ratio Neutrófilo/Linfocito (NLR)

El NLR se trata del ratio entre el número absoluto de neutrófilos y de linfocitos. Se trata de un biomarcador fácil de obtener en la práctica clínica diaria y refleja un predominio de células proinflamatorias sobre las células reguladoras de la inflamación. En pacientes con cardiopatía isquémica (CI) ha demostrado ser predictor de mortalidad por todas las causas a corto plazo.

En cuanto a la EAP, se ha descrito que se asocia a la gravedad de la enfermedad, encontrándose valores de NLR más elevados en los pacientes con isquemia crítica (38). Además, también es un marcador predictor de amputaciones mayores en los primeros 30 días en pacientes revascularizados por isquemia aguda y de fallo protésico en bypass infrainguinal (39). Finalmente, también ha demostrado ser un marcador predictor de mortalidad por todas las causas (40).

Ratio Linfocito/Monocito (LMR)

El LMR se trata del ratio entre el recuento total de linfocitos y monocitos y ambas células presentan un importante papel en el desarrollo y progresión de la placa de ateroma. Se ha observado que en los pacientes que presentan mayor número de linfocitos y por lo tanto niveles de LMR más elevados, presentan menores tasas de isquemia crítica. En modelos con ratones se ha observado que los linfocitos a través de la producción de IL-16 favorecen el crecimiento de circulación colateral, lo que podría explicar las menores tasas de isquemia en estos pacientes. Por otra parte, un incremento de monocitos está

relacionado con una mayor mortalidad cardiovascular ya que son los que se diferenciarán posteriormente en las células espumosas. Por todo ello, se ha observado que valores bajos de LMR se asocian a una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con EAP y un mayor riesgo de padecer isquemia crítica (41).

Ratio Plaquetas/Linfocitos (PLR)

Las plaquetas también desarrollan un papel importante en la EAP ya que interaccionan con las células endoteliales y los linfocitos promoviendo, mediante citoquinas, la trans migración y diferenciación de los monocitos. Por otra parte, un estado proinflamatorio activa la proliferación de megacariocitos produciendo una trombocitosis, que a largo plazo se traduce en un mayor riesgo de formación de trombo en placas que se han roto. Un elevado valor absoluto de plaquetas se ha relacionado con la presencia de aterosclerosis a múltiples niveles en pacientes con EAP (42). Además, un elevado RPL en pacientes con EAP se ha asociado a mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a largo plazo (43) y también se asocia con un mayor riesgo de padecer isquemia crítica (44).

REDUCCIÓN DE LA INFLAMACIÓN COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Tal y como se ha explicado anteriormente, la aterosclerosis es una enfermedad que consiste en una inflamación crónica de la pared arterial, por ello, se han estudiado diversas terapias antiinflamatorias para la prevención de la aterosclerosis. Sin embargo, no todos los agentes antiinflamatorios probados en los ensayos clínicos han demostrado ofrecer beneficios cardiovasculares siendo necesarios más estudios que demuestren el beneficio de estas nuevas terapias, aunque parece que los resultados más prometedores son los estudios que se basan en los fármacos que regulan la IL-1. También se ha

estudiado la utilidad de la vacunación con antígenos relevantes en la formación de la placa de ateroma, sin embargo, los estudios se encuentran en fases iniciales.

Es importante destacar el papel del tratamiento hipolipemiante en la regulación de la inflamación. Las estatinas inhiben la HMG-CoA reductasa que limita la producción de colesterol intracelular y además disminuyen la secreción de PCR, demostrando haber reducido la aparición de eventos cardiovasculares. También han demostrado disminuir las concentraciones de PCR plasmática, además de reducir los niveles de colesterol, el ácido bempedoico y el pema fibrato. La ezetimiba, por el contrario, no disminuye los niveles de PCR plasmática pero sí han demostrado disminuir los eventos cardiovasculares cuando se administran junto con estatinas (45).

1.5 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Los factores de riesgo cardiovascular se pueden dividir en dos grupos: los que se pueden modificar mediante cambios en el estilo de vida o tratamiento, y los que no se pueden modificar como la edad o el sexo.

FRCV NO MODIFICABLES

Edad y antecedentes familiares

La edad se trata de un factor de riesgo con elevado valor predictivo. Se ha descrito que los varones mayores de 55 años y las mujeres mayores de 60 presentan un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Por otra parte, también se ha observado que los pacientes de mayor edad presentan más FRCV modificables, sobre todo en los hombres (46). En cuanto a los antecedentes familiares, se considera factor de riesgo tener

un familiar de primer grado varón menor a 55 años y mujer menor a 65 que hayan padecido un evento cardiovascular (47).

Sexo

Se ha observado que el sexo masculino se ha asociado a un mayor riesgo de eventos coronarios, sin embargo, tras la menopausia el riesgo cardiovascular de las mujeres se acelera. Los estrógenos reducen el colesterol-LDL y aumentan el HDL, disminuyéndose estos niveles colesterol-HDL tras la menopausia (17). En cuanto a la enfermedad arterial periférica (EAP) la prevalencia es mayor en varones que en mujeres, sobre todo en población joven ya que en edades más avanzadas el riesgo prácticamente se iguala. Además, en los varones cuando la EAP es sintomática suelen presentar estadios más severos (48).

Raza

En la bibliografía se han descrito diferencias en cuanto a la incidencia de la enfermedad cardiovascular en función de la raza. Los pacientes de raza negra presentan mayor prevalencia de FRCV como hipertensión, diabetes u obesidad, traduciéndose en una mayor mortalidad por enfermedades cardiovasculares (49). En cuanto a la EAP, la raza negra aumenta dos veces el riesgo de padecer EAP y este riesgo no se explica por la coexistencia de otros FRCV. Por otra parte, los pacientes del sur de Asia presentan una menor prevalencia de EAP que los europeos (50).

Sin embargo, estas diferencias étnicas pueden verse modificadas por los estilos de vida. En un estudio se comparó a pacientes de dos etnias diferentes (europeos y asiáticos), observándose los pacientes que presentaban una peor dieta, mayor tabaquismo y consumo

de alcohol, así como menor actividad física triplicaban la incidencia de enfermedades cardiovasculares independientemente de la etnia (51).

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Tabaquismo

El tabaco es responsable del 50% de las muertes evitables en pacientes fumadores siendo en su mayoría enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que los pacientes menores de 50 años fumadores presentan hasta cinco veces más riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares que los no fumadores. También se ha observado que los fumadores pasivos asocian un mayor riesgo cardiovascular (16).

En cuanto a la EAP se ha observado que existe una estrecha relación con el tabaquismo y que el riesgo aumenta con la intensidad, siendo esta relación mayor que en la cardiopatía isquémica. Además, los pacientes con intenso hábito tabáquico suelen presentar las formas más graves de la EAP como la isquemia crítica, con altas tasas de amputaciones mayores y mortalidad (48). La asociación persiste a pesar del abandono del tabaquismo, sin embargo, sí que es cierto que el riesgo disminuye considerablemente tras diez años.

Diabetes Mellitus

La DM tipo 1 y 2 son factores de riesgo independientes para la presencia de enfermedad cardiovascular (52). Esto es debido a que en los pacientes diabéticos existe un perfil anormal de lipoproteínas, denominado dislipemia diabética, que consiste en que las moléculas de colesterol-LDL son más pequeñas y densas, y por lo tanto más aterógenas ya que presentan un contenido antioxidante más reducido y una composición

de lípidos mayor (17). Además, también promueve la inflamación crónica mediante la producción de sustancias que aumentan el estrés oxidativo (53).

La DM está intensamente relacionada con la EAP llegando a alcanzar odds ratio (OR) de 1.9 a 4 en algunos estudios. Además, el riesgo se incrementa con la duración de la DM (54). Por otra parte, la DM no únicamente se comporta como un factor de riesgo cualitativo, sino también es un factor de riesgo cuantitativo ya que por cada incremento del 1% de la hemoglobina glicosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de padecer EAP (55). Por ello, en los pacientes con DM se recomienda unos valores de hemoglobina glicosilada inferiores al 7% (56).

Los pacientes con EAP y DM presentan un riesgo cinco veces mayor de amputaciones mayores con mayor prevalencia de afectación de territorios distales arteriales. Además, debido a la neuropatía y microangiopatía distal, estos pacientes presentan mayor riesgo de padecer infecciones. Finalmente, debido a la afectación de los territorios distales es frecuente obtener valores de presión elevados en el tobillo proporcionando falsos negativos en la valoración del Índice Tobillo Brazo (ITB) (48).

Hipertensión

La hipertensión arterial (HTA) es una de las enfermedades más prevalentes siendo responsable de 9.4 millones de muertes en todo el mundo. La HTA es factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica de extremidades inferiores, enfermedad renal crónica o fibrilación auricular (16). El tratamiento antihipertensivo disminuye este riesgo cardiovascular, sin embargo, gran parte de los pacientes hipertensos no recibe un tratamiento adecuado (57).

En cuanto a la EAP, aunque el impacto es menor que la diabetes mellitus o el tabaquismo, la presencia de HTA se ha asociado a una mayor prevalencia llegando a

alcanzar OR desde 1.31 a 2.2 en algunos estudios. Además, un incremento de presión de 20mm de Hg se relaciona con un incremento del riesgo de EAP en un 63%. Los valores ideales de tensión arterial en los pacientes con EAP con presiones sistólicas inferiores a 140mm de Hg e inferiores a 90mm de Hg de presión diastólica (58).

Dislipemia

Numerosos estudios relacionan la presencia de un colesterol-LDL elevado y unos bajos niveles de colesterol-HDL con la elevación del riesgo de padecer enfermedad carotidea, independientemente de la edad, y también se ha relacionado con el desarrollo de EAP de extremidades inferiores. El marcador que mejor predice el riesgo cardiovascular es el coeficiente colesterol total/colesterol-HDL. Por otra parte, la lipoproteína A se asocia con la progresión de la EAP. Los triglicéridos en cambio no han demostrado ser factores independientes para el desarrollo de la EAP.

Los pacientes con EAP deben mantener unos niveles de colesterol-LDL inferiores a 70mg/dL o lograr un descenso de un 50% respecto al valor inicial (si los valores iniciales se encuentran entre 70 y 135mg/dL) mediante cambios en el estilo de vida o tratamiento farmacológico (56).

Hiperhomocisteinemia

La alteración del metabolismo de la homocisteína está relacionado con el desarrollo y progresión de la aterosclerosis. La hiperhomocisteinemia promueve la oxidación del colesterol-LDL y al mismo tiempo inhibe la formación de óxido nítrico (48). Se ha descrito que la administración de ácido fólico podría reducir los niveles de homocisteína pero los beneficios parecen ser insignificantes (54).

Índice de masa corporal y obesidad

La obesidad es un factor de riesgo modificable que ha demostrado asociarse con la elevada probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, una gran parte del riesgo de la obesidad se debe a la coexistencia de otros FRCV como la DM, la HTA o la dislipemia, ya que la obesidad sin la existencia de síndrome metabólico se ha asociado a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica pero no a un mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares.

En cuanto a la relación del índice de masa corporal (IMC) y la EAP, no existe una asociación claramente establecida. Es lógico creer que un mayor IMC se relacione con un incremento en la prevalencia de EAP, sin embargo, esto no es así. Se ha observado que los pacientes con sobrepeso (IMC 25-29.9 Kg/m²) presentan menor prevalencia de EAP que los pacientes con normopeso sin conocer la causa de este efecto protector del sobrepeso. Por otra parte, los pacientes con un bajo IMC presentan mayor prevalencia de EAP en comparación con los pacientes con normopeso y, además, este efecto se mantiene a pesar de corregir otros FRCV modificables. Finalmente, en los varones se ha observado que existe una asociación positiva entre el aumento del IMC y la EAP pero solo a partir de IMC mayores a 40 Kg/m². En las mujeres, sin embargo, se ha observado esta asociación positiva a partir de IMC superiores a 30 Kg/m² (59). Por todo ello, el IMC no es un buen predictor de la EAP siendo necesario estudios más ampliados para conocer su papel como factor de riesgo y como marcador predictor.

Enfermedad renal crónica (ERC)

Se ha demostrado que los pacientes con ERC presentan una mortalidad debida a eventos cardiovasculares más elevada que los pacientes con función renal normal.

También se ha observado que en muestras sanguíneas de los pacientes con ERC hay un aumento de marcadores inflamatorios, como la PCR o la IL-6, y no solo en los pacientes sometidos a diálisis sino también en los que no tienen tratamiento renal sustitutivo (60).

Anteriormente se creía que esto era debido a la coexistencia de otros FRCV que causan daño renal como la HTA o la DM, sin embargo, se ha observado que cuando se ajusta el análisis a estos factores la presencia de ERC se asocia a un mayor riesgo de muerte cardiovascular sugiriendo, de esta forma, que se trata de un factor independiente para mortalidad cardiovascular (53).

En estos pacientes se produce un daño endotelial por múltiples causas que es el que favorece el desarrollo de la aterosclerosis en estos pacientes, incluso en pacientes jóvenes sin otros FRCV. Una de las causas es que se produce un incremento de toxinas urémicas que inhiben la óxido nítrico sintetasa (eNOS), disminuyendo la síntesis de óxido nítrico que se encarga de regular el tono vascular, la permeabilidad del endotelio y la regulación de la adhesión de los linfocitos y proliferación de las células musculares (61). Por otra parte, también favorecen la carbamilación del colesterol-LDL produciéndose así un incremento de especies reactivas de oxígeno y la inhibición la eNOS disminuyendo la cantidad de óxido nítrico disponible (62).

En cuanto a la calcificación arterial, se ha observado que existe una elevada prevalencia de calcificación arterial en los pacientes con ERC, incluso en pacientes jóvenes sin FRCV. La fisiopatología de la calcificación en la ERC es compleja y es debida, en su mayor parte, a la alteración del metabolismo mineralo-óseo donde se produce una acumulación de fosfato que favorece la calcificación de la capa media arterial (63). Este hecho es muy relevante ya que la calcificación coronaria severa se ha asociado a un mayor riesgo de eventos cardíacos y de mortalidad cardiovascular y es una causa de muerte habitual en los pacientes con ERC (64).

Dieta y estado nutricional

La dieta ha demostrado ser un factor independiente de riesgo cardiovascular, sobre todo aquellas dietas enriquecidas en grasas. En el año 2013 se observó que el riesgo asociado a la dieta era responsable del 37% de las muertes y del 24% de los años de vida ajustados por discapacidad en ambos sexos y en todos los rangos de edad (65). Una buena dieta disminuye el riesgo de padecer aterosclerosis al mejorar el metabolismo de los lípidos y la glucosa, reduciendo la inflamación crónica e incrementando los niveles de micronutrientes liposolubles. Estos micronutrientes inhiben la oxidación del colesterol-LDL, incrementan la producción de óxido nítrico y reducen el daño endotelial (66).

Algunos nutrientes también tienen efecto en la regulación del estado inflamatorio, como las frutas y verduras que inhiben la activación de los linfocitos y regulan los niveles de IL-1b, IL-6 e IL-8 así como el TNF- α . El aceite de oliva también reduce la producción de TNF-a y reduce el estrés oxidativo inhibiendo la NADPH oxidasa 2. Por otra parte, determinados nutrientes pueden tener efecto en la regulación de la agregación plaquetaria. El pescado, los frutos secos y el aceite de oliva inhiben la biosíntesis de tromboxano B2 e isoprostanos que son responsables de la agregación plaquetaria y de la oxidación del colesterol-LDL mediado por las plaquetas. Las frutas y las verduras también inhiben la síntesis de tromboxano y favorecen la expresión del receptor GP IIb/IIIa inhibiendo la agregación plaquetaria (67).

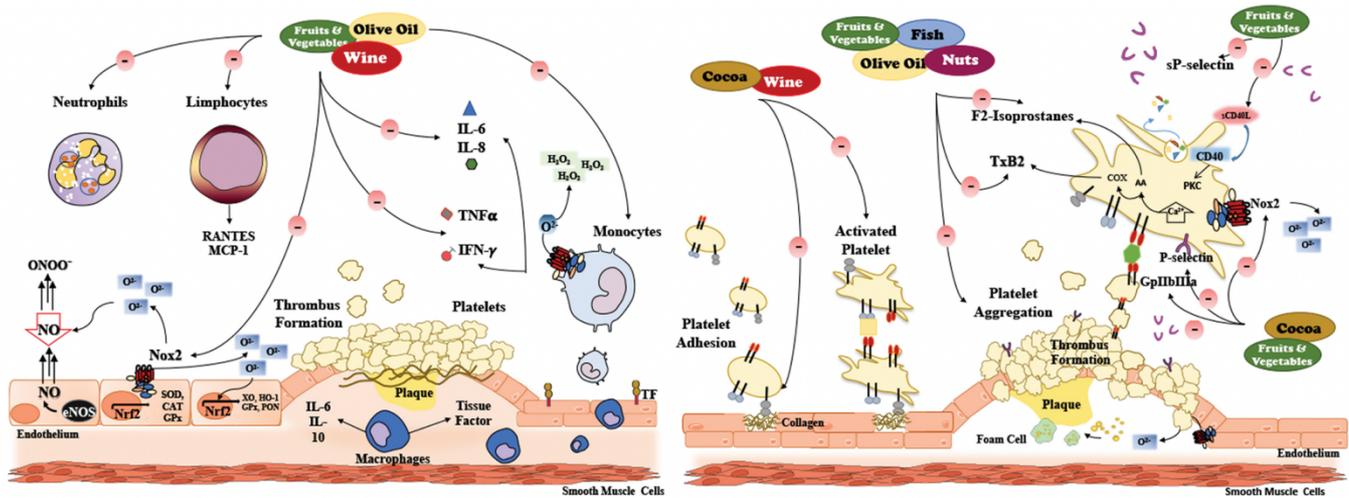


Figura 9 – Efecto de los nutrientes en la inflamación y en la agregación plaquetaria.

La OMS recomienda que una dieta saludable debe contener al menos 400g o 5 raciones de fruta y verdura al día. Las grasas deben representar un porcentaje inferior al 30% y son preferibles las grasas insaturadas (como la que se encuentra en el pescado, aceite de oliva, aguacate, frutos secos, girasol o la soja) a las saturadas (presentes en la carne grasa, mantequilla, aceite de palma o coco, nata, queso o manteca de cerdo) que deben ser inferiores a un 10%. Por otra parte, las grasas trans deben corresponder a menos de un 1% de la ingesta total (68).

1.6 ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA DE EXTREMIDADES INFERIORES

La EAP de extremidades inferiores se caracteriza por la estenosis u oclusión de las arterias de los territorios aórtico, ilíaco, femoral, poplíteo y troncos distales. Esta afectación puede deberse a otras causas como vasculitis, displasia fibromuscular o enfermedad de Buerger por ejemplo, sin embargo, la causa más frecuente es la aterosclerosis. Con los años se ha ido reconociendo la importancia de la EAP ya que es factor de riesgo para eventos cardiovasculares y para mortalidad cardiovascular (69).

Se trata de una enfermedad muy prevalente y que está subestimada ya que en muchos casos los pacientes no presentan síntomas, sin embargo, en 2015 se estimó que aproximadamente 236 millones de personas en el mundo padecían EAP lo que supone un crecimiento de un 17.10% desde el año 2010. Tradicionalmente la EAP era más frecuente en los varones, aunque esta diferencia desaparece en la vejez igualándose la prevalencia en ambos sexos, aunque recientemente se ha observado que las mujeres llegan a alcanzar la misma prevalencia que los hombres en países con altos ingresos (70). La edad de aparición ronda aproximadamente los 50 años y su crecimiento es exponencial a partir de los 65 (71).

La EAP es causa de absentismo laboral, hospitalizaciones y de grandes visitas a médicos y a servicios de urgencias. Además, también se ha descrito que los pacientes con EAP presentan una peor calidad de vida mental y física, así como, un mayor deterioro en el trabajo y en las actividades de la vida cotidiana. En EEUU se ha calculado que los costes derivados de un paciente con EAP son unos 6000\$ por paciente al año, subiendo el coste a 10430\$ si es paciente es sometido a cirugía de revascularización. En Europa se han reportado cortes entre 2700-3200€ al año por paciente. Por todo ello, es muy importante el diagnóstico temprano y adecuado tratamiento de la EAP reduciéndose, de esta forma, el gran impacto económico (72).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Pacientes asintomáticos y EAP enmascarada

La EAP se puede presentar de varias formas y éstas se clasifican según los grados de Rutherford o Fontaine. Lo más común es que se muestre de manera asintomática y se diagnostique mediante un ITB menor a 0.9 o por la ausencia de pulsos. La clínica es muy

variable según el tipo de paciente, ya que a pesar de tener una extensión similar los síntomas varían de un paciente a otro. Por ejemplo, un paciente joven puede tener un mayor grado de sintomatología que un paciente de avanzada edad a pesar de presentar la misma extensión de EAP debido a que el paciente joven realiza una mayor actividad física.

Por otra parte, hay algunos pacientes que pueden presentar una enfermedad severa y no presentar síntomas debido a la incapacidad para realizar cualquier actividad física (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, con EPOC severo o insuficiencia cardíaca) o pacientes con neuropatías distales como los diabéticos, lo que se denomina EAP enmascarada (73). Esto explica por qué pacientes que se encontraban asintomáticos debutan con estadios avanzados de la enfermedad. Por ello es muy importante identificar a estos pacientes y educarles para evitar complicaciones a largo plazo.

Claudicación intermitente

Entre los pacientes sintomáticos, el síntoma más frecuente es la claudicación intermitente. La claudicación intermitente se caracteriza por un dolor tipo calambre que se alivia con el reposo y se distribuye por las extremidades inferiores en función del territorio arterial afectado. El dolor se localiza en el glúteo o muslo si la enfermedad afecta al territorio aorto-ilíaco y afecta a la región gemelar si está presente en el sector fémoro-popliteo (74). Previamente se clasificaba la gravedad de la claudicación en función de los metros que un paciente podía caminar sin dolor, sin embargo, actualmente se clasifica según si la claudicación es invalidante o no invalidante.

Es importante realizar un diagnóstico diferencial adecuado con otras causas de claudicación como la claudicación neurógena. Ésta se diferencia de la claudicación vascular en que el dolor se localiza en la región posterior de la pierna y debilidad que

compromete la deambulación en presencia de pulsos periféricos palpables (75). También es importante hacer diagnóstico diferencial con otras entidades como, por ejemplo, la artrosis de cadera y rodilla que impide la deambulación pero no existe dolor de reposo.

Dolor de reposo

El dolor de reposo de la EAP se caracteriza por ser un dolor intenso o también pueden ser parestesias que empeoran con el decúbito, empeora al elevar la extremidad y mejoran con el declive. Suelen localizarse en las zonas más distales de la extremidad como los dedos o el empeine. Es característico el edema de la extremidad ya que los pacientes llegan a dormir sentados para presentar menos dolor. Suelen presentar también palidez y cianosis aunque también es típico la eritromelia de declive debido a la vasodilatación cutánea, lo que se conoce comúnmente como *pie en langosta*. Es importante realizar un buen diagnóstico diferencial con otras parestesias como las derivadas de la neuropatía diabética, un factor de riesgo muy prevalente en los pacientes con EAP. Éstas suelen ser simétricas, bilaterales y con distribución “en calcetín” (48).

Lesiones tróficas

En las fases más avanzadas de la enfermedad aparecen lesiones tróficas con zonas de necrosis ya que la perfusión no es suficiente para mantener la integridad de los tejidos. Estas lesiones empiezan en las zonas más declives de la extremidad como los dedos, pero pueden extenderse a talón y pierna y también pueden aparecer también en zonas de presión. Además, pueden producirse lesiones secundarias a leves traumatismos sin que se produzca una adecuada cicatrización debido al bajo aporte sanguíneo. Cuando estas lesiones aparecen suelen ser muy dolorosas y se asocian a infección. En los pacientes con

una neuropatía preexistente puede no existir dolor lo que provoca que consulten en fases avanzadas de la enfermedad.

Clasificación de Rutherford y clasificación de Fontaine

Existen dos clasificaciones de la clínica de la EAP, la clasificación de Fontaine y la clasificación de Rutherford (76). Ambas tienen valor pronóstico y se utilizan también para plantear tratamiento quirúrgico. Los pacientes que presentan estadios avanzados con dolor de reposo y/o lesiones tróficas padecen lo que se denomina isquemia crítica (IC) teniendo un peor pronóstico tanto vital como para la extremidad afectada.

Clasificación Fontaine		Clasificación Rutherford	
<i>Estadio</i>	<i>Clínica</i>	<i>Estadio</i>	<i>Clínica</i>
<i>I</i>	Asintomático	<i>0</i>	Asintomático
<i>II</i>	Claudicación intermitente	<i>1</i>	Claudicación ligera
<i>IIA</i>	Claudicación no invalidante	<i>2</i>	Claudicación moderada
<i>IIB</i>	Claudicación invalidante	<i>3</i>	Claudicación severa
<i>III</i>	Dolor de reposo	<i>4</i>	Dolor de reposo
<i>IV</i>	Lesiones tróficas	<i>5</i>	Pérdida tisular menor
		<i>6</i>	Pérdida tisular mayor

Tabla I: Clasificaciones de Fontaine y Rutherford.

DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de EAP es fundamental realizar una buena historia clínica y exploración física, sin embargo, los hallazgos han de confirmarse mediante pruebas objetivas.

Historia clínica y exploración física

En todo paciente con sospecha de EAP se debe preguntar sobre antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, la presencia de FRCV (HTA, DM, DLP, tabaquismo, ERC, hábitos de vida sedentarios, la dieta, enfermedad cardiovascular previa, y antecedentes de neoplasia), si presentan claudicación intermite y la localización y las características del dolor, la distancia que pueden caminar sin dolor, la presencia de dolor de reposo o la presencia de lesiones que tarden en cicatrizar y la presencia de disfunción eréctil.

En cuanto a la exploración física, toda exploración en paciente con sospecha de EAP debe incluir los siguientes puntos:

- Auscultación y palpación de la base del cuello.
- Palpación de pulsos de las extremidades superiores.
- Medida de presión arterial en ambos miembros superiores y valorar si existe diferencia tensional.
- Auscultación en región periumbilical y en región inguinal.
- Palpación abdominal, palpación de los pulsos femoral, poplíteo, tibial anterior y tibial posterior. Así como la evaluación de la coloración y temperatura de los miembros inferiores (MMII). La ausencia de pulso informa sobre enfermedad arterial por encima del territorio palpado. De esta manera, la pérdida de pulso femoral indica patología aorto-iliaca, la ausencia de pulso poplíteo indica afectación del sector fémoro-poplíteo y la ausencia de pulsos distales con presencia de pulso poplíteo indica afectación de territorios distales.
- Evaluación de lesiones en MMII y hallazgos sugestivos de EAP como la pérdida de pelo o atrofia muscular.

- Evaluación de neuropatía periférica mediante la valoración de la pérdida de sensibilidad, los reflejos tendinosos o la ausencia de sudoración.

Parámetros analíticos

A los pacientes se le debe extraer una analítica básica en la que se incluye las cifras de hemoglobina, las cifras de leucocitos y el recuento plaquetario. Hay otros perfiles que pueden ofrecer información:

- *Perfil lipídico*: colesterol total, triglicéridos, colesterol-LDL, colesterol-HDL.
- *Parámetros de función renal*: creatinina, filtrado glomerular, urea, sodio, cloro y potasio.
- *Parámetros de control glucémico*: glucosa, hemoglobina glicosilada.
- *Parámetros de infección*: PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG).
- *Perfil nutricional*: albumina, prealbúmina, proteínas totales.
- *Perfil cardíaco*: proBNP, troponina t, creatin kinasa (CK).

Estudio hemodinámico: el Índice Tobillo Brazo

El estudio hemodinámico mediante el ITB es la primera prueba diagnóstica recomendada en los pacientes con EAP. La medición del ITB debe realizarse con el paciente en decúbito supino tras 5-10 minutos de reposo y con una sonda doppler lineal medir la presión arterial sistólica (PAS) en la arteria tibial posterior, tibial anterior y arteria humeral. El índice se calcula dividiendo la PAS del tobillo más elevada entre la PAS más elevada del brazo.

Un valor normal de ITB normal se encuentra entre 1 y 1.4, por debajo de 0.9 indica patología y por encima de 1.4 representa una elevada calcificación arterial. Los pacientes

con IC suelen tener valores por debajo de 0.4 aunque en ocasiones debido a elevada calcificación arterial pueden presentar valores de ITB normales. Esto debe sospecharse cuando el paciente presenta valores normales de ITB pero con ondas amortiguadas y con clínica de IC. Este falso valor normal de ITB se ha descrito como factor predictor independiente para amputaciones mayores (77). En estos pacientes podría ser útil la medición del índice dedo-brazo.

El ITB también es muy útil como indicador de enfermedad arteriosclerótica generalizada ya que un $ITB < 0.9$ se asocia a un riesgo 2 o 3 veces mayor de muerte total y cardiovascular. Así mismo, un $ITB > 1.4$ representa una elevada calcificación arterial y también se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y muerte cardiovascular (78).

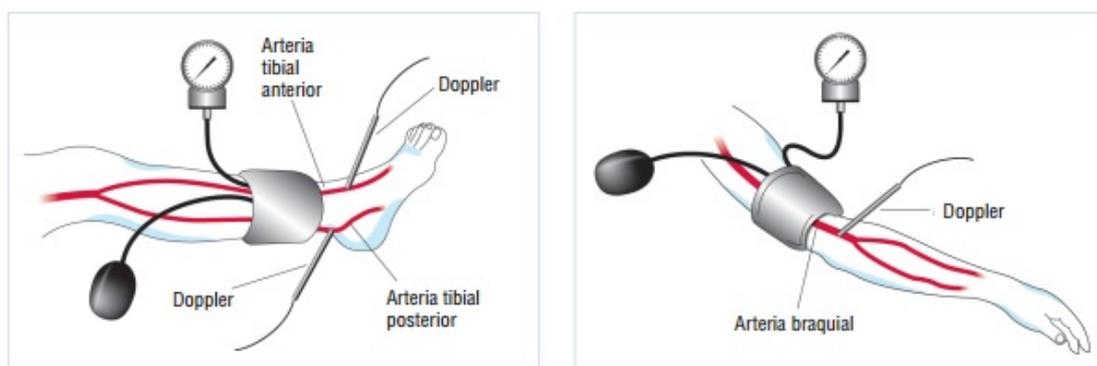


Figura 10: Medición del ITB.

Ecodoppler arterial

El ecodoppler se trata de una técnica diagnóstica no invasiva que es muy útil en el cribado y en el diagnóstico de EAP. También es de ayuda para plantear tratamientos quirúrgicos y en manos expertas puede ser la única prueba diagnóstica preoperatoria. De hecho, ha demostrado que presenta una elevada sensibilidad y especificidad para el

diagnóstico en el sector ilíaco y fémoro-poplíteo. Además, también ha demostrado presentar grado de concordancia con la arteriografía intraoperatoria, sobre todo en el sector fémoro-poplíteo, seguido del sector aorto-ilíaco (79).

El estudio se realiza con el paciente en decúbito supino, con una rotación externa de la cadera y ligera flexión de la rodilla. Mediante la sonda lineal es posible explorar el territorio ilíaco distal, femoral, poplíteo y distales. Tras un estudio en modo B se debe realizar un estudio con color y tomar las mediciones de velocidad sistólica a nivel proximal, medio y distal a la estenosis. Se considera una lesión significativa (mayor al 50%) un ratio de velocidad sistólica máxima en la estenosis entre la velocidad sistólica máxima proximal a ella mayor a 2. Este método también es muy útil para el seguimiento postoperatorio (80).

A pesar de ser una técnica muy útil presenta algunas desventajas, como por ejemplo, se trata de una técnica operador-dependiente y tampoco ofrece una reconstrucción visual de las lesiones arteriales. En ocasiones es difícil la visualización del territorio arterial afectado por gas o por una gran calcificación, lo que también dificulta el diagnóstico. Por todo ello es muy importante que el ecodoppler lo realice un cirujano vascular experimentado para extraer el máximo rendimiento del estudio.

Arteriografía

La arteriografía se considera la técnica de referencia para el diagnóstico de la EAP, sin embargo, se trata de un método invasivo que no está exento de complicaciones. Requiere punción arterial con riesgo de sangrado, es necesaria radiación y se utilizan contrastes yodados que pueden producir daño renal y reacciones alérgicas (81). Por otra parte, es muy útil para el diagnóstico de los troncos distales debido a la mala visualización de este sector con otras técnicas debido a la severa calcificación arterial. En los últimos

años se está utilizando menos como prueba diagnóstica inicial, utilizándose otras técnicas igual de efectivas y que no son tan invasivas, reservándose la arteriografía para los procedimientos endovasculares y para casos en los que con las demás técnicas no se pueda realizar un adecuado diagnóstico.

Para evitar el problema de alergias por contraste yodado o la insuficiencia renal se ha desarrollado la arteriografía con dióxido de carbono (CO₂). La arteriografía con CO₂ ofrece imágenes de peor calidad por lo que se suele considerar una técnica inferior. Sin embargo, pero se están realizando mejoras en los equipos de inyección ofreciendo mejores resultados alcanzando una gran sensibilidad y especificidad (82).

Angiografía por tomografía computarizada multidetector (AngioTC)

La angioTC es una técnica diagnóstica de alta resolución que permite realizar una reconstrucción tridimensional de las lesiones. No es una técnica invasiva como la angiografía, sin embargo, también precisa el uso de radiación y de contrastes yodados. Ha demostrado presentar una alta sensibilidad y especificidad en el sector aortoiliaco y fémoro-poplíteo, con cifras superiores al 90%, e inferior en el sector infra-poplíteo debido a la elevada calcificación arterial (83).

Angiografía por resonancia magnética (AngioRM)

La angioRM se trata también de una técnica de alta resolución con posibilidad de reconstrucción tridimensional del árbol arterial pero que no expone a los pacientes a radiación ni a contrastes yodados, por lo que los casos de nefropatía por contraste son muy raros. Se trata de una técnica con elevada sensibilidad y especificidad, sin embargo, como inconveniente no visualiza adecuadamente la calcificación de la pared arterial

subestimando la dificultad del tratamiento quirúrgico. Entre sus desventajas también se encuentra la sobreestimación de las estenosis, mala visualización de las estenosis intrastent, incompatibilidad con desfibriladores o marcapasos, y problemas de claustrofobia. Finalmente, en pacientes con insuficiencia renal severa el gadolinio se ha relacionado con fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal severa por lo que en estos pacientes es recomendable evitarla (84).

TRATAMIENTO

El manejo inicial de la EAP es médico reservándose el tratamiento quirúrgico para los casos de claudicación intermitente invalidante sin mejoría con el tratamiento médico o para los casos de isquemia crítica. En primer lugar, es fundamental realizar hábitos de vida saludables y es esencial el abandono del hábito tabáquico. Además, hay que realizar un buen control de los FRCV. La *European Society of Vascular Surgery* (ESVS) ha realizado una guía una serie de recomendaciones en pacientes con EAP:

- El abandono del tabaquismo es recomendable en todos los pacientes con EAP.
- Una dieta saludable y el ejercicio físico es fundamental en los pacientes con EAP.
- El tratamiento con estatinas es recomendable en todos los pacientes con EAP.
- En pacientes con EAP se recomienda reducir el colesterol-LDL por debajo de 70 mg/dL (1.8mmol/L) o un descenso del 50% si los niveles se encuentran entre 70-135 mg/dL (1.8-3.5mmol/L).
- En pacientes con DM y EAP es fundamental realizar un buen control glucémico.
- El tratamiento con antiagregantes es recomendable en todos los pacientes con EAP.
- En pacientes con EAP es recomendable alcanzar unas cifras de tensión arterial sistólica por debajo de 140mmHg y diastólica por debajo de 90mmHg.

Tratamiento antiagregante

El tratamiento antiagregante se utiliza en pacientes con EAP para inhibir la agregación plaquetaria, evitando de esta forma la progresión de la placa y también se usa para la prevención de eventos cardiovasculares. La ESVS recomienda tratamiento con antiagregación simple en todos los pacientes con EAP sintomática y aquellos pacientes sometidos a revascularización. Además, si es posible es preferible el uso de clopidogrel frente al ácido acetil salicílico. La doble antiagregación se reserva para aquellos pacientes revascularizados con stent infrainguinal al menos un mes, o en aquellos pacientes revascularizados mediante bypass infragenicular con material protésico. Es importante destacar que, debido a la ausencia de beneficio, el tratamiento antiagregante no está indicado en aquellos pacientes con EAP aislada asintomática (76).

1.7 ISQUEMIA CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES

El concepto de isquemia crítica se ha modificado en los últimos años con el fin de identificar pacientes con EAP con elevado riesgo de sufrir isquemia crítica. De hecho, actualmente el término que utiliza la ESVS es isquemia que amenaza las extremidades (*critical limb-threatening ischemia*) y no isquemia crítica únicamente. En este concepto se incluye a todos los pacientes a los que su grado de isquemia no permita una adecuada cicatrización de las heridas, aumentando el riesgo de amputación. El diagnóstico debe asociarse a la presencia de dolor de reposo o a la pérdida de tejido (úlceras o gangrena).

Para considerarse isquemia crítica, el dolor de reposo debe haber estado presente al menos dos semanas y debe asociar alteraciones hemodinámicas: el ITB debe ser menor a 0.4, la presión más alta en el tobillo debe ser menor a 50 mmHg, la presión más elevada en los dedos menor a 30 mmHg, la presión de oxígeno transcutánea (TcPO₂) menor a 30

mmHg y formas de onda de pulso planas o mínimamente pulsátiles. Estos hallazgos deben realizarse de manera combinada ya que en algunos pacientes los valores pueden verse alterados por la elevada calcificación, como los pacientes con DM o con ERC (85).

En cuanto a las lesiones tróficas, tanto la úlcera como la gangrena deben estar presentes al menos dos semanas en asociación con alteraciones hemodinámicas. Para la clasificación de las lesiones debe utilizarse la escala WIfI cuyos estadios se correlacionan con el riesgo de pérdida de extremidad y el tiempo de cicatrización de las lesiones. Además, recientemente se ha demostrado que también puede predecir en qué pacientes se obtendrían mejores resultados con cirugía abierta en comparación con la cirugía endovascular, ayudando así a la elección del tratamiento quirúrgico (86). También podría ser de utilidad en aquellos pacientes intervenidos con lesiones tróficas. Se ha observado que la reevaluación de la escala WIfI al mes y a los 6 meses tras la cirugía permite identificar a los pacientes con elevado riesgo de pérdida de extremidad que podrían beneficiarse de una reintervención (87).

Componente	ESCALA	DESCRIPCIÓN		
W (<i>Wound – Lesión</i>)	0	No lesiones. Dolor de reposo (síntomas típicos + isquemia grado 3).		
	1	Úlcera pequeña y poco profunda en porción distal de pierna o pie sin gangrena.		
	2	Úlcera profunda con exposición, ósea, tendinosa o articular. Úlcera poco profunda en talón sin afectación del calcáneo. Gangrena limitada a los dedos.		
	3	Úlcera extensa y profunda que afecta el antepié y/o mediopié. Úlcera en talón con afectación calcánea. Gangrena extensa.		
I (<i>Ischemia – Isquemia</i>)		ITB	Presión Tobillo (mmHg)	Presión dedo/ TcPO₂
	0	> 0.80	> 100	> 60
	1	0.60 – 0.79	70 – 100	40 – 59
	2	0.40 – 0.59	50 – 70	30 – 39
	3	< 0.40	< 50	< 30
Fi (<i>Foot infection – Infección</i>)	0	No signos de infección.		
	1	Infección local que afecta solo a la piel y tejido celular subcutáneo.		
	2	Infección local que afecta a planos profundos (abscesos, osteomielitis).		
	3	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.		

Tabla II: Clasificación *WIFI*.

La prevalencia exacta de la isquemia crítica no se conoce, antiguamente se estimaban unos 500-1000 casos por millón de habitantes en los países occidentales pero no existen datos recientes (88). Se trata de una patología con elevada mortalidad y morbilidad y se ha estimado que los pacientes con isquemia crítica no tratada tienen una probabilidad de muerte y de amputaciones de un 22% (89). En cuanto a la tasa de progresión, se ha descrito que entre un 5-10% de los pacientes con EAP sintomática desarrollarán isquemia crítica en un período de cinco años (90). Otros estudios, sin embargo, estiman que este porcentaje llega a alcanzar el 29%. Por otra parte, aproximadamente el 50% de los pacientes que debutan con isquemia crítica no presentan antecedentes de EAP (91).

La importancia de esta entidad radica en que estos pacientes presentan muchas otras patologías concomitantes, suelen ser pacientes frágiles y tiene un elevado riesgo de muerte prematura. En el año 2014 se describió en un estudio que durante la década de 2010 había aumentado la tasa de mortalidad por cada 100 000 habitantes en pacientes con EAP en comparación con 1990, siendo de un 28.71 en pacientes mayores de 80 años y de 0.07 en mayores de 40. También se ha descrito un empeoramiento de los años de vida ajustados por discapacidad, siendo mayor en las mujeres en los países desarrollados. Además, es importante destacar que la carga de EAP ya no se limita a edades avanzadas sino que también afecta a adultos jóvenes (92).

En cuanto a las tasas de amputaciones mayores, aún en los pacientes sometidos a revascularización con éxito la tasa sigue siendo elevada, sin embargo, el riesgo es mayor en aquellos pacientes que consultan con fases avanzadas de la enfermedad. Se ha descrito que las tasas de amputación mayor a los 4 años en pacientes con isquemia crítica fueron del 12.1%, 35.3% y 67.3% en los pacientes con clasificación de Rutherford 4, 5 y 6 respectivamente (93).

1.8 ESTADO NUTRICIONAL EN LOS PACIENTES CON ISQUEMIA CRÍTICA

Tal y como se ha descrito previamente, los pacientes con isquemia crítica continúan presentando actualmente una elevada tasa de mortalidad y de amputaciones mayores, aún existiendo mejoras en las técnicas diagnósticas y terapéuticas. Por ello, es fundamental realizar un control estricto de los FRCV, pero también importante el estudio de posibles factores modificables que permitan identificar pacientes de alto riesgo mejorando así su pronóstico.

La aterosclerosis, al tratarse de una enfermedad inflamatoria, supone un estado hipermetabólico causando una degradación rápida de la masa corporal produciéndose una desnutrición proteínico-calórica. Además, las enfermedades inflamatorias en múltiples ocasiones afectan también el apetito favoreciendo la desnutrición proteínico-calórica mediante la disminución de la ingesta de nutrientes. De hecho, se ha llegado a sugerir el término “*desnutrición relacionada con enfermedades crónicas*” para distinguir esta entidad de la desnutrición por inanición o la provocada por procesos agudos graves (94).

Por otra parte, los pacientes con isquemia crítica habitualmente presentan otras múltiples patologías concomitantes como insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca, además suelen ser mayores y con una ingesta elevada de analgésicos. Todos esto supone un incremento del estado inflamatorio y una disminución de la ingesta calórica por lo que estos pacientes presentan un elevado riesgo para desnutrición.

La desnutrición ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico en la enfermedad cardiovascular y en la EAP, aumentando el número de complicaciones postquirúrgicas, incrementando la estancia hospitalaria y aumentando el riesgo de mortalidad (95). Se ha descrito que aproximadamente de un 20 a un 50% de los pacientes ingresados en un hospital presentan desnutrición (96), y que mayor de un 60% de los pacientes con isquemia crítica también la padecen (97). Por ello, la optimización del estado nutricional debe incluirse como objetivo en el tratamiento de los pacientes con isquemia crítica (95).

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Para una correcta valoración nutricional en primer lugar es necesaria una buena anamnesis y exploración física. Es muy importante durante la anamnesis identificar a los pacientes de alto riesgo de desnutrición mediante los siguientes ítems:

- Peso insuficiente (IMC < 18.5), pérdida reciente de 10% o más del peso habitual o ambos factores.
- Inadecuado consumo de nutrientes: anorexia, rechazo de alimentos o ayuno absoluto por más de cinco días.
- Pérdidas a largo plazo de nutrientes: malabsorción, fistulas entéricas, abscesos o heridas húmedas, diálisis por enfermedad renal.
- Estados hipermetabólicos, septicemia, fiebre duradera, traumatismos o quemaduras extensas.
- Alcoholismo o abuso de fármacos catabólicos o que antagonicen los nutrientes: esteroides, antimetabolitos, inmunodepresores y antitumorales.
- Pobreza, aislamiento o senectud.

EXPLORACIÓN FÍSICA Y ANTROPOMETRÍA

La exploración física puede revelar múltiples deficiencias de vitaminas, minerales, proteínas y calorías. Por ejemplo, un déficit de cicatrización de las heridas quirúrgicas y la presencia de úlceras por presión supone una hipoalbuminemia, déficit de vitamina C y zinc. Otros signos cutáneos son las grietas, hiperqueratosis folicular, exfoliación, escasez de cabello o surcos transversos en las uñas. Por otra parte, también puede existir afectación sistémica produciéndose edemas generalizados o hepatomegalia por déficit de proteínas, insuficiencia cardíaca por falta de tiamina o incluso muerte súbita de origen cardíaco por déficit de vitamina C (94).

La antropometría, por otra parte, se trata de un método no invasivo que aporta información sobre las reservas grasas del organismo y la masa muscular. Las mediciones más utilizadas son el peso y la talla, la circunferencia de mitad de brazo, y el espesor del pliegue cutáneo del tríceps.

El Índice de Masa Corporal

El IMC es la relación entre el peso en kilogramos y la talla en metros cuadrados, situándose los valores normales entre 18.5 y 24.9. Un IMC menor a 18.5 se considera deficiencia ponderal, entre 25 y 29.9 se considera sobrepeso, y mayor a 30 obesidad. Clásicamente se ha utilizado como indicador del estado nutricional siendo el índice antropométrico más utilizado, sin embargo, presenta serias limitaciones que impiden su utilización en la práctica clínica habitual.

En primer lugar, no es capaz de discriminar el peso graso del peso músculo-esquelético. Por ejemplo, las personas que realizan actividad física suelen presentar un elevado IMC por aumento de masa muscular que no se correspondería con un peor estado nutricional. En segundo lugar, tampoco se modifica con la edad, teniendo los jóvenes una mayor proporción de tejido muscular aumentando la cantidad de tejido graso conforme se avanza en edad. Por otra parte, los pacientes con desnutrición pueden presentar con frecuencia edemas generalizados lo que aumenta su peso total y por lo tanto el IMC pudiendo presentar valores falseados de IMC (98).

Finalmente, el IMC tampoco tiene en cuenta el porcentaje que ocupa el tronco y la cabeza del total del cuerpo, lo que se denomina el índice córmico, que supone la mayor parte de la grasa del organismo. Éste índice también se ha utilizado para la detección de problemas de crecimiento y un índice elevado en la infancia se ha relacionado con el riesgo de sobrepeso, DM y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (99).

Circunferencia de mitad de brazo y circunferencia de la pantorrilla

La circunferencia del brazo y la pantorrilla se utilizan habitualmente como medidores de la masa muscular ya que son independientes de la altura e indican la

cantidad de masa muscular y grasa subcutánea. Un menor valor de circunferencia de mitad de brazo se ha asociado con mayor mortalidad cardiovascular, siendo un mejor medidor que la circunferencia de la pantorrilla ya que esta medida puede verse alterada por otros factores. Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hipoalbuminemia suelen presentar importantes edemas en miembros inferiores que incrementan falsamente el valor de la circunferencia de la pantorrilla, presentando un peor pronóstico a pesar de una medida de circunferencia elevada (100).

Por otra parte, la circunferencia del brazo a pesar de aportar mejores datos que el IMC o que la circunferencia de la pantorrilla, también puede verse afectada por la redistribución de la grasa hacia zonas centrales del cuerpo en el envejecimiento, siendo necesario el establecimiento de puntos de corte en función de la edad. Por ello, se ha propuesto la utilización de un índice compuesto que tiene en cuenta la altura, la altura de sentado, el peso, las circunferencias de la cintura, pantorrilla, brazo, pecho y cadera, así como cinco pliegues cutáneos (pantorrilla, bíceps, tríceps, subescapular y suprailíaco) y, por último, los diámetros bi-epicondilar del húmero, bi-condiliar del fémur, el bi-acromial y el bi-ilíaco. Este índice compuesto ha demostrado predecir el estado nutricional de una manera más precisa que los índices previos y además, no necesita ajuste en función de la etnia ya que se utilizan los valores antropométricos de la población de estudio (98).

Sarcopenia en pacientes con EAP

La sarcopenia se define como una escasa masa muscular con baja fuerza muscular o bajo rendimiento físico y se asocia con frecuencia a los pacientes con EAP. Es importante remarcar que la masa muscular es la principal reserva energética fácilmente disponible ante una situación de estrés, por lo que la sarcopenia se ha asociado a un mayor número de complicaciones postquirúrgicas y a una mayor mortalidad.

En los pacientes con EAP es fácil obtener datos sobre la masa muscular, la densidad y el área mediante las pruebas de imagen (habitualmente la angioTC) que se realizan para el diagnóstico de su arteriopatía. Los músculos más habituales son el psoas, el músculo erector de la columna, el cuadrado lumbar, el transverso abdominal, los oblicuos externo e interno y el músculo recto abdominal, todos ellos a nivel de la vértebra L3.

Se ha descrito que los pacientes con EAP en fases avanzadas presentan una menor área y densidad muscular. Además, los pacientes con sarcopenia presentan mayores eventos cardiovasculares cuando se ajusta en función de la gravedad de la arteriopatía (101). De hecho, los pacientes con isquemia crítica que no presentan sarcopenia presentan una supervivencia similar a los pacientes con claudicación intermitente (102). En cuanto a las complicaciones postoperatorias y a las amputaciones mayores no existe una clara asociación aunque sí que se ha descrito que la tasa de amputación aumenta con la disminución de la masa muscular del psoas (103).

ESCALAS Y BIOMARCADORES PARA LA MEDICIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Otra manera de valorar el estado nutricional de manera objetiva es mediante la determinación de biomarcadores. Estos biomarcadores pueden medirse en diferentes muestras biológicas permitiendo valorar la deficiencia de determinados nutrientes, pero también pueden reflejar el estado de salud/enfermedad y fisiológico de los pacientes reflejando fenotipos intermedios de la enfermedad o gravedad de la misma (104). A lo largo de los años se han desarrollado diferentes escalas basadas en las mediciones antropométricas, biomarcadores y en la historia clínica que permiten identificar pacientes ingresados con desnutrición que se beneficiarían de una intervención nutricional, sin, embargo, no existe un índice que se considere de referencia.

Evaluación Nutricional Instantánea (Instant Nutritional Assessment – INA)

El INA fue descrito por primera vez en el 1979 y relaciona la albumina con la cantidad absoluta de linfocitos (105) siendo un marcador fácil de obtener en la práctica clínica diaria. Según el INA se establecen cuatro grados de desnutrición:

- *Primer grado* – albúmina > 3.5 g/dL y linfocitos > 1500/mm³.
- *Segundo grado* – albúmina > 3.5 g/dL y linfocitos < 1500/mm³.
- *Tercer grado* – albúmina < 3.5 g/dL y linfocitos > 1500/mm³.
- *Cuarto grado* – albúmina < 3.5 g/dL y linfocitos < 1500/mm³.

Este índice es utilizado fundamentalmente en cirugía oncológica, hepatopatías, pancreatitis crónica y fístula pancreática y en sepsis postoperatoria (106). A mayor grado de INA se ha descrito que se incrementa el riesgo de muerte intrahospitalaria y de reingresos en el primer mes (107).

Índice Pronóstico Inflamatorio y Nutricional (PINI)

Fue desarrollado por primera vez en el año 1990 que se ha utilizado fundamentalmente en pacientes con edad avanzada y en oncológicos aunque en algunos casos se ha estudiado también en pacientes pediátricos. Se calcula mediante la relación entre proteínas inflamatorias (PCR y orosomucoide) y las proteínas nutricionales (albúmina y trasntiretina) mediante la siguiente fórmula:

$$PINI = [PCR (mg/L) \times orosomucoide (mg/L)] / [Albúmina (g/dL) \times transtiretina (mg/L)]$$

Los valores normales son inferiores a 1; un valor mayor a 11 supone un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias; y un valor mayor a 30 se traduce en un mayor

riesgo de mortalidad. Por otra parte, los pacientes con un PINI elevado también presentan mayores estancias hospitalarias (108). También se ha estudiado en pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis donde un mayor PINI permite identificar pacientes con riesgo de desnutrición evitándose complicaciones en el futuro (109).

Puntuación Pronóstica de Glasgow (Glasgow Prognostic Score – GPS)

El GPS se trata de un marcador que relaciona la albúmina sérica con los niveles de PCR aportando por lo tanto información sobre el estado nutricional y el inflamatorio. En función de los datos analíticos se obtiene una puntuación:

- *PCR < 10 mg/dL y albúmina > 3.5 g/dL – 0 puntos*
- *PCR > 10 mg/dL – 1 punto*
- *PCR > 10 mg/dL y albúmina < 3.5 g/dL – 2 puntos*

Este marcador se ha utilizado tradicionalmente en pacientes oncológicos y se relaciona con una mayor comorbilidad, el aumento de citoquinas angiogénicas y proinflamatorias y mayores complicaciones con el tratamiento (110). Por otra parte, este marcador también se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca y con síndrome coronario agudo siendo predictor de mortalidad (111).

Índice de Riesgo Nutricional (NRI)

El NRI relaciona la albúmina sérica con el peso corporal actual del paciente y ha demostrado ser de gran utilidad en la medición del estado nutricional en los pacientes ingresados. Es un marcador predictor de complicaciones postoperatorias en pacientes con insuficiencia cardíaca (106) y también se relaciona con mayores estancias hospitalarias (112). Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$NRI = (1.519 \times \text{albúmina}) + (41.7 \times \text{peso actual/peso habitual})$$

Los pacientes con valores inferiores a 82 presentan más riesgo de complicaciones y de mortalidad, los que presentan valores entre 82-92 presentan un riesgo medio, y los que presentan valores mayores a 92 presentan bajo riesgo (107).

Índice de Riesgo Nutricional Geriátrico (Geriatric Nutritional Risk Index – GNRI)

El GNRI se trata de un índice que se aplica a los pacientes de edad avanzada y mide la relación entre la albúmina sérica y el peso corporal, al igual que el NRI, pero calculando el peso de referencia del paciente mediante un factor corrector basado en la altura y el sexo para obtener el peso ideal. La fórmula es la siguiente y cuanto menor es el índice mayor es el riesgo de complicaciones:

$$GNRI = (14.89 \times \text{albúmina}) + (41.7 \times \text{peso actual/peso ideal})$$

En los pacientes con EAP sometidos a revascularización el GNRI ha demostrado ser factor independiente para mortalidad, eventos cardiovasculares, reintervenciones y amputaciones mayores. El GNRI también ha demostrado ser factor predictor en pacientes con insuficiencia cardíaca y en pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis (113).

Índice de Control Nutricional (Controlling Nutritional Status – CONUT)

El índice CONUT es un índice de fácil obtención en los pacientes hospitalizados que se validó por primera vez en España en el año 2005 y se basa en la medición de los

niveles de albúmina sérica, linfocitos y colesterol total. Es capaz de detectar pacientes ya desnutridos y pacientes con riesgo de desnutrición, así como hacer un seguimiento diario o semanal, lo que no permiten las medidas antropométricas que tardan semanas o meses en cambiar (114). Se ha utilizado fundamentalmente en pacientes con cáncer gastrointestinal y en pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque recientemente se ha comenzado a utilizar en otras patologías como por ejemplo en la EAP. Un menor valor de CONUT se ha asociado a una mejor cicatrización de las úlceras en pacientes sometidos a revascularización (115). Por otra parte, en pacientes con isquemia crítica también ha demostrado ser predictor de supervivencia y de amputaciones mayores (116).

Índice Pronóstico Nutricional (PNI)

El PNI se describió por primera vez en el año 1980 para predecir complicaciones postoperatorias en pacientes oncológicos sometidos a cirugía gastrointestinal (117). Para su cálculo se tiene en cuenta el nivel de albúmina y los linfocitos totales relacionando de esta forma el estado nutricional con el estado inflamatorio. Se ha utilizado en varios cánceres e incluso ha demostrado ser factor predictor de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, en el síndrome coronario agudo y en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (118, 119). En cuanto a la EAP no se encuentra ampliamente estudiado, aunque en los últimos dos años han surgido estudios que sugieren que un bajo PNI se asocia a una mayor mortalidad en pacientes con isquemia crítica (120) y a un mayor riesgo de amputaciones mayores en pacientes con EAP (121).

2. HIPÓTESIS

La EAP es una enfermedad con una elevada prevalencia siendo factor de riesgo independiente para mortalidad. A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y en los nuevos tratamientos menos agresivos, los pacientes con isquemia crítica continúan presentando una elevada mortalidad así como una elevada tasa de amputaciones mayores.

La EAP es una enfermedad inflamatoria crónica y un estado proinflamatorio favorece su desarrollo y progresión. Los pacientes con isquemia crítica habitualmente presentan un estado proinflamatorio lo que incrementa el riesgo de amputaciones mayores y aumenta la mortalidad. Por ello, es importante conocer el estado inflamatorio para poder actuar de manera temprana mejorando el pronóstico de los pacientes.

La desnutrición ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con EAP, incrementando las complicaciones postoperatorias y la mortalidad. Los pacientes con isquemia crítica presentan un riesgo elevado de presentar desnutrición, por lo que la optimización del estado nutricional debe incluirse como objetivo en el tratamiento.

Debido a la elevada prevalencia de desnutrición es fundamental desarrollar una herramienta de cribado que pueda detectar a los pacientes desnutridos y a los que presenten elevado riesgo de desnutrición para poder actuar en consecuencia. Un buen sistema de cribado nutricional debe ser rápido, fácil de utilizar y universal (122). Además, debe basarse en medidas fiables que sean baratas y de fácil obtención.

Los métodos de detección que utilizan datos antropométricos al ingreso necesitan ser medidos por el personal sanitario por lo que en muchos casos no es posible realizarlo ya que depende de los recursos humanos disponibles. Además, no es posible un seguimiento estrecho durante el ingreso puesto que los datos antropométricos tardan semanas o meses en cambiar (123).

Los métodos de cribado basados en análisis rutinarios son de fácil obtención y alta disponibilidad, ya que se realizan a todos los pacientes en el momento del ingreso. Además, no se trata de un cribado caro ya que se utilizan parámetros habituales como los leucocitos, la albúmina o el colesterol total. De esta forma se puede obtener una valoración nutricional de manera rápida y sencilla de todos los pacientes al ingreso.

Por lo tanto, el conocimiento del estado proinflamatorio y nutricional mediante herramientas de cribado fáciles de obtener, de los pacientes con EAP que precisen cirugía de revascularización, puede influir en evolución postoperatoria tanto sobre la viabilidad de la extremidad afectada como en la aparición de complicaciones sistémicas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMARIO

Estudiar la utilidad de los diferentes marcadores inflamatorios y nutricionales preoperatorios para conocer la evolución postoperatoria a corto y medio plazo (6 y 12 meses) en los pacientes diagnosticados de un primer episodio de isquemia crítica de extremidades inferiores sometidos a una cirugía de revascularización, tanto abierta como endovascular.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Valorar las características demográficas, el estado inflamatorio y el estado nutricional en el momento del ingreso en los pacientes diagnosticados de un primer episodio de isquemia crítica.

Valorar si un estado proinflamatorio preoperatorio influye en la pérdida de extremidad o la necesidad de reintervención por cualquier causa a corto (6 meses) o medio plazo (12 meses) en pacientes con isquemia crítica sometidos a una cirugía de revascularización.

Valorar si los índices nutricionales basados en parámetros analíticos son un método de cribado de desnutrición válido en los pacientes ingresados por un primer episodio de isquemia crítica.

Valorar si un peor estado nutricional, definido por los índices nutricionales basados en parámetros analíticos, es válidos para predecir la pérdida de extremidad o la necesidad de reintervención por cualquier causa a corto (6 meses) o medio plazo (12 meses) en los pacientes ingresados con isquemia crítica sometidos a cirugía de revascularización.

Comparar los diferentes marcadores inflamatorios y nutricionales para determinar cuál es el más adecuado para realizar el cribado en los pacientes ingresados por isquemia crítica y valorar si la combinación de ellos aumenta la capacidad de detección de pacientes vulnerables.

Determinar la relación entre los marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales con el tiempo de estancia hospitalaria.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo sobre una base de datos de carácter prospectivo. Además, se ha diseñado teniendo en cuenta los objetivos marcados por las guías clínicas *The Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE) con el objetivo de garantizar la calidad de este estudio observacional (124).

Se recogieron los datos analíticos y demográficos de cada uno de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión tras la cirugía de revascularización, y posteriormente se procedía a actualizar la base de datos periódicamente cada 3 meses para obtener los resultados de morbilidad y mortalidad tras la intervención.

Se dividió a los pacientes en grupos según la clínica que presentaban al ingreso en función de la clasificación de Rutherford. Se realizó una valoración preoperatoria del estado nutricional e inflamatorio en las primeras 48 horas de ingreso con un análisis de sangre rutinario. A continuación, se clasificó a los pacientes de cada grupo en función de su estado nutricional e inflamatorio y se registraron las complicaciones postquirúrgicas, las amputaciones mayores y la mortalidad a los tres meses, a los seis y finalmente a los doce meses.

4.2 SELECCIÓN DE PACIENTES

En este estudio se incluye a todos los pacientes consecutivos diagnosticados de un primer episodio de isquemia crítica de extremidades inferiores que se sometieron a cirugía de revascularización en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se han recogido datos desde enero de 2016 hasta diciembre de 2020, teniendo una duración total de cinco años.

Se ha considerado diagnóstico de isquemia crítica la presencia de dolor de reposo de al menos dos semanas de duración y/o la presencia de lesiones tróficas sin tenerse en cuenta el valor del ITB. Para la distribución de los pacientes en grupos según la clínica se ha utilizado la clasificación de Rutherford: en el grado 4 se ha clasificado a los pacientes que únicamente presentaban dolor de reposo; en el grado 5 aquellos con lesiones digitales o lesiones en el talón sin afectación ósea o tendinosa; finalmente, en el grado 6 se ha clasificado a aquellos pacientes con lesiones en el talón con afectación ósea y tendinosa, así como lesiones en el tercio inferior de la pierna.

Se han excluido a los pacientes con EAP secundaria a otras causas que no fueran aterosclerosis, los que ya estaban diagnosticados previamente de isquemia crítica, pacientes revascularizados anteriormente y que en el momento del estudio debutaron con isquemia crítica, los pacientes que requirieron una cirugía de revascularización en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario, aquellos pacientes que precisaron una amputación mayor directamente, los pacientes diagnosticados de isquemia aguda, aquellos pacientes a los que no se les realizó una analítica en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, los pacientes cuya analítica no incluía los valores de albúmina sérica o colesterol total, pacientes oncológicos y pacientes menores de edad.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES EN EL PERÍODO DEL ESTUDIO

Para realizar un seguimiento adecuado de los pacientes incluidos en la base de datos del estudio se ha actualizado la base de datos cada 3 meses y se ha recogido todas las consultas de revisión a las que han asistido, las consultas de atención primaria y las pruebas complementarias que se han solicitado en el tiempo del estudio. Se ha considerado pérdida del seguimiento si en tres revisiones consecutivas no se han encontrado datos relacionados con el paciente. La pérdida se ha reflejado en la base de

datos como fecha de última revisión. Los pacientes con pérdida de seguimiento en los primeros doce meses tras la cirugía de revascularización se han excluido del estudio, no excluyéndose los pacientes que presentaban un seguimiento mayor.

4.3 TAMAÑO MUESTRAL

Antes de iniciar el estudio se realizó en primer lugar un cálculo del tamaño muestral que sería necesario para obtener buenos resultados. Para realizar el cálculo se utilizó la herramienta online GRANMO (125). Estimando un riesgo alfa de 0.05, un riesgo beta de 0.20 y un porcentaje de pérdida de seguimiento de un 20% se obtuvo que serían necesarios un total de 132 sujetos para plantear el estudio. En concreto, para poder observar diferencias entre los pacientes expuestos y no expuestos el estudio debería contar con 66 pacientes en el grupo de expuestos y otros 66 en el grupo de no expuestos.

4.4 VARIABLES A ESTUDIO

Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas en las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, así como el tipo de cirugía de revascularización. También se recogieron las complicaciones postquirúrgicas, la necesidad de una segunda cirugía de revascularización y la necesidad de realizar amputaciones mayores o menores a pesar de revascularización.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

- *Edad*: expresada en años en el momento de la cirugía de revascularización inicial.
- *Sexo*.

- *Factores de riesgo cardiovascular*: tabaquismo o extabaquismo, HTA, DM tipo 1 o tipo 2, DLP.
- *Presencia de comorbilidades*: cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, accidentes cerebrovasculares previos y EPOC.
- *Clínica al ingreso*: presencia de dolor de reposo y/o lesiones tróficas en función de la clasificación de Rutherford.
- *Fechas*: fecha de ingreso, fecha de cirugía, fecha de alta hospitalaria, fecha de re-intervención, fecha de amputación mayor, fecha de mortalidad, fecha de último seguimiento.

ESTUDIO BIOLÓGICO

Los datos analíticos se recogieron en un análisis de sangre rutinario realizado en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario. Debido a que la totalidad de los pacientes ingresaron por el servicio de Urgencias no todos se encontraban en ayunas. Los valores de rango de normalidad del laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid se incluyen en el anexo 1.

- *Hemograma completo*:
 - Cifras de hemoglobina (g/dL).
 - Serie blanca: recuento total de leucocitos, linfocitos, monocitos y neutrófilos (/ μ L).
 - Número de plaquetas totales (/ μ L).
- *Bioquímica*:
 - Cifras de creatinina (mg/dL).
 - Cifras de albúmina sérica (g/dL).
 - Cifras de colesterol total (mg/dL).

Recuento de la serie blanca y plaquetas

Antiguamente el recuento de la serie blanca se realizaba de manera manual utilizando una cámara y analizando una muestra diluida. Actualmente la técnica mayormente utilizada es la citometría de flujo que es la que se utilizó en este estudio para realizar el recuento leucocitario. Esta técnica se basa en pasar una suspensión de células por un haz láser focalizado. El impacto de la luz con la célula emite señales que son recogidas por diferentes receptores y convertidos en señales electrónicas que posteriormente serán digitalizadas. La dispersión frontal de la luz indica el tamaño celular y la dispersión de la luz octogonal indica la complejidad de la célula. Por otra parte, además de dispersar la luz, si la célula presentara alguna sonda fluorescente emitiría también fluorescencia, por lo que también se recoge la intensidad de la fluorescencia que lo que indica es la cantidad de cromatina (126, 127).

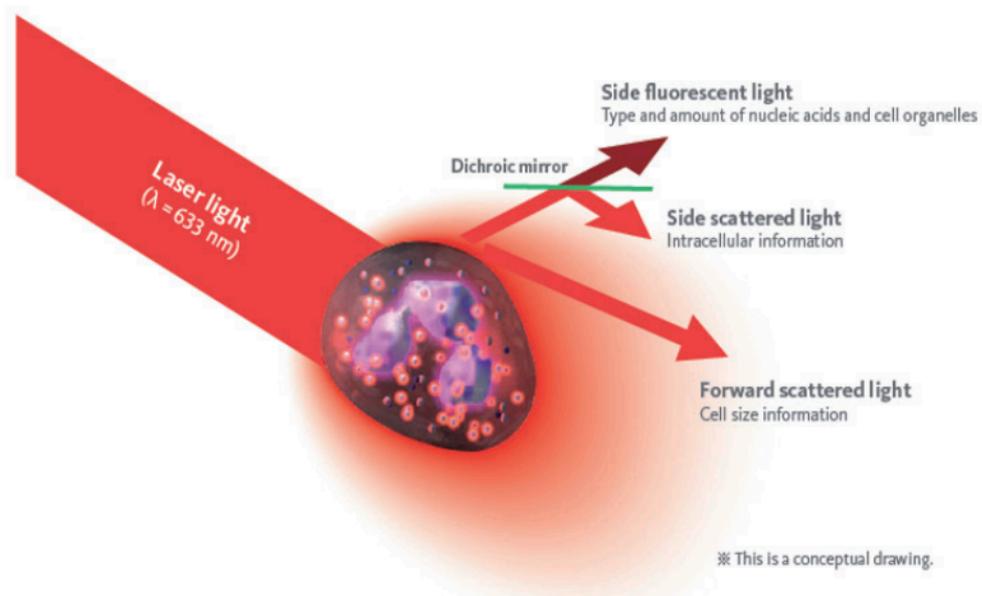


Figura 11: *Dispersión de la luz y fluorescencia mediante citometría de flujo.*

Cifras de Hemoglobina

Para la determinación de las cifras de hemoglobina en este estudio se ha utilizado la técnica de la cianometahemoglobina. Esta técnica consiste en convertir la hemoglobina en cianometahemoglobina mediante una disolución de ferrocianuro potásico y cianuro sódico. A continuación, mediante una espectrofotometría a una longitud de onda de 540nm se realiza la lectura y se compara la muestra con un patrón de referencia para determinar la concentración de hemoglobina (128).

Determinación de albúmina sérica

Para la determinación de la albúmina sérica en sangre se ha utilizado una técnica de inmunturbidimétrica. Ésta consiste en un test con anticuerpos anti-albúmina que reaccionan con el antígeno de la muestra del paciente formando un complejo antígeno-anticuerpo que posteriormente se aglutina. La medición de los complejos se realiza mediante turbidimetría. Esta técnica mide la disminución de la luz transmitida a través de la muestra utilizando un espectrofotómetro (129).

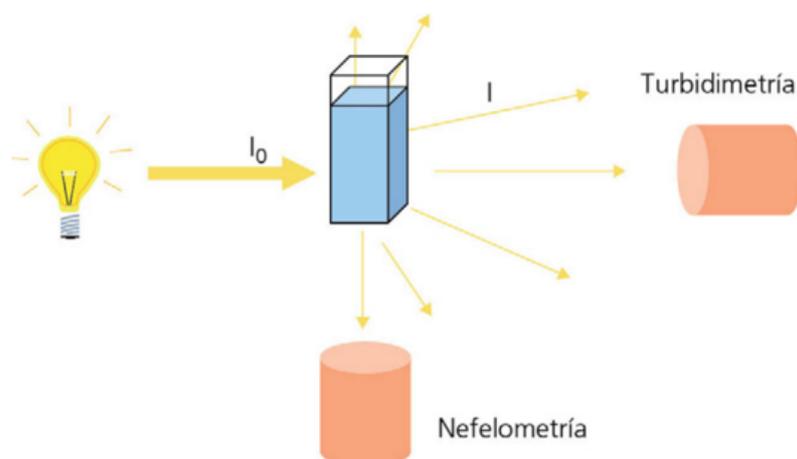


Figura 12: Técnica de turbidimetría.

Determinación de cifras de colesterol

Para la determinación de las cifras de colesterol se ha utilizado un método enzimático colorimétrico. Mediante la enzima colesterol-esterasa los ésteres de colesterol de la muestra se desdoblan a ácidos grasos y colesterol libre. A continuación, la enzima colesterol oxidasa oxida el colesterol a peróxido de hidrógeno y colest-4-en-3-ona que en presencia de peroxidasa se forma un colorante rojo. La intensidad de este colorante es directamente proporcional a la cantidad de colesterol. La medición de la concentración de colesterol se realiza midiendo la cantidad de luz que es absorbida por la muestra (130, 129).

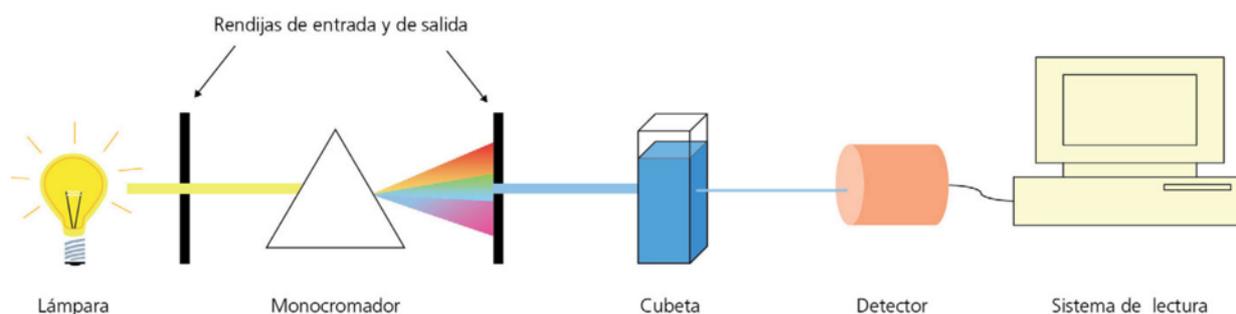


Figura 13: esquema de espectrofotómetro para medición de la absorbancia.

Determinación de las cifras de creatinina

Para la determinación de las cifras de creatinina se ha utilizado una prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffe. El método se basa en que la creatina al mezclarse ácido pícrico en un medio alcalino forma complejos de color amarillo-naranja siendo la tasa de formación del color proporcional a la concentración de creatinina (131).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- *Técnica quirúrgica utilizada:* si se realizó tratamiento endovascular, cirugía abierta o se optó por un tratamiento híbrido.
- *Tipos de tratamiento endovascular:* angioplastia simple, angioplastia y stent, angioplastia con paclitaxel, angioplastia y stent con paclitaxel, endarterectomía.
- *Tipos de cirugía abierta:* bypass aorto-bifemoral, bypass áxilo-femoral, bypass ilio-femoral, bypass fémoro-femoral, tromboendarterectomía (TEA) femoral, bypass fémoro-popliteo a primera porción, bypass fémoro-popliteo a tercera porción con prótesis y con vena safena y bypass fémoro-distal.
- *Sector arterial tratado:* aorto-ilíaco, ilio-femoral, fémoro-popliteo y poplíteo-distal.
- *Amputaciones menores:* amputación menor requerida durante el ingreso o en el mismo acto quirúrgico.
- *Necesidad de re-intervención:* si se precisó nueva cirugía de revascularización, el tipo de cirugía (cirugía abierta, endovascular o tratamiento híbrido) y tiempo libre de reintervención.
- *Transfusión de hemoderivados:* necesidad de transfusión de concentrados de hematíes durante el postoperatorio.

MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS

Marcadores inflamatorios

Para reflejar el estado inflamatorio de los pacientes en el momento del ingreso se han utilizado lo siguientes marcadores:

- *Ratio neutrófilo/linfocito (NLR)*: relación entre el valor absoluto de neutrófilos y de linfocitos por mm³.
- *Ratio plaqueta/linfocitos (PLR)*: relación entre el valor absoluto de plaquetas y linfocitos por mm³.
- *Ratio linfocito/monocito (LMR)*: relación entre el valor absoluto de linfocitos y monocitos por mm³.

Índice Pronóstico Nutricional (PNI)

El Índice Pronóstico Nutricional calcula la relación entre linfocitos totales en mm³ y la albúmina sérica mediante la siguiente fórmula (117):

$$PNI = (10 \times \text{albúmina sérica [g/dL]}) + (0.005 \times \text{linfocitos totales})$$

Índice de Control Nutricional (CONUT)

El índice CONUT calcula la relación entre linfocitos totales, el colesterol total y albúmina sérica. Para el cálculo clasifica cada uno de los parámetros en función del riesgo para desnutrición (normal, bajo, moderado y severo) y se obtiene una puntuación final entre 0 y 12 (114). La fórmula es la siguiente:

Parámetro	Grado desnutrición			
	<i>Normal</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>
Albúmina sérica (g/dL)	3.5 – 4.5	3.0 – 3.49	2.5 – 2.9	< 2.5
<i>Valor</i>	0	2	4	6
Linfocitos totales	> 1600	1200 - 1599	800 - 1199	< 800
<i>Valor</i>	0	1	2	3
Colesterol total (mg/dL)	> 180	140 - 180	100 – 139	< 100
<i>Valor</i>	0	1	2	3
CONUT	0 - 1	2 - 4	5 - 8	9 - 12

Tabla III: Cálculo del índice CONUT que es la suma de los valores de albúmina sérica, colesterol total y linfocitos totales en valor absoluto..

VARIABLES PRINCIPALES

- *Mortalidad*: mortalidad a los seis y doce meses tras la cirugía de revascularización.
- *Amputaciones mayores*: amputaciones mayores realizadas tras cirugía de revascularización a los seis y doce meses, tiempo libre de amputación.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

GENERALIDADES Y PROGRAMA INFORMÁTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25.0 (IBM Systems, USA). Los valores de significación estadística se han expresado con tres cifras decimales y se ha considerado estadísticamente significativos los valores de *p-valor* que fueron inferiores a 0.05. Por otra parte, para el resto de resultados, se utilizaron dos cifras decimales redondeándose el último valor decimal al siguiente número superior si la cifra era mayor o igual que 5.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para el análisis descriptivo se realizó el cálculo de la media como medida de tendencia central y como medida de dispersión se calculó la desviación estándar. Los valores fueron expresados mediante la media \pm desviación estándar (SD).

CONTRASTE DE HIPÓTESIS

Para realizar el contraste de hipótesis en primer lugar se realizó un análisis para determinar si las variables cuantitativas seguían una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y calculando la homocedastidad de las varianzas. Si las variables presentaban una distribución normal, para la comparación de medias de variables dicotómicas se utilizó la prueba *t* de Student. Por el contrario, si las variables no presentaban una distribución normal se utilizó el test *U* de Mann-Whitney para la comparación de medias de las variables dicotómicas. Por otra parte, se utilizó el test Chi-cuadrado para la comparación de proporciones entre variables cualitativas

Cuando las variables presentaban más de dos categorías y presentaban una distribución normal se utilizó el test ANOVA para estudiar si había diferencias significativas entre las medias de los diferentes grupos. Por otra parte, si no se cumplía el criterio de normalidad o de homocedastidad de las varianzas se empleó el test de Kruskal-Wallis.

PUNTOS DE CORTE MEDIANTE CURVAS COR (CARACTERÍSTICA OPERATIVA DEL RECEPTOR)

Con el fin de determinar si los marcadores nutricionales e inflamatorios eran buenas herramientas para predecir morbilidad se realizó un análisis mediante curvas

COR. Con este análisis se establecieron puntos de corte en los que se alcanzó la sensibilidad y especificidad más alta para predecir los eventos.

Mediante este análisis también se obtuvo el Área Bajo la Curva (AUC) que reflejaba cuánto de bueno era el marcador pronóstico para determinar qué pacientes se clasificaban como vulnerables. Cuando el valor del AUC resultó ser próximo a 0.5 se consideró como que el marcador no tenía capacidad de discriminación. Por otra parte, cuanto más próximo era el valor a 1.00 mayor era su capacidad discriminatoria.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y TIEMPO LIBRE AMPUTACIÓN

Para determinar la supervivencia, el tiempo libre de amputación y el de reintervención realizó un análisis de supervivencia mediante una Kaplan-Meier. Mediante estas curvas se determinó la probabilidad de que ocurriera el evento estudiado en el tiempo de seguimiento.

En todos los casos, con estas curvas de supervivencia se estudió la probabilidad de que ocurriera el evento estudiado entre dos grupos de pacientes. Para este análisis se utilizó el test log-rank y se consideró que la diferencia era significativa cuando el p-valor fue inferior a 0.05.

REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE

Entre los objetivos del estudio se planteó si los pacientes con un estado proinflamatorio y un peor estado nutricional presentaban una mayor mortalidad o amputaciones mayores. Dado que las variables dependientes (mortalidad y amputaciones mayores) eran variables dicotómicas se realizó un análisis mediante una regresión logística binaria.

Mediante este análisis se obtuvo la Odds Ratio (OR) que indicaba la fortaleza de la asociación entre las variables. El valor 1 se consideró valor nulo y cuanto más se alejara de él, más fuerte se consideró la asociación. Por otra parte, si el valor obtenido era inferior a 1, para el cálculo de la OR se dividió este valor entre 1 obteniéndose, de esta forma, la fortaleza de asociación.

ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES CUANTITATIVAS: CORRELACIONES DE PEARSON Y DE SPEARMAN

Para el estudio del grado de asociación entre dos variables cuantitativas se realizó una correlación de Pearson si se trataba de variables que siguieran una distribución normal. Si por el contrario las variables no presentaban una distribución normal se utilizó la correlación de Spearman.

Si al realizar el análisis la correlación era positiva significaba que al incrementar una de las variables también lo hacía la otra. Si esta correlación era negativa significaba que al disminuir una variable aumentaba la otra. Finalmente, si el valor era igual a 0 se consideró correlación nula y por lo tanto ausencia de relación entre las variables. La fortaleza de la asociación se obtuvo en función de los valores de la r de Pearson y la ρ de Spearman:

- 0: No existe correlación.
- 0.01 – 0.10: Correlación débil.
- 0.11 – 0.50: Correlación media.
- 0.51 – 0.75: Correlación considerable.
- 0.76 – 0.90: Correlación muy fuerte.
- 0.91 – 1.00: Correlación perfecta.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio es observacional y no se ha realizado ninguna intervención sobre los pacientes. Se utilizaron las analíticas solicitadas al ingreso de forma rutinaria sin incluir parámetros fuera de la práctica clínica habitual ni solicitar análisis adicionales, recogiendo únicamente los datos de los análisis indicados por el médico responsable en el momento del ingreso. Las diferentes variables a estudio se obtuvieron de la historia clínica sin incorporarse datos personales en el estudio. A pesar de ello, para evitar la identificación de los pacientes se procedió a realizar un proceso de seudonimización de datos personales en base a lo indicado en la normativa vigente (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y Garantía de Derechos Digitales). Para la seudonimización de los datos se asoció a cada número de historia un número aleatorio sin que guardara relación con el número original. Por ello, no se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes incluidos, asegurándose en todo momento la protección de los datos personales. Por otra parte, el protocolo del estudio fue aprobado por la comisión de investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI 23-3136TESIS) y se cumplieron en todo momento los principios éticos de la declaración de Helsinki. Finalmente, el estudio se ha registrado también en la base de datos internacional de *clinical trials* (NCT04756115).

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA COHORTE

Se analizaron un total de 517 pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores desde enero de 2016 hasta diciembre de 2020. Del total del pacientes 98 (18.95%) fueron excluidos por no presentar analítica de control en las primeras 24 horas del ingreso. Además, de los 419 pacientes restantes se excluyeron otros 79 pacientes (18.85%) por no presentar cifras de colesterol total en la analítica realizada en el momento del ingreso quedando un total de 340 pacientes (figura 14).

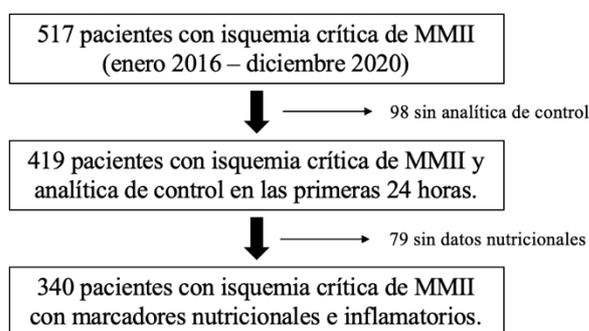


Figura 14: Algoritmo de selección de casos.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La edad media de los 340 pacientes incluidos fue de 72.85 ± 11.31 años (rango 37 - 93), de los cuales la mayoría fueron varones (73.5%). En cuanto a los antecedentes personales, el 28.2% de los pacientes eran fumadores activos, el 63.8% presentaban DM y un 27.9% tenían ERC. El resto de comorbilidades y factores de riesgo se muestran en la tabla IV.

Variable	N (%)
Hombre	250 (73.50%)
Mujer	90 (26.50%)
Fumador	96 (28.20%)
Exfumador	115 (33.80%)
HTA	259 (76.20%)
DM	217 (63.80%)
ERC	95 (27.90%)
DLP	176 (51.80%)
CI	99 (29.10%)
ACV	36 (10.60%)
EPOC	43 (12.60%)

Tabla IV: Características demográficas del total de la cohorte.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cuanto a las características clínicas del total de la cohorte, 243 (71.5%) pacientes presentaron lesiones tróficas en el momento del diagnóstico frente a 97 (28.5%) que presentaron dolor de reposo únicamente. De los 243 pacientes que presentaron lesiones tróficas, 46 de ellos presentaron lesiones extensas y fueron clasificados como Rutherford 6. Los 197 pacientes restantes presentaron pérdida tisular menor y fueron clasificados como Rutherford 5.

Rutherford	N (%)	
4	97 (28.5%)	
5	197 (57.90%)	243 (71.50%)
6	46 (13.50%)	

Tabla V: Características clínicas de la cohorte inicial.

Cuando se clasificó a los pacientes en función de la clínica que presentaron al ingreso se observó que los pacientes con pérdida de sustancia eran significativamente mayores (74.45 ± 10.37 versus 68.84 ± 12.56 , $p=0.000$) y con mayor proporción de DM (71.19% versus 45.36 , $p=0.000$). Por otra parte, se observó que los pacientes con dolor de reposo eran más fumadores que los pacientes con lesiones tróficas (43.30% versus 22.63% , $p=0.000$). No se observaron más diferencias significativas en cuanto a comorbilidades en función de la clínica.

Variable	Rutherford 4 N (%)	Rutherford 5 y 6 N (%)	p-valor
Edad	68.84 ± 12.56	74.45 ± 10.37	0.000
Tabaquismo	42 (43.30%)	55 (22.63%)	0.000
HTA	71 (73.19%)	188 (77.37%)	0.415
DM	44 (45.36%)	173 (71.19%)	0.000
DLP	45 (46.39%)	131 (53.91%)	0.210
ERC	22 (22.68%)	73 (30.04%)	0.172
CI	26 (26.80%)	73 (30.04%)	0.553
EPOC	12 (12.37%)	31 (12.76%)	0.923
ACV	9 (9.28%)	27 (11.11%)	0.620

Tabla VI: Diferencias entre los pacientes que presentaban dolor de reposo y los pacientes con lesiones.

Se analizó también a los pacientes que presentaron lesiones tróficas y se analizó si existían diferencias en las características basales entre los pacientes clasificados como Rutherford 5 y 6. Se observó que los pacientes con pérdida tisular menor (Rutherford 5) presentaron mayor proporción de DM y ERC que los pacientes clasificados como Rutherford 6, sin observarse otras diferencias estadísticamente significativas.

Variable	Rutherford 5 N (%)	Rutherford 6 N (%)	p-valor
<i>Edad</i>	74.47 ± 10.25	74.39 ± 10.98	0.965
<i>Tabaquismo</i>	44 (22.33%)	11 (23.91%)	0.818
<i>HTA</i>	150 (76.14%)	38 (82.61%)	0.345
<i>DM</i>	147 (74.62%)	26 (56.52%)	0.015
<i>DLP</i>	108 (54.82%)	23 (50.00%)	0.555
<i>ERC</i>	65 (32.99%)	8 (17.39%)	0.038
<i>CI</i>	61 (30.96%)	12 (26.08%)	0.516
<i>EPOC</i>	28 (14.21%)	3 (6.52%)	0.159
<i>ACV</i>	20 (10.15%)	7 (15.22%)	0.325

Tabla VII: Diferencias entre los pacientes Rutherford 5 y Rutherford 6.

TERAPIA DE REVASCULARIZACIÓN EMPLEADA

La mayoría de los pacientes de la cohorte presentaron lesiones en región supragenicular (84.4%) y 53 pacientes (15.6%) presentaron únicamente lesiones infrageniculares. El territorio más afectado fue el sector fémoro-popliteo (59.4%) seguido del sector ilio-femoral (19.7%). Más de la mitad de estas lesiones se trataron mediante técnicas endovasculares exclusivamente (52.1%) siendo menos frecuente el tratamiento mediante cirugía abierta y los procedimientos híbridos.

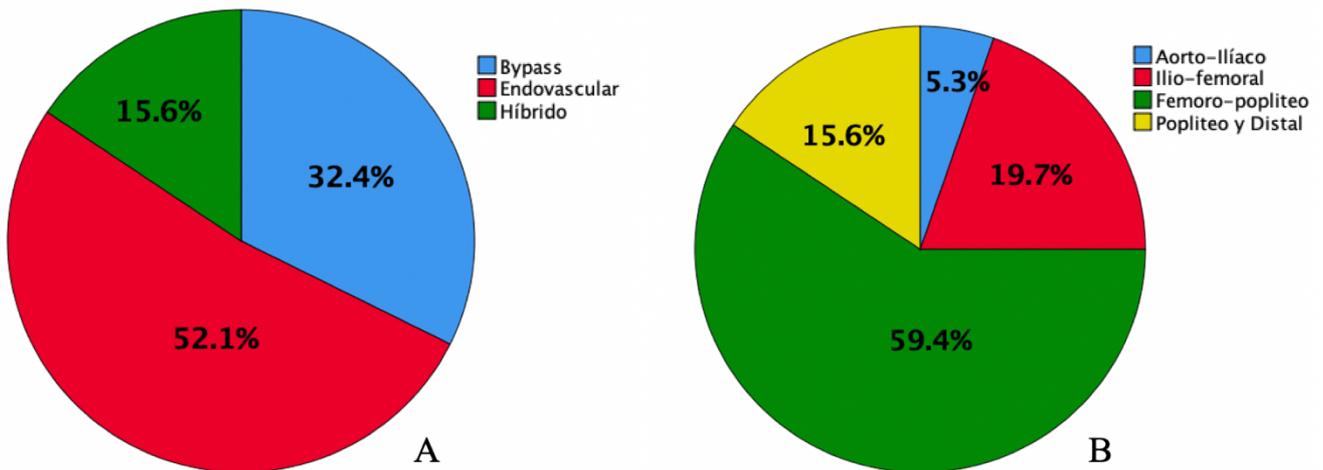


Figura 15. *A: Tipos de tratamiento quirúrgico; B: Sectores arteriales tratados.*

A pesar del tratamiento de revascularización un 37.1% del total de los pacientes de la cohorte precisaron amputaciones menores durante el ingreso. Al dividir a los pacientes en función de la clínica al ingreso, un 50.20% (122) de los pacientes que presentaban lesiones tróficas precisaron amputaciones frente a un 6.18% (6) de los pacientes que presentaron dolor en reposo.

Por otra parte, de los pacientes que requirieron amputaciones menores 1 de ellos requirió amputación mayor en el mismo ingreso por mala evolución de las lesiones. Además, 2 pacientes requirieron amputación mayor directamente tras el tratamiento de revascularización. De estos 3 pacientes que requirieron amputaciones mayores, 2 presentaban lesiones tróficas en el momento del ingreso y 1 presentaba dolor de reposo.

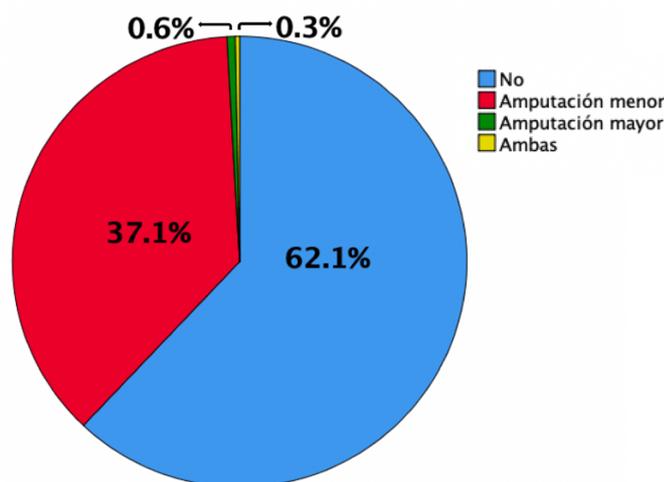


Figura 16: Pacientes que precisaron amputaciones mayores y menores durante el ingreso.

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y TIEMPO DE SEGUIMIENTO

El tiempo de estancia hospitalaria media del total de la cohorte fue de 21.43 ± 14.74 días, con un seguimiento medio de 23.17 ± 15.48 meses. Los pacientes con lesiones tróficas presentaron una mayor estancia hospitalaria frente a los pacientes con dolor en reposo únicamente (17.67 ± 10.86 versus 22.93 ± 15.81 , $p=0.003$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los días de estancia hospitalaria entre los pacientes clasificados como Rutherford 5 y 6 (22.92 ± 16.25 versus 22.98 ± 13.92 , $p=0.590$).

En cuanto al tipo de tratamiento, los pacientes tratados mediante técnicas endovasculares presentaron una estancia hospitalaria inferior a los pacientes tratados mediante cirugía abierta (20.71 ± 15.85 versus 23.44 ± 14.38 , $p=0.004$), sin observarse diferencias significativas entre los procedimientos híbridos y endovasculares. Estos mismos hallazgos se mantuvieron cuando se clasificó a los pacientes en función de la clínica que presentaban al ingreso. Tanto en los pacientes con lesiones tróficas como en los pacientes con dolor en reposo, los que fueron tratados de manera endovascular presentaron una estancia hospitalaria menor que los pacientes tratados mediante cirugía

abierta ($p=0.016$ y $p=0.025$, respectivamente), sin observarse diferencias entre los procedimientos híbridos y endovasculares.

Tipo de tratamiento	Días de estancia: Media \pm SD	<i>p</i>-valor
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>		
<i>Endovascular / Abierto</i>	20.71 \pm 15.85 / 23.44 \pm 14.38	<i>0.004</i>
<i>Endovascular / Híbrido</i>	20.71 \pm 15.85 / 19.68 \pm 11.01	<i>0.651</i>
<i>Híbrido / Abierto</i>	19.68 \pm 11.01 / 23.44 \pm 14.38	<i>0.054</i>
<i>Dolor en reposo</i>		
<i>Endovascular / Abierto</i>	14.54 \pm 9.19 / 19.97 \pm 9.99	<i>0.025</i>
<i>Endovascular / Híbrido</i>	14.54 \pm 9.19 / 18.58 \pm 13.50	<i>0.920</i>
<i>Híbrido / Abierto</i>	18.58 \pm 13.50 / 19.97 \pm 9.99	<i>0.546</i>
<i>Lesiones tróficas</i>		
<i>Endovascular / Abierto</i>	22.23 \pm 16.77 / 25.26 \pm 15.99	<i>0.016</i>
<i>Endovascular / Híbrido</i>	22.23 \pm 16.77 / 20.59 \pm 8.58	<i>0.449</i>
<i>Híbrido / Abierto</i>	20.59 \pm 8.58 / 25.26 \pm 15.99	<i>0.766</i>

Tabla VIII: Tiempo de estancia hospitalaria en función del tipo de tratamiento quirúrgico empleado.

PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los parámetros analíticos del total de la cohorte se muestran en la tabla IX. El valor medio de albúmina sérica se encontraba por encima de 3.50 g/dL y el valor medio de hemoglobina también se encontraba entre los valores de referencia. Por otra parte, sí que se observó un valor elevado de los valores de creatinina sérica. En cuanto a la serie blanca, la cohorte presentaba un número absoluto de neutrófilos por encima de los valores considerados como referencia, no observándose alteraciones en el resto de parámetros.

Variable	Media ± SD	Valores referencia
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.01 ± 2.01	12 – 16
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	260.41 ± 98.47	150 – 400
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.63 ± 1.77	0.5 – 1.1
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	10.07 ± 5.57	4 – 10
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	1.81 ± 1.61	0.9 – 5.2
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	7.23 ± 4.76	1.8 – 8
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.65 ± 0.24	0.16 – 1.00
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.62 ± 0.51	3.50 – 4.90
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	137.38 ± 39.22	120 – 220

Tabla IX: Valores medios de los parámetros analíticos del total de la cohorte.

Al clasificar a los pacientes en función de las características clínicas se observó que los pacientes con lesiones tróficas presentaban mayor número de leucocitos ($p=0.020$) a expensas de los neutrófilos ($p=0.000$), así como un mayor número absoluto de plaquetas ($p=0.004$). Así mismo, los pacientes con lesiones tróficas presentaron unos valores de linfocitos menor que los pacientes con dolor de reposo ($p=0.003$). Por otra parte, también presentaron unos valores de albúmina y colesterol total más bajos que los pacientes con dolor de reposo ($p=0.000$). También se observaron diferencias en cuanto a los valores de hemoglobina, sin embargo, en ambos grupos se encontraba dentro de los valores de referencia.

Variable	Rutherford 4 Media ± SD	Rutherford 5 y 6 Media ± SD	p-valor
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	13.18 ± 2.14	12.01 ± 2.01	0.000
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	227.23 ± 87.94	260.41 ± 98.47	0.002
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	2.31 ± 1.78	1.63 ± 1.77	0.318
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	8.64 ± 3.54	10.07 ± 5.57	0.001
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	2.08 ± 0.98	1.81 ± 1.61	0.003
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	5.65 ± 3.38	7.23 ± 4.76	0.000
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.63 ± 0.25	0.65 ± 0.24	0.433
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.92 ± 0.44	3.62 ± 0.51	0.000
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	156.22 ± 45.59	137.38 ± 39.22	0.000

Tabla X: Valores medios de los parámetros analíticos en función de la clínica que presentaban al ingreso.

Cuando se analizaron los parámetros analíticos en los pacientes con lesiones tróficas, se observó que los pacientes clasificados como Rutherford 6 presentaban unas cifras más bajas de albúmina sérica ($p=0.008$) sin observarse diferencias en cuanto al colesterol total. Tampoco se observó aumento de los valores absolutos de leucocitos, neutrófilos, monocitos o disminución de linfocitos a pesar de presentar lesiones más extensas. Por último, sí se observaron diferencias en cuanto a las cifras de hemoglobina pero sin tener relevancia clínica puesto que se encontraban dentro de los valores de referencia.

Variable	Rutherford 5 Media ± SD	Rutherford 6 Media ± SD	p-valor
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.14 ± 2.04	11.46 ± 1.78	0.036
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	255.02 ± 93.92	283.50 ± 114.24	0.138
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.72 ± 1.91	1.26 ± 0.91	0.302
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	9.62 ± 3.41	11.97 ± 10.56	0.377
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	1.86 ± 1.75	1.59 ± 0.66	0.238
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	7.05 ± 4.75	8.00 ± 4.77	0.460
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.65 ± 0.24	0.66 ± 0.26	0.750
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.66 ± 0.52	3.45 ± 0.41	0.008
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	136.96 ± 40.20	139.21 ± 35.07	0.526

Tabla XI: Valores medios de los parámetros analíticos en los pacientes con lesiones tróficas.

MARCADORES INFLAMATORIOS Y NUTRICIONALES

Los marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales medios de la muestra total se muestran en la tabla XII.

Variable	Media ± SD	Máximo - Mínimo
<i>NLR</i>	4.95 ± 5.48	0.21 – 43.17
<i>PLR</i>	172.89 ± 129.26	7.57 – 1095.65
<i>LMR</i>	3.27 ± 3.37	0.54 – 56.64
<i>PNI</i>	46.47 ± 8.86	27.90 – 140.95
<i>CONUT</i>	3.71 ± 1.81	1.00 – 10.00

Tabla XII: Valores medios de los marcadores inflamatorios y nutricionales del total de la cohorte.

Al comparar a los pacientes con dolor de reposo con los pacientes que presentaron lesiones tróficas, se observó que los pacientes con lesiones presentaban valores más elevados de NLR y PLR ($p=0.005$ y $p=0.001$, respectivamente) sin observarse

diferencias significativas en cuanto a los valores de LMR. Por otra parte, los pacientes con lesiones tróficas presentaban un peor estado nutricional reflejado mediante valores más bajos de PNI y valores del índice CONUT más altos ($p=0.000$).

Variable	Rutherford 4 Media ± SD	Rutherford 5 y 6 Media ± SD	<i>p</i>-valor
<i>NLR</i>	3.65 ± 4.54	5.47 ± 5.73	0.005
<i>PLR</i>	136.92 ± 110.78	187.25 ± 133.44	0.001
<i>LMR</i>	3.72 ± 2.12	3.09 ± 3.75	0.121
<i>PNI</i>	49.57 ± 6.99	45.23 ± 9.23	0.000
<i>CONUT</i>	2.91 ± 1.48	4.03 ± 1.84	0.000

Tabla XIII: Valores medios de los marcadores en función de la clínica que presentaban al ingreso

Al analizarse únicamente los pacientes con lesiones tróficas no se observaron diferencias significativas en los marcadores que reflejaban el estado inflamatorio. En cambio, sí que se observó que los pacientes con Rutherford 6 presentaban un peor estado nutricional al ingreso, presentando valores de PNI más bajos ($p=0.006$). En cuanto al índice CONUT no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

Variable	Rutherford 5 Media ± SD	Rutherford 6 Media ± SD	<i>p</i>-valor
<i>NLR</i>	5.20 ± 5.23	6.66 ± 7.47	0.245
<i>PLR</i>	180.65 ± 131.81	215.52 ± 138.13	0.111
<i>LMR</i>	3.16 ± 4.08	2.74 ± 1.66	0.274
<i>PNI</i>	45.88 ± 9.74	42.45 ± 5.88	0.006
<i>CONUT</i>	3.97 ± 1.85	4.28 ± 1.75	0.247

Tabla XIV: Valores medios de los marcadores en los pacientes con lesiones tróficas.

5.2 ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO

MORTALIDAD A CORTO PLAZO (6 MESES)

De los 340 pacientes del total de la cohorte, 54 (15.88%) pacientes fallecieron en los primeros 6 meses tras la cirugía de revascularización, de los cuales 46 (85.18%) presentaban lesiones tróficas y únicamente 7 (14.82%) dolor en reposo. Los pacientes que fallecieron eran mayores (77.54 ± 10.47 versus 71.97 ± 11.26 , $p=0.001$), presentaron mayor proporción de HTA (18.15% versus 8.64%, $p=0.041$) y mayor proporción de ERC (29.47% versus 10.61%, $p=0.000$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, tabaquismo, DM, DLP, CI, EPOC o ACV.

En cuanto a los valores analíticos, se observó que los pacientes fallecidos presentaron valores más bajos de niveles de albúmina sérica ($p=0.000$) y de linfocitos ($p=0.000$). También se observaron valores más bajos de hemoglobina pero se encontraban dentro de los valores de referencia considerados como normales. Por otra parte, se observó que los pacientes que fallecieron presentaron valores más altos de creatinina sérica ($p=0.004$) y de neutrófilos ($p=0.010$).

Variable	Fallecidos	No fallecidos	p-valor
<i>Edad</i>	77.54 ± 10.47	71.97 ± 11.26	0.001
<i>Sexo masculino</i>	42 (77.78%)	208 (72.73%)	0.440
<i>Tabaquismo</i>	31 (57.41%)	180 (62.93%)	0.442
<i>HTA</i>	47 (87.04%)	212 (74.13%)	0.041
<i>DM</i>	39 (72.22%)	178 (62.24%)	0.161
<i>DLP</i>	31 (57.41%)	145 (50.70%)	0.366
<i>CI</i>	18 (33.33%)	81 (28.32%)	0.457
<i>EPOC</i>	9 (16.67%)	34 (11.89%)	0.333
<i>ACV</i>	9 (16.67%)	27 (9.44%)	0.113
<i>ERC</i>	28 (51.85%)	67 (23.43%)	0.000
<i>Cirugía Abierta</i>	10 (28.52%)	100 (34.96%)	0.067
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.39 ± 0.46	3.76 ± 0.49	0.000
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	142.51 ± 54.29	142.80 ± 39.30	0.779
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	11.39 ± 2.10	12.53 ± 2.07	0.000
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	11.27 ± 9.74	9.36 ± 3.58	0.182
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	1.82 ± 3.12	1.89 ± 0.85	0.000
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	8.32 ± 7.82	6.49 ± 3.43	0.010
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.61 ± 0.20	0.65 ± 0.25	0.229
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	256.17 ± 102.01	249.96 ± 95.73	0.930
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	2.30 ± 2.57	1.73 ± 5.81	0.004

Tabla XV: Diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos del total de la cohorte.

Marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales

Del total de la cohorte, los pacientes fallecidos presentaron valores más altos de CONUT ($p=0.000$), NLR ($p=0.000$) y PLR ($p=0.004$), así como valores más bajos de PNI ($p=0.002$). En cuanto al LMR no se hallaron diferencias significativas ($p=0.718$). Sin embargo, cuando se analizó a los pacientes con lesiones tróficas y con dolor en reposo por separado, los pacientes con dolor de reposo sí presentaron valores de LMR

significativamente más bajos ($p=0.015$). En cuanto al índice CONUT, NLR, PLR y PNI se obtuvieron los mismos hallazgos.

Variable	Fallecidos	No fallecidos	<i>p</i>-valor
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>			
<i>CONUT</i>	4.78 ± 2.13	3.51 ± 1.67	<i>0.000</i>
<i>NLR</i>	7.39 ± 7.73	4.49 ± 4.82	<i>0.000</i>
<i>LMR</i>	3.42 ± 7.46	3.24 ± 1.78	<i>0.718</i>
<i>PLR</i>	219.55 ± 138.28	164.08 ± 125.79	<i>0.004</i>
<i>PNI</i>	43.01 ± 14.74	47.12 ± 7.09	<i>0.002</i>
<i>Pacientes con dolor en reposo</i>			
<i>CONUT</i>	4.00 ± 1.60	2.81 ± 1.44	<i>0.039</i>
<i>NLR</i>	8.32 ± 10.21	3.23 ± 3.46	<i>0.006</i>
<i>LMR</i>	2.24 ± 0.79	3.85 ± 2.15	<i>0.015</i>
<i>PLR</i>	229.30 ± 158.79	128.61 ± 102.64	<i>0.015</i>
<i>PNI</i>	42.76 ± 4.48	50.18 ± 6.86	<i>0.002</i>
<i>Pacientes con lesiones tróficas</i>			
<i>CONUT</i>	4.91 ± 2.20	3.83 ± 1.68	<i>0.001</i>
<i>NLR</i>	7.23 ± 7.34	5.07 ± 5.23	<i>0.001</i>
<i>LMR</i>	3.63 ± 8.07	2.96 ± 1.51	<i>0.281</i>
<i>PLR</i>	217.86 ± 136.30	180.10 ± 132.09	<i>0.021</i>
<i>PNI</i>	43.05 ± 15.90	45.74 ± 6.76	<i>0.000</i>

Tabla XVI: Diferencias en los marcadores pronósticos entre los pacientes fallecidos y no fallecidos.

Tras observarse estas diferencias significativas con los pacientes fallecidos, mediante una curva COR se establecieron unos puntos de corte para cada uno de los marcadores con el fin de determinar su capacidad para predecir mortalidad a corto plazo. También se realizó el punto de corte para el LMR dado que los pacientes con dolor en reposo sí que presentaron diferencias significativas.

El punto de corte establecido para el NLR fue 4.00 con una sensibilidad de 70.4% y una especificidad del 61.2% (área bajo la curva [AUC] 0.703 [95% IC (Intervalo de confianza) 0.632 – 0.774], $p=0.000$). El punto de corte para el PLR fue 152.195 (AUC 0.659 [95% IC 0.582 – 0.735], $p=0.000$) con una sensibilidad del 61.1% y una especificidad de 60.1%. En cuanto al LMR, el punto de corte fue de 2.56 con una sensibilidad de 63% y una especificidad de 60.1% (AUC 0.634 [95% IC 0.556 – 0.713], $p=0.002$).

En cuanto a los marcadores nutricionales, el punto de corte para el PNI fue 44.45 con una sensibilidad de 70.4% y una especificidad de 61.2% (AUC 0.740 [95% IC 0.667 – 0.814], $p=0.000$). Finalmente, el punto de corte establecido para el índice CONUT fue 4.00 con una sensibilidad de 74.1% y una especificidad de 73.8% (AUC 0.682 [95% IC 0.597 – 0.767], $p=0.000$).

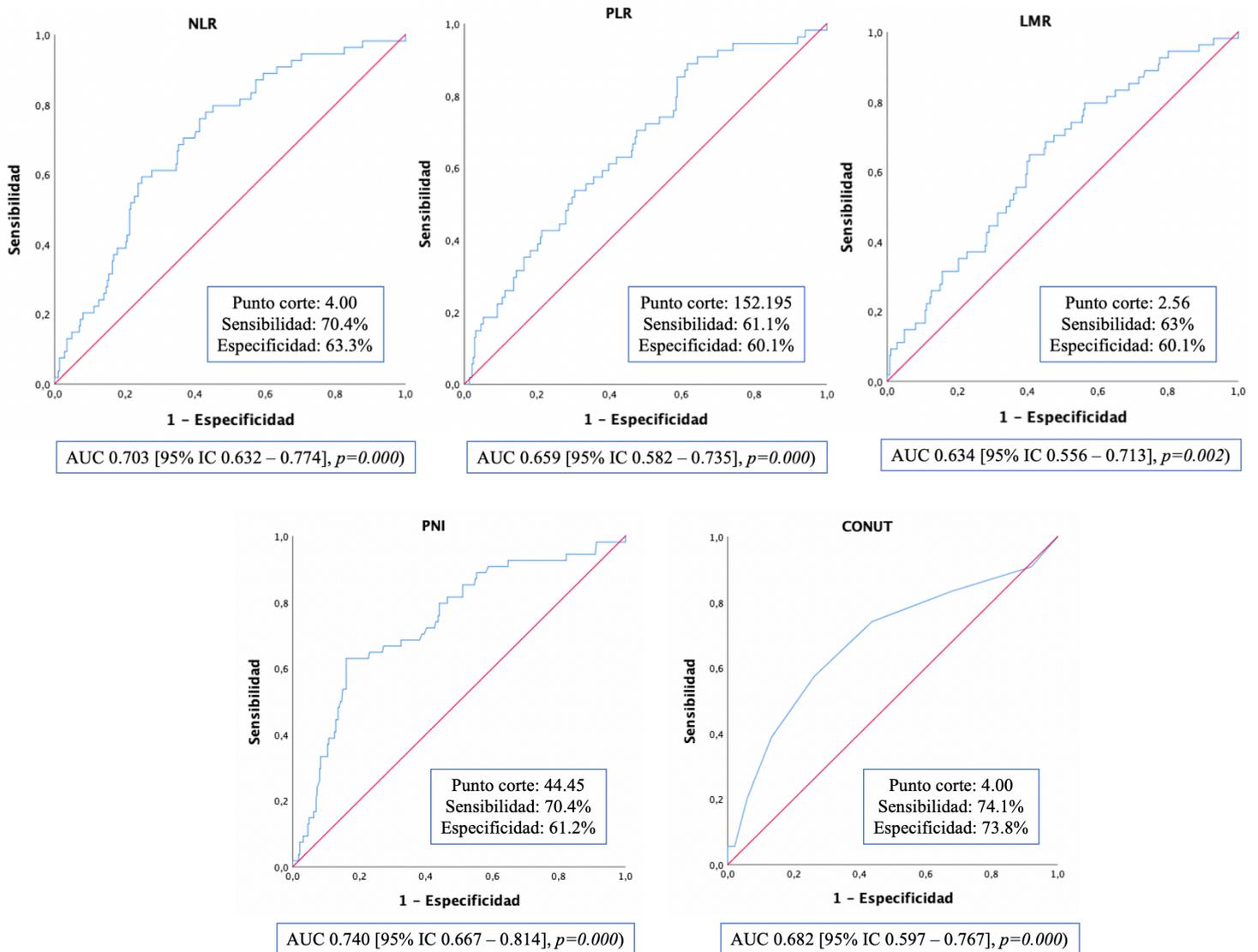


Figura 17: Curvas COR y puntos de corte para predecir mortalidad a corto plazo (6 meses).

En función de estos puntos de corte, se observó que al menos un 42% de los pacientes del total de la cohorte presentaban un estado proinflamatorio y un 43% de los pacientes presentaban desnutrición medido por los marcadores nutricionales en el momento del ingreso. El marcador que logró identificar mayor cantidad de pacientes vulnerables fue el índice CONUT (48.5%).

Cuando se realizó el análisis en función de la clínica presentada al ingreso, se observó que los pacientes con lesiones tróficas presentaban un mayor porcentaje de pacientes vulnerables que los pacientes con dolor en reposo. También presentaban un

mayor porcentaje de pacientes con desnutrición, siendo el índice CONUT el que identificó mayor porcentaje de pacientes vulnerables. El porcentaje de pacientes vulnerables según los diferentes marcadores se puede observar en la tabla XVII.

Variable	Número (%)
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>	
<i>NLR</i>	144 (42.40%)
<i>LMR</i>	147 (43.20%)
<i>PLR</i>	147 (43.20%)
<i>PNI</i>	149 (43.80%)
<i>CONUT</i>	165 (48.50%)
<i>Pacientes con dolor en reposo</i>	
<i>NLR</i>	22 (22.70%)
<i>LMR</i>	33 (34.00%)
<i>PLR</i>	25 (25.80%)
<i>PNI</i>	19 (19.60%)
<i>CONUT</i>	30 (30.90%)
<i>Pacientes con lesiones tróficas</i>	
<i>NLR</i>	122 (50.20%)
<i>LMR</i>	114 (46.90%)
<i>PLR</i>	122 (50.20%)
<i>PNI</i>	130 (53.50%)
<i>CONUT</i>	135 (55.60%)

Tabla XVII: Porcentaje de pacientes vulnerables en función de los diferentes marcadores.

Análisis de supervivencia

Una vez clasificados los pacientes según su estado inflamatorio y nutricional se realizó un análisis de supervivencia para determinar si estos pacientes vulnerables presentaban una menor supervivencia en los primeros seis meses tras la cirugía de

revascularización. Así mismo se diferenció a los pacientes en función de la clínica al ingreso para determinar si estos marcadores eran válidos en pacientes con diferentes características basales.

Del total de la cohorte, se observó que los pacientes con valores más elevados de NLR, PLR y CONUT, así como valores más bajos de PNI presentaron una menor supervivencia ($p=0.000$, $p=0.004$, $p=0.000$ y $p=0.000$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de LMR ($p=0.060$). Sin embargo, estas diferencias no siempre se encontraron cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica.

Los pacientes con dolor en reposo que presentaban valores más elevados de NLR, PLR y CONUT presentaron menor supervivencia ($p=0.044$, $p=0.008$ y $p=0.035$, respectivamente), sin observarse diferencias significativas en cuanto a PNI ($p=0.145$). Tampoco se observaron diferencias significativas en función de los valores de LMR ($p=0.071$).

Así mismo, los pacientes con lesiones tróficas que presentaron valores más altos de NLR y CONUT presentaron una menor supervivencia ($p=0.000$ y $p=0.002$), no observándose diferencias en cuanto a los valores de PLR ($p=0.125$). Tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a los valores de LMR ($p=0.056$). Sin embargo, sí que se apreció que los pacientes con un PNI menor presentaron menor supervivencia ($p=0.001$).

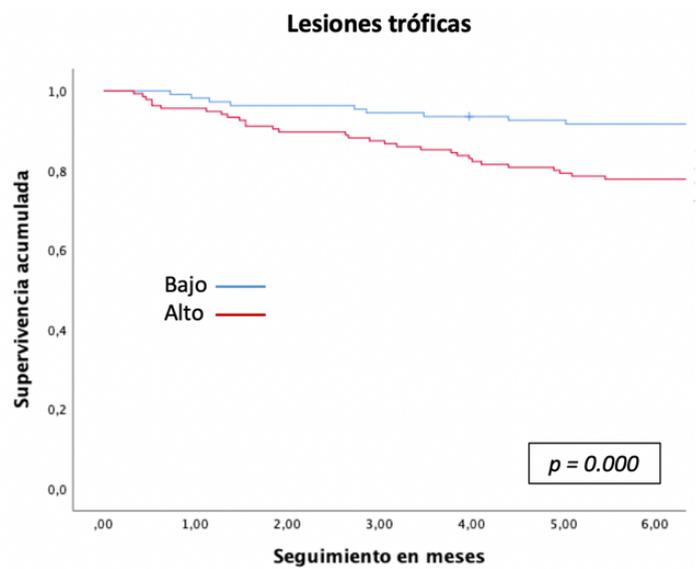
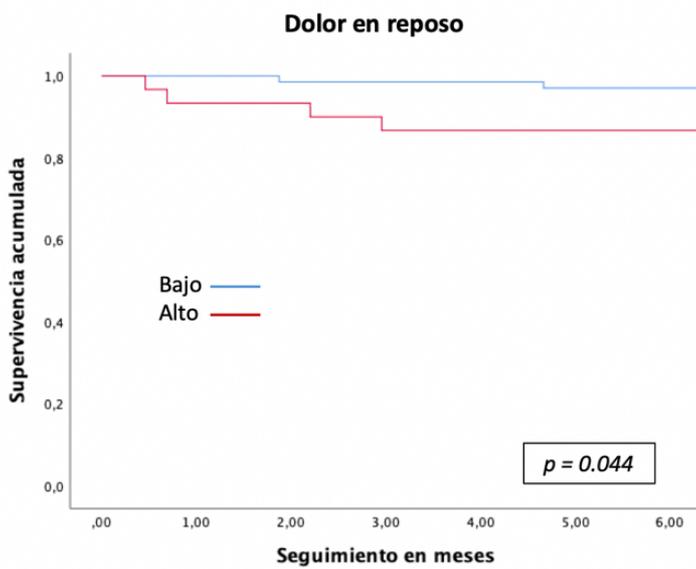
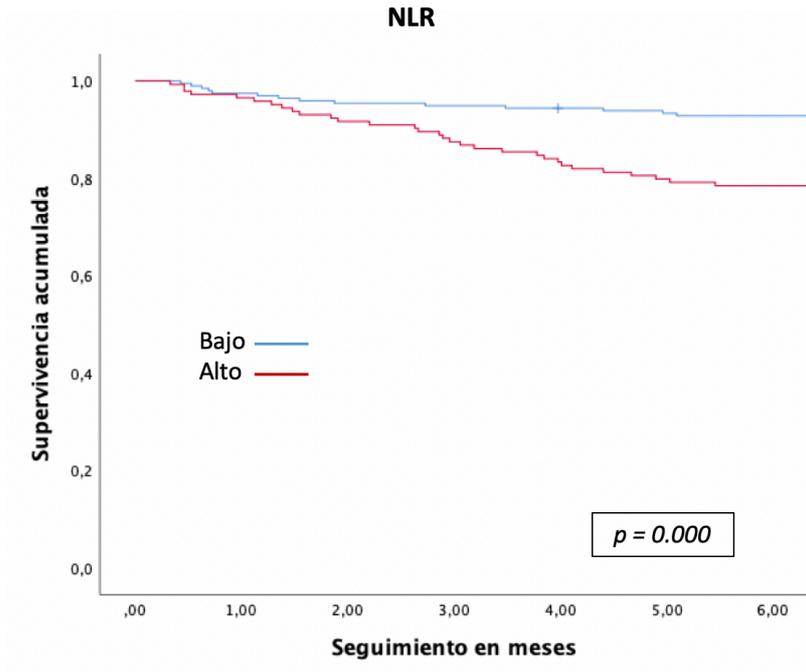


Figura 18: Curvas de supervivencia según el marcador NLR (total de pacientes y según la clínica).

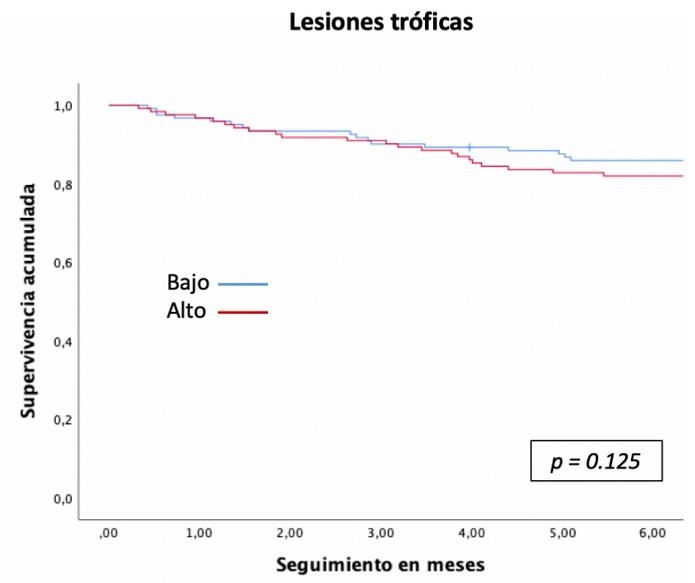
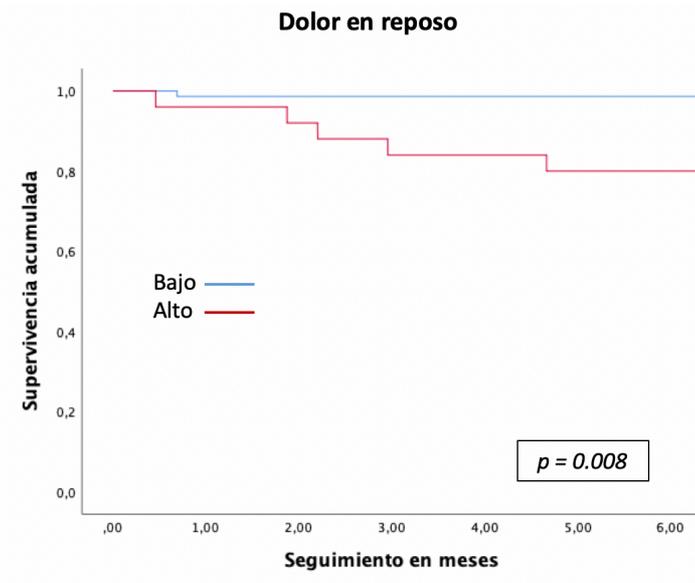
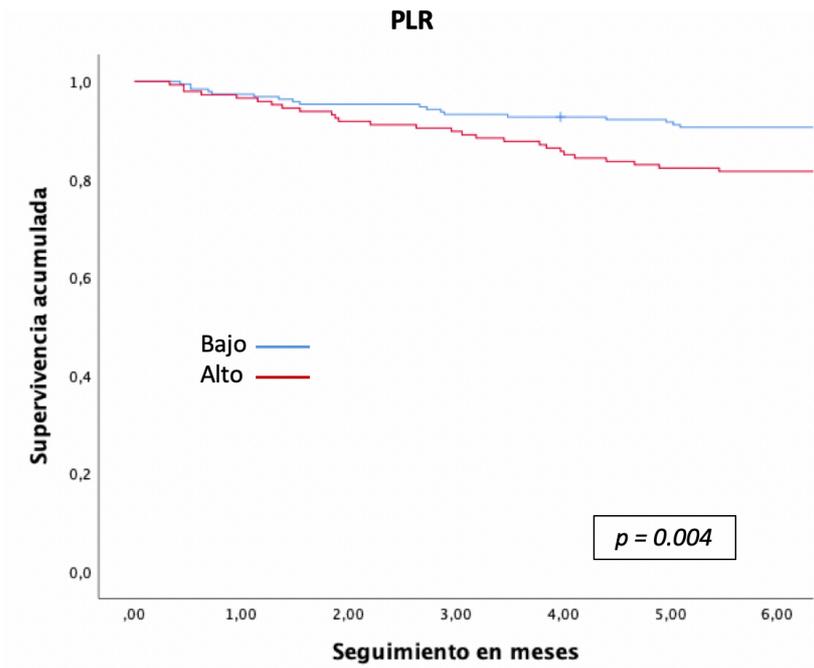


Figura 19: Curvas de supervivencia según el marcador PLR (total de pacientes y según la clínica).

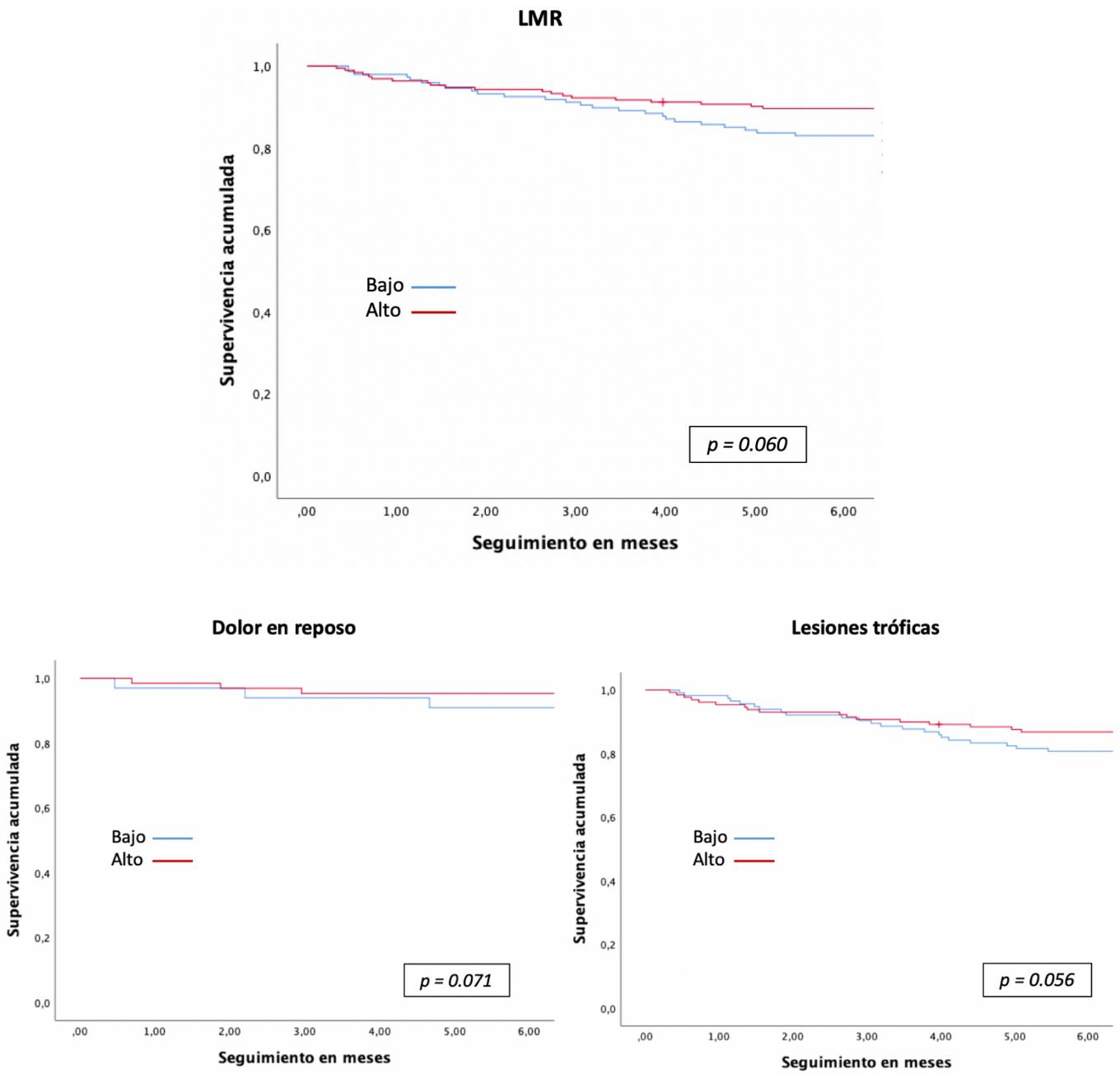


Figura 20: Curvas de supervivencia según el marcador LMR (total de pacientes y según la clínica).

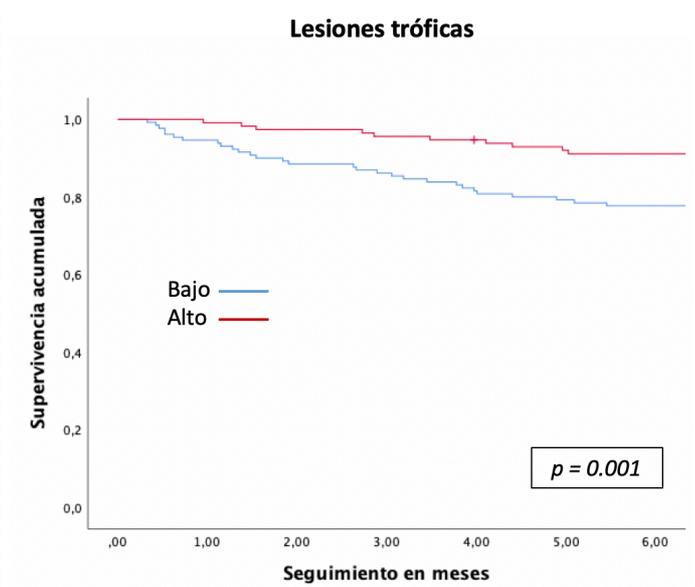
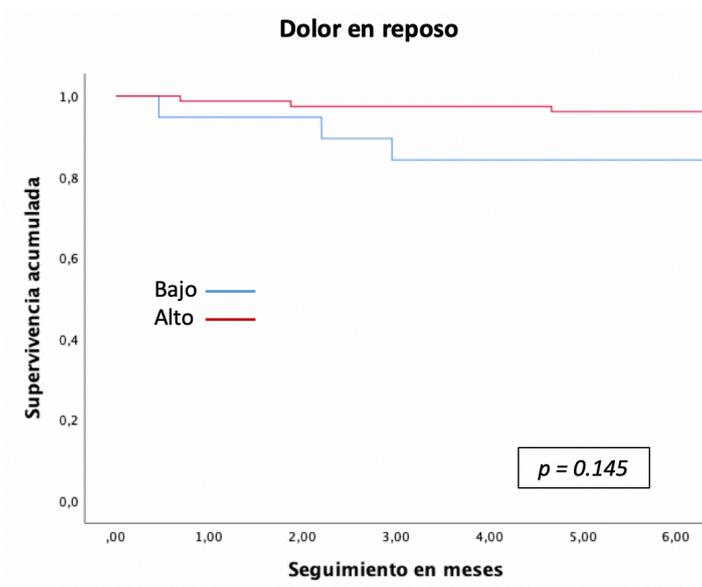
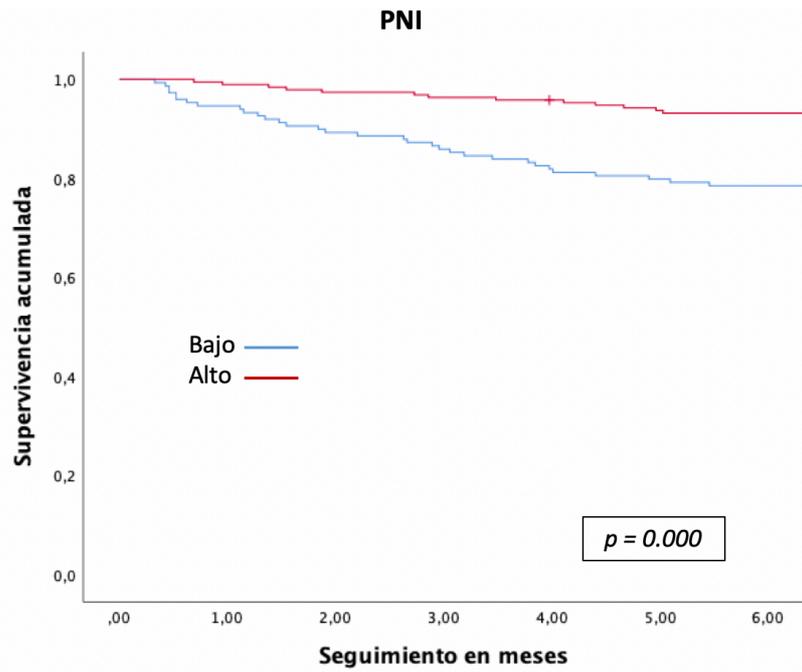


Figura 21: Curvas de supervivencia según el marcador PNI (total de pacientes y según la clínica).

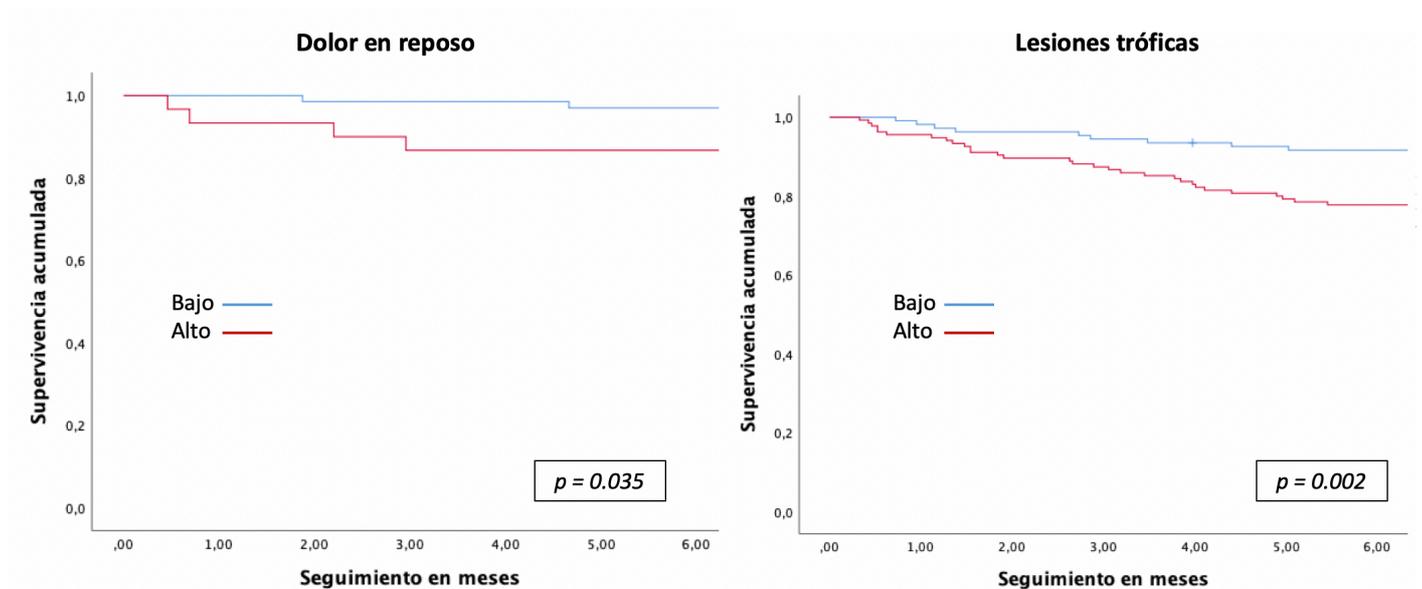
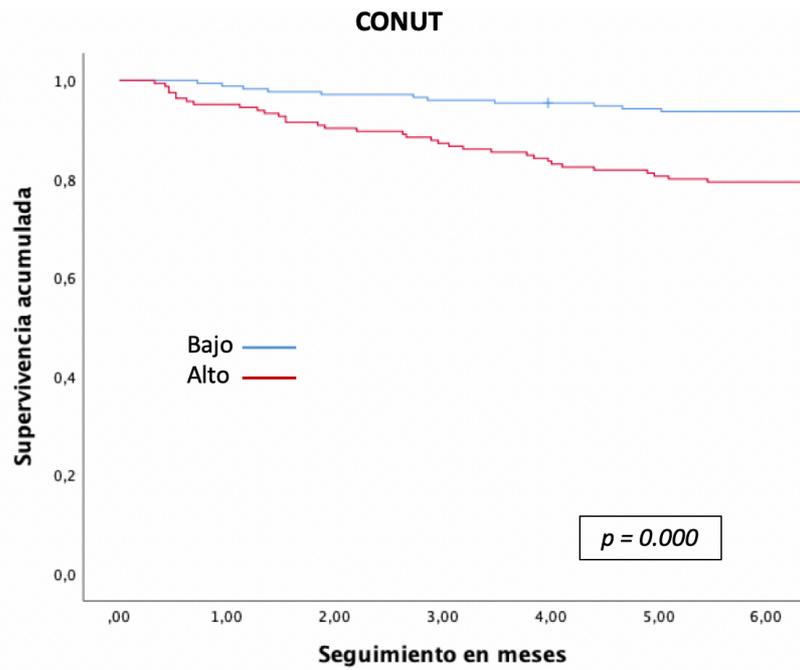


Figura 22: Curvas de supervivencia según el marcador CONUT (total de pacientes y según la clínica).

Análisis univariante y multivariante

Tal y como se muestra en el análisis de supervivencia, los pacientes con menor PNI así como valores elevados de CONUT, NLR y PLR presentaron una menor supervivencia en los primeros 6 meses tras la cirugía de revascularización. Por ello, se

realizó un análisis para determinar cuál era el mejor marcador para predecir mortalidad a corto plazo.

En primer lugar, se realizó un análisis univariante donde se observó que unos niveles más elevados de NLR y de PLR se asociaron de manera estadísticamente significativa con mortalidad a corto plazo ($p=0.002$ y $p=0.007$). En cuanto a los marcadores nutricionales, se observó que unos niveles elevados de CONUT y bajos de PNI también se asociaron con mortalidad a seis meses ($p=0.001$ y $p=0.000$). No se observó asociación estadísticamente significativa con los valores de LMR y la mortalidad a corto plazo.

A continuación, se realizó un análisis multivariante donde se compararon todos los marcadores nutricionales e inflamatorios que demostraron significación estadística con mortalidad a corto plazo en el análisis univariante. Tras este análisis, el único marcador que se asoció con mortalidad a los seis meses fue el índice CONUT ($p=0.003$).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
NLR	1.07	1.03 – 1.12	0.002	1.04	0.98 – 1.11	0.241
PLR	1.01	1.01 – 1.04	0.007	0.99	0.99 – 1.02	0.675
LMR	1.02	0.94 – 1.09	0.720	-	-	-
PNI	0.92	0.88 – 0.96	0.001	0.98	0.95 – 1.03	0.502
CONUT	1.45	1.23 – 1.70	0.000	1.36	1.11 – 1.66	0.003

Tabla XVIII: Análisis univariante y multivariante comparando los diferentes marcadores.

Una vez se obtuvo el mejor marcador para predecir mortalidad, se realizó un nuevo análisis univariante y multivariante junto con otros factores de riesgo que también podrían influir en el pronóstico de estos pacientes.

Según el análisis univariante, una edad elevada, el tabaquismo, las lesiones tróficas en el momento del ingreso y la presencia de HTA y ERC se asociaron de manera estadísticamente significativa con mortalidad ($p=0.001$, $p=0.039$, $p=0.018$, $p=0.046$ y $p=0.000$, respectivamente). Además, los niveles de CONUT mayores a 4 también se asociaron con mortalidad a corto plazo ($p=0.000$).

Por otra parte, cuando se realizó el análisis multivariante únicamente una edad superior a 75 años, la presencia de ERC y un índice CONUT superior a 4.00 se relacionaron de manera estadísticamente significativa con la mortalidad a corto plazo ($p=0.012$, $p=0.001$ y $p=0.003$, respectivamente), siendo los tres únicos marcadores independientes de mortalidad a corto plazo en los pacientes con isquemia crítica.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
Edad >75	2.77	1.48 – 5.20	0.001	2.49	1.22 – 5.07	0.012
Fumador	2.22	1.02 – 4.36	0.039	1.35	0.68 – 2.66	0.386
HTA	2.34	1.02 – 5.41	0.046	1.43	0.58 – 3.52	0.439
DM	1.58	0.83 – 3.00	0.164	-	-	-
DLP	1.31	0.73 – 2.36	0.366	-	-	-
ERC	3.52	1.93 – 6.41	0.000	2.79	1.48 – 5.25	0.001
EPOC	1.48	0.67 – 3.30	0.335	-	-	-
CI	1.26	0.68 – 2.36	0.458	-	-	-
ACV	1.92	0.85 – 4.35	0.119	-	-	-
CONUT	3.68	1.92 – 7.06	0.000	2.86	1.43 – 5.73	0.003
Reintervención	0.73	0.34 – 1.59	0.432	-	-	-
Cirugía abierta	0.52	0.32 – 1.03	0.112	-	-	-
Rutherford 5 y 6	2.59	1.17 – 5.73	0.018	1.61	0.69 – 3.75	0.274

Tabla XIX: Análisis univariante y multivariante comparando los múltiples factores de riesgo.

MORTALIDAD A MEDIO PLAZO (12 MESES)

Del total de la cohorte un total de 79 (23.2%) pacientes fallecieron en el primer año tras la cirugía de revascularización, de los cuales 15 (18.99%) presentaron dolor en reposo en el momento del ingreso y 64 (81.01%) presentaron lesiones tróficas. Al igual que los pacientes que fallecieron a los 6 meses, estos pacientes eran mayores ($p=0.000$) y presentaban mayor proporción de HTA y ERC ($p=0.000$ y $p=0.001$, respectivamente). No se encontraron diferencias en cuanto a tabaquismo, sexo, CI, ACV, EPOC, DM, DLP o tipo de cirugía empleada.

Variable	Fallecidos	No fallecidos	<i>p</i>-valor
<i>Edad</i>	76.97 ± 10.64	71.60 ± 11.23	0.000
<i>Sexo masculino</i>	60 (75.95%)	190 (72.80%)	0.578
<i>Tabaquismo</i>	45 (56.96%)	166 (63.60%)	0.287
<i>HTA</i>	72 (91.14%)	187 (71.65%)	0.000
<i>DM</i>	56 (70.88%)	161 (61.68%)	0.136
<i>DLP</i>	47 (59.49%)	129 (49.42%)	0.117
<i>CI</i>	25 (31.64%)	74 (28.35%)	0.572
<i>EPOC</i>	13 (16.46%)	30 (11.49%)	0.245
<i>ACV</i>	11 (13.92%)	25 (9.58%)	0.271
<i>ERC</i>	34 (43.03%)	61 (23.37%)	0.001
<i>Cirugía Abierta</i>	17 (21.52%)	93 (35.63%)	0.098

Tabla XX: Diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos del total de la cohorte.

En cuanto a los marcadores nutricionales e inflamatorios, los pacientes fallecidos presentaron valores más elevados de NLR, PLR y CONUT ($p=0.000$), así como valores más bajos de PNI ($p=0.001$). Al igual que en los pacientes que fallecieron a los seis meses, no se observaron diferencias en cuanto al LMR.

Al realizar el análisis según la clínica al ingreso se observó que los pacientes fallecidos que presentaron dolor en reposo también presentaban valores elevados de NLR, PLR y CONUT ($p=0.000$, $p=0.003$ y $p=0.006$, respectivamente), así como valores más bajos de PNI ($p=0.000$). Al igual que los pacientes que fallecieron a los seis meses, también presentaron niveles de LMR más bajos ($p=0.015$).

En cuanto a los pacientes con lesiones tróficas, se observó que los pacientes fallecidos presentaron valores más elevados de NLR y CONUT ($p=0.042$ y $p=0.001$, respectivamente), así como valores de PNI más bajos ($p=0.000$). Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto a los valores de LMR o PLR.

Variable	Fallecidos	No fallecidos	p-valor
Total de pacientes de la cohorte			
CONUT	4.54 ± 2.04	3.46 ± 1.66	0.000
NLR	7.05 ± 7.17	4.32 ± 4.68	0.000
LMR	3.11 ± 6.20	3.31 ± 1.81	0.646
PLR	221.14 ± 163.17	158.28 ± 113.45	0.000
PNI	43.54 ± 12.63	47.36 ± 7.15	0.001
Pacientes con dolor en reposo			
CONUT	3.87 ± 1.64	2.73 ± 1.39	0.006
NLR	8.44 ± 9.55	2.77 ± 1.89	0.000
LMR	2.23 ± 0.87	3.99 ± 2.16	0.015
PLR	254.10 ± 211.25	115.48 ± 61.83	0.003
PNI	43.70 ± 5.30	50.64 ± 6.74	0.000
Pacientes con lesiones tróficas			
CONUT	4.70 ± 2.11	3.79 ± 1.67	0.001
NLR	6.73 ± 6.54	5.03 ± 5.37	0.042
LMR	3.32 ± 6.87	3.01 ± 1.53	0.561
PLR	213.41 ± 150.76	177.89 ± 125.82	0.065
PNI	43.50 ± 13.82	45.85 ± 6.83	0.000

Tabla XXI: Diferencias en los marcadores pronósticos entre los pacientes fallecidos y no fallecidos.

Análisis de supervivencia

A continuación, se realizó un análisis de supervivencia para ver si los pacientes clasificados como vulnerables, según los puntos de corte iniciales, presentaban menor supervivencia al año de la cirugía de revascularización. También se realizó este análisis en función de la clínica que presentaban los pacientes en el momento del ingreso.

Del total de la cohorte se observó que los pacientes con niveles más elevados de NLR, PLR y CONUT presentaron menor supervivencia en los primeros 12 meses ($p=0.000$, $p=0.003$ y $p=0.000$, respectivamente). También presentaron menor

supervivencia aquellos pacientes que presentaron niveles más bajos de LMR y PNI ($p=0.000$). Sin embargo, tal y como sucedía en los pacientes que fallecieron a los 6 meses, estas diferencias no siempre se encontraron cuando se analizó a los pacientes según la clínica en el momento del ingreso.

Los pacientes que ingresaron con dolor en reposo que cursaron con valores de NLR, PLR y CONUT elevados presentaron una menor supervivencia ($p=0.001$, $p=0.000$ y $p=0.005$, respectivamente). Además, a diferencia de los pacientes que fallecieron en los primeros seis meses, los pacientes con niveles más bajos de LMR y PNI sí que presentaron una menor supervivencia en los primeros 12 meses tras la cirugía de revascularización ($p=0.003$ y $p=0.002$).

En cuanto a los pacientes con lesiones tróficas, los pacientes con valores altos de NLR y CONUT presentaron menor supervivencia ($p=0.001$ y $p=0.002$) y al igual que en el análisis de supervivencia que se realizó a los seis meses, no se encontraron diferencias en cuanto a los valores de PLR ($p=0.358$). Por otra parte, los pacientes con valores de PNI más bajos presentaron menor supervivencia ($p=0.000$) y a diferencia del análisis de supervivencia a los seis meses, aquellos pacientes que presentaron niveles más bajos de LMR presentaron una menor supervivencia en los primeros 12 meses tras la revascularización ($p=0.023$).

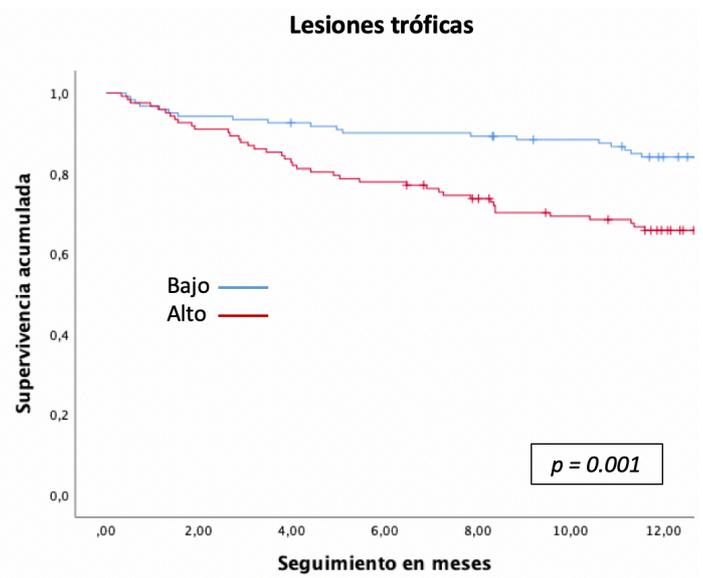
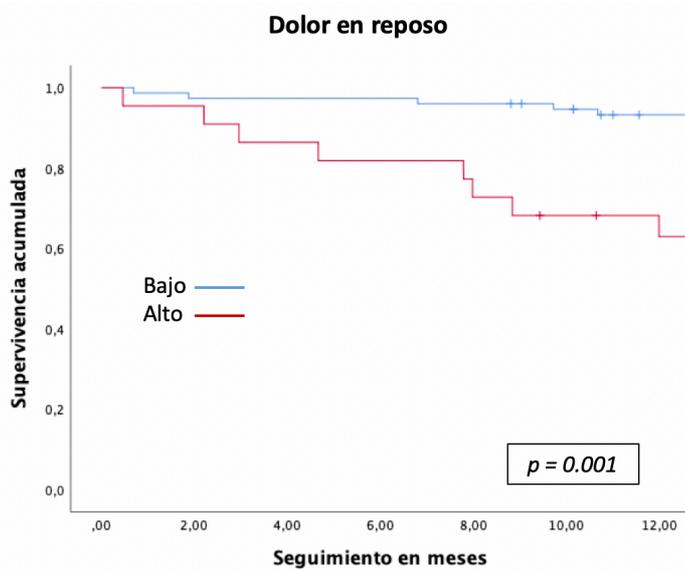
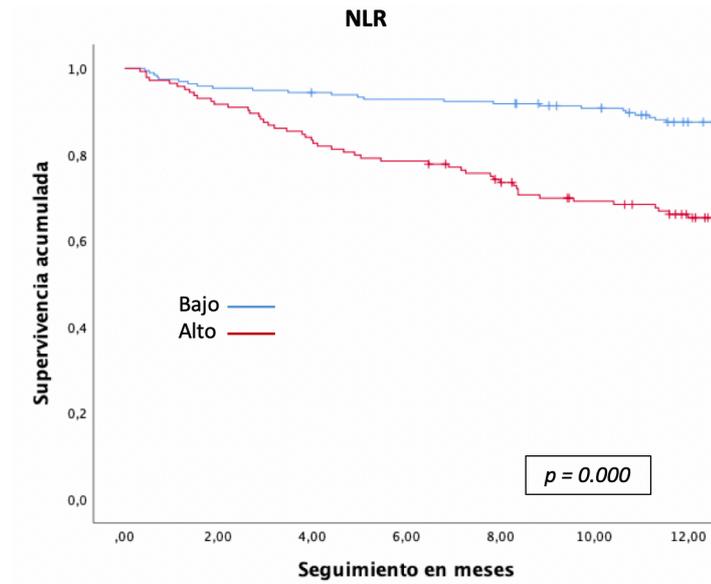


Figura 23: Curvas de supervivencia según el marcador NLR (total de pacientes y según la clínica).

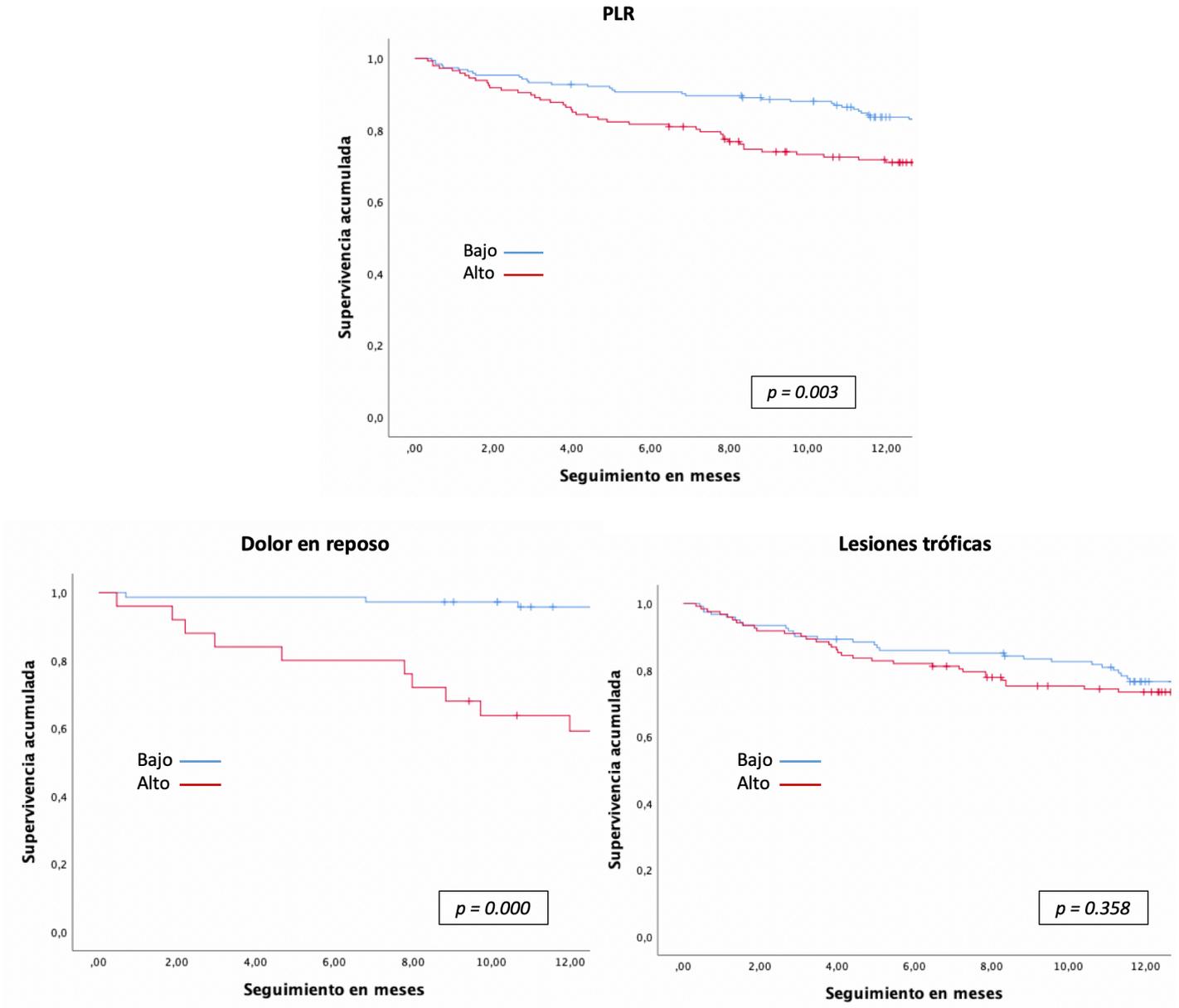


Figura 24: Curvas de supervivencia según el marcador PLR (total de pacientes y según la clínica).

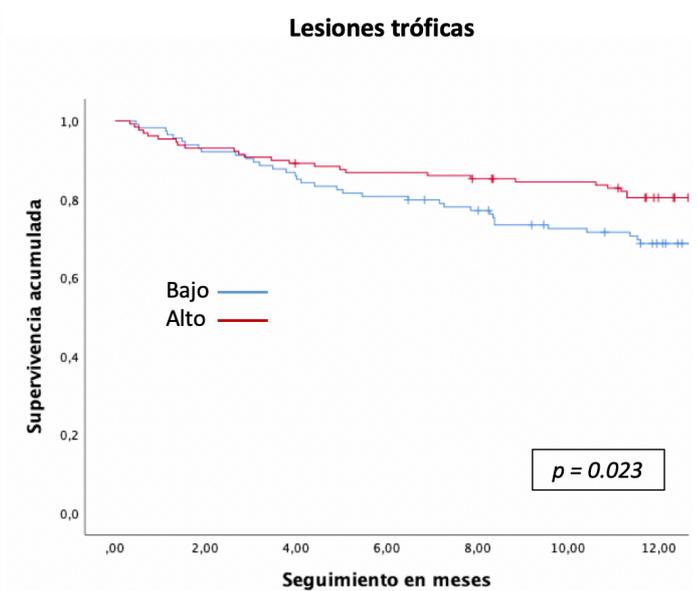
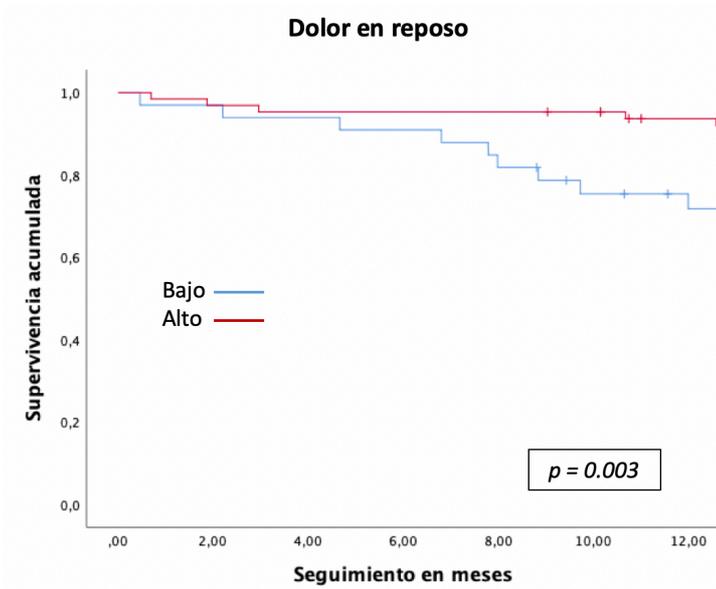
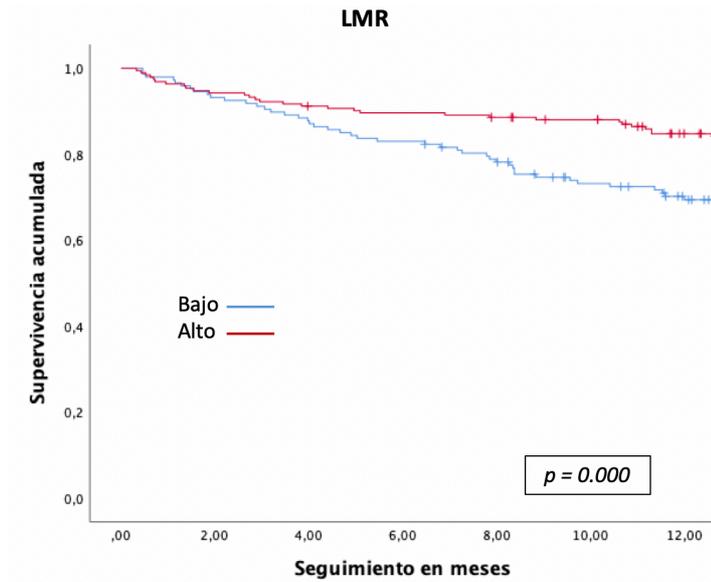


Figura 25: Curvas de supervivencia según el marcador LMR (total de pacientes y según la clínica).

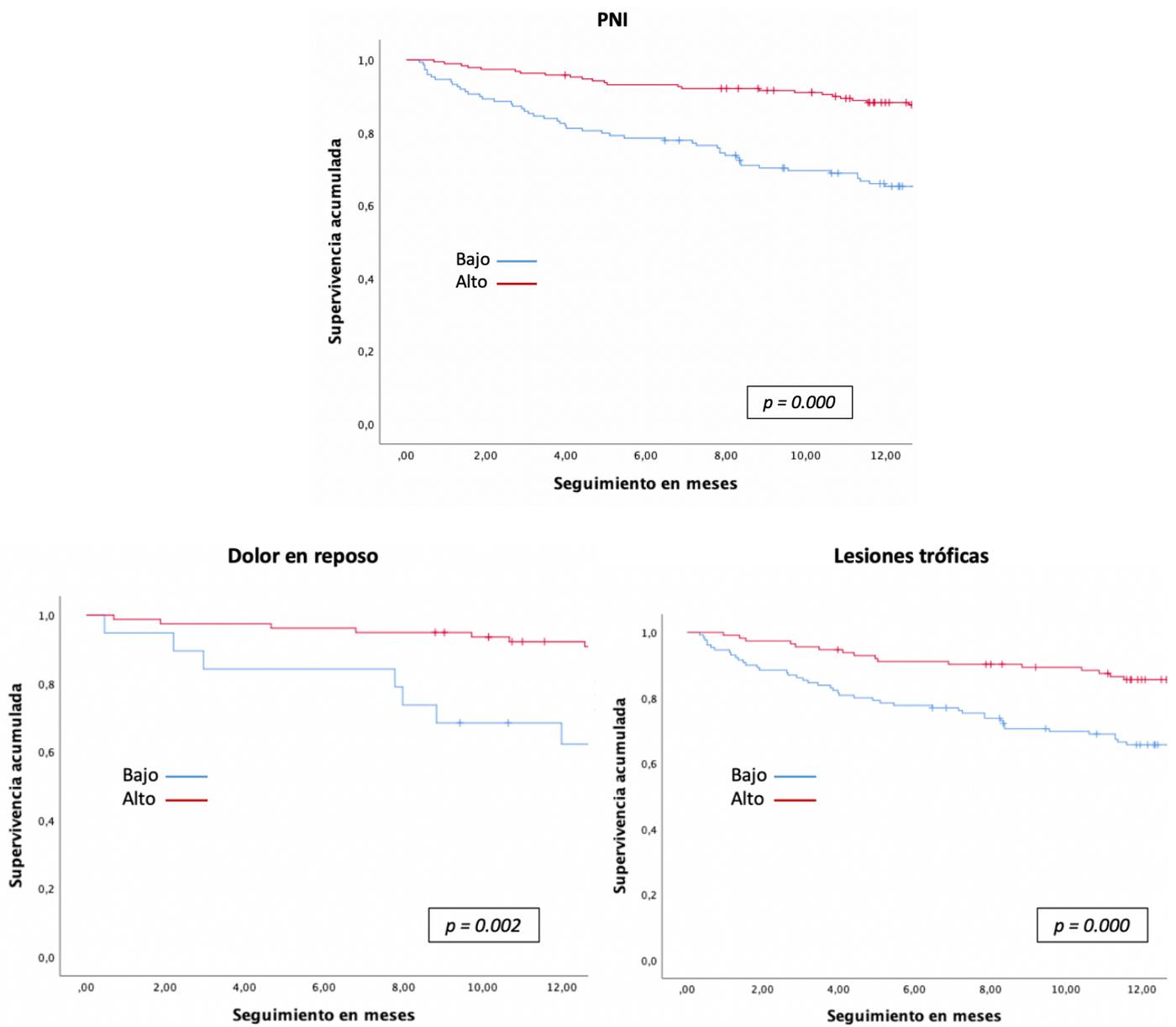


Figura 26: Curvas de supervivencia según el marcador PNI (total de pacientes y según la clínica).

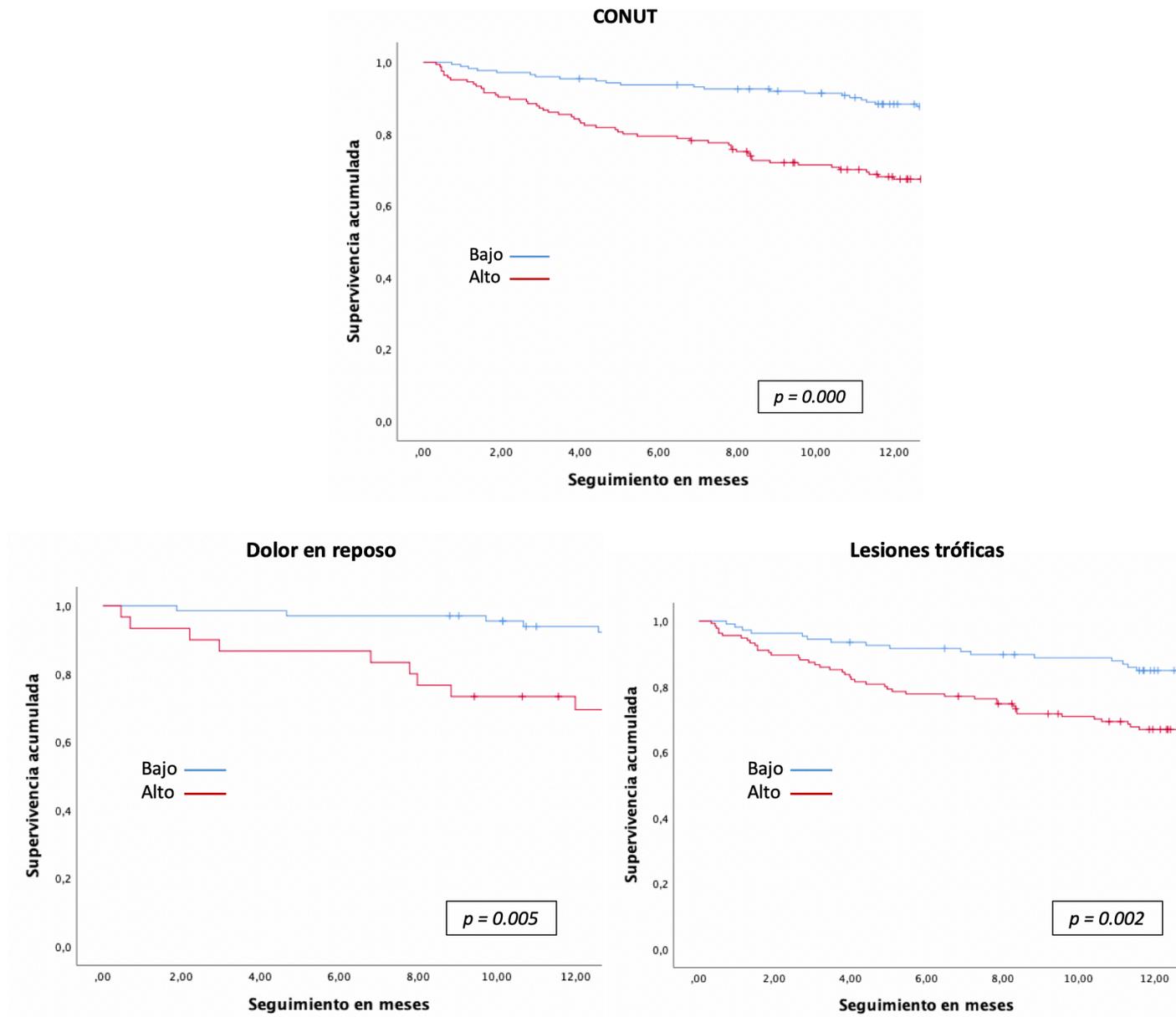


Figura 27: Curvas de supervivencia según el marcador CONUT (total de pacientes y según la clínica).

Análisis univariante y multivariante

Tras observarse estas diferencias en el análisis de supervivencia y al igual que en los pacientes que fallecieron a los seis meses, se realizó un análisis univariante y multivariante con el fin de determinar cómo influían los marcadores en la predicción de

mortalidad a los 12 meses y cuál de los marcadores era el que mejor predecía el pronóstico vital de los pacientes.

En el análisis univariante se observó que valores elevados de NLR y PLR se asociaron de manera estadísticamente significativa con mortalidad a medio plazo ($p=0.001$). En cuanto a los marcadores nutricionales, unos valores elevados de CONUT y bajos de PNI también se asociaron con mortalidad a medio plazo ($p=0.000$). Por otra parte, no se observó asociación con los valores de LMR ($p=0.652$).

A continuación, se realizó un análisis multivariante con los marcadores que habían demostrado asociación significativa. Tras este análisis se observó que únicamente el índice CONUT fue marcador independiente para mortalidad a medio plazo ($p=0.001$), al igual que sucedió con los pacientes que fallecieron a los seis meses.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
NLR	1.08	1.03 – 1.13	0.001	1.04	0.99 – 1.09	0.080
PLR	1.01	1.01 – 1.05	0.001	1.01	0.99 – 1.03	0.603
LMR	0.99	0.88 – 1.08	0.652	-	-	-
PNI	0.93	0.89 – 0.97	0.000	0.98	0.95 – 1.02	0.439
CONUT	1.38	1.20 – 1.59	0.000	1.31	1.12 – 1.53	0.001

Tabla XXII: Análisis univariante y multivariante comparando los diferentes marcadores.

Tras obtenerse el mejor marcador pronóstico se realizó un nuevo análisis univariante y multivariante con otros factores de riesgo que podrían influir también en la mortalidad a medio plazo de los pacientes.

En el análisis univariante se observó que una edad elevada se asociaba de manera estadísticamente significativa con mortalidad a medio plazo ($p=0.000$). También se observó que la presencia de lesiones tróficas, HTA, ERC así como unos valores de

CONUT mayores a 4 se asociaron con mortalidad a medio plazo ($p=0.034$, $p=0.001$, $p=0.001$ y $p=0.000$, respectivamente).

Al realizar el análisis multivariante se obtuvieron resultados muy parecidos a los del análisis univariante. Se observó que los marcadores independientes para predecir mortalidad a medio plazo fueron la presencia de HTA, ERC, la edad superior a 75 años y los valores superiores a 4.00 de índice CONUT ($p=0.020$, $p=0.031$, $p=0.003$ y $p=0.002$, respectivamente), sin observarse que la clínica presentada al ingreso fuera un marcador independiente para mortalidad a medio plazo.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
<i>Edad</i>	2.91	1.70 – 4.98	0.000	2.39	1.35 – 4.22	0.003
<i>Fumador</i>	1.25	1.02 – 4.36	0.287	-	-	-
<i>HTA</i>	4.07	1.79 – 9.25	0.001	2.78	1.18 – 6.54	0.020
<i>DM</i>	1.51	0.88 – 2.61	0.137	-	-	-
<i>DLP</i>	1.50	0.90 – 2.50	0.118	-	-	-
<i>ERC</i>	2.48	1.46 – 4.21	0.001	1.86	1.06 – 3.26	0.031
<i>EPOC</i>	1.52	0.75 – 3.07	0.248	-	-	-
<i>CI</i>	1.17	0.68 – 2.02	0.573	-	-	-
<i>ACV</i>	1.53	0.71 – 3.26	0.274	-	-	-
<i>CONUT</i>	3.15	1.83 – 5.39	0.000	2.50	1.40 – 4.44	0.002
<i>Reintervención</i>	0.56	0.30 – 1.07	0.080	-	-	-
<i>Cirugía abierta</i>	0.49	0.27 – 1.01	0.090	-	-	-
<i>Rutherford 5 y 6</i>	1.95	1.05 – 3.63	0.034	1.26	0.64 – 2.47	0.509

Tabla XXIII: Análisis univariante y multivariante comparando múltiples factores de riesgo.

5.3 ASOCIACIÓN DE LAS VARIABLES CON AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO

AMPUTACIONES MAYORES A CORTO PLAZO (6 MESES)

Del total de pacientes de la cohorte, 33 (9.7%) pacientes precisaron una amputación mayor en los primeros seis meses tras la cirugía de revascularización, de los cuales 8 cursaron con dolor en reposo en el momento del ingreso y 25 con lesiones tróficas. Se observó que los pacientes amputados presentaron mayor prevalencia de DM (84.85% versus 61.56%, $p=0.008$) sin observarse diferencias en cuanto a la edad o el resto de factores de riesgo. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al territorio afectado o al tipo de cirugía empleada.

En cuanto a los parámetros analíticos, se observó que los pacientes que precisaron una amputación mayor en los primeros seis meses presentaban valores de albúmina más bajos ($p=0.002$) sin observarse diferencias en cuanto a los valores de colesterol total ($p=0.136$). Respecto a los parámetros inflamatorios, se observó que los pacientes amputados presentaron un mayor número de leucocitos a expensas de los neutrófilos ($p=0.003$ y $p=0.000$), sin observarse diferencias en el resto de parámetros. Tampoco se observaron diferencias en los valores de Hb o Cr.

Variable	Amputados	No amputados	p-valor
<i>Edad</i>	72.24 ± 11.53	72.92 ± 11.30	0.746
<i>Sexo masculino</i>	21 (63.64%)	201 (65.47%)	0.072
<i>Tabaquismo</i>	19 (57.57%)	192 (62.54%)	0.576
<i>HTA</i>	29 (87.88%)	230 (74.92%)	0.097
<i>DM</i>	28 (84.85%)	189 (61.56%)	0.008
<i>DLP</i>	15 (45.45%)	161 (52.44%)	0.445
<i>CI</i>	10 (30.30%)	89 (28.99%)	0.875
<i>EPOC</i>	5 (15.15%)	38 (12.38%)	0.649
<i>ACV</i>	6 (18.18%)	30 (9.77%)	0.136
<i>ERC</i>	9 (27.27%)	86 (28.01%)	0.928
<i>Cirugía Abierta</i>	13 (39.39%)	97 (31.60%)	0.137
<i>Lesión Infragenicular</i>	5 (15.15%)	48 (15.63%)	0.942
<i>Lesiones tróficas</i>	25 (75.76%)	218 (71.01%)	0.566
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.47 ± 0.36	3.73 ± 0.52	0.002
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	131.66 ± 32.72	143.95 ± 42.69	0.136
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	11.96 ± 1.97	12.39 ± 2.12	0.274
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	10.96 ± 3.55	9.52 ± 5.23	0.003
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	1.64 ± 0.82	1.91 ± 1.51	0.144
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	8.43 ± 3.53	6.60 ± 4.52	0.000
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.62 ± 0.20	0.64 ± 0.25	0.274
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	264.97 ± 117.18	249.44 ± 94.26	0.624
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.86 ± 2.67	1.82 ± 5.64	0.065

Tabla XXIV: Diferencias entre los pacientes amputados y no amputados del total de la cohorte.

Marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales

Los pacientes que precisaron amputaciones del total de la cohorte presentaron valores medios significativamente más elevados de NLR así como niveles más bajos de PNI ($p=0.001$ y $p=0.008$), sin observarse diferencias en cuanto al resto de marcadores. En cuanto a los pacientes con dolor en reposo, únicamente se observó que los pacientes

amputados presentaron valores medios de NLR más elevados sin observarse diferencias en el resto de marcadores ($p=0.005$). Finalmente, los pacientes con lesiones tróficas presentaron valores más elevados de NLR y PLR ($p=0.004$ y $p=0.040$), así como valores más bajos de PNI ($p=0.037$).

Variable	Amputados	No amputados	p-valor
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>			
<i>CONUT</i>	4.27 ± 2.05	3.65 ± 1.78	0.093
<i>NLR</i>	7.55 ± 8.70	4.67 ± 4.95	0.001
<i>LMR</i>	3.42 ± 7.46	3.24 ± 1.78	0.122
<i>PLR</i>	226.57 ± 215.42	167.12 ± 115.36	0.085
<i>PNI</i>	42.90 ± 5.81	46.85 ± 9.05	0.008
<i>Pacientes con dolor en reposo</i>			
<i>CONUT</i>	3.75 ± 1.49	2.83 ± 1.43	0.082
<i>NLR</i>	4.14 ± 1.79	3.61 ± 4.71	0.050
<i>LMR</i>	3.35 ± 1.68	3.75 ± 2.15	0.538
<i>PLR</i>	120.68 ± 66.01	138.38 ± 114.08	0.665
<i>PNI</i>	45.91 ± 5.55	49.90 ± 7.03	0.166
<i>Pacientes con lesiones tróficas</i>			
<i>CONUT</i>	4.44 ± 2.20	3.98 ± 1.79	0.353
<i>NLR</i>	8.65 ± 9.74	5.11 ± 4.99	0.004
<i>LMR</i>	2.53 ± 1.22	3.15 ± 3.93	0.176
<i>PLR</i>	260.45 ± 235.94	178.85 ± 114.07	0.040
<i>PNI</i>	41.94 ± 5.66	45.61 ± 9.49	0.037

Tabla XXV: Diferencias en los marcadores pronósticos entre los pacientes amputados y no amputados.

A pesar de que no se observaron diferencias significativas en los valores medios de todos los marcadores entre los pacientes amputados y los no amputados, mediante unas curvas COR se estudió el riesgo de presentar una amputación mayor a corto plazo en

función de los puntos de corte establecidos al inicio del estudio, dividiendo de esta forma a los pacientes de la cohorte en grupos de riesgo.

El punto de corte para el NLR fue 4.00 con una sensibilidad de 66.70% y una especificidad de 61.60% (AUC 0.681 [95% IC 0.590 – 0.772], $p=0.001$), siendo el único marcador inflamatorio que presentó una curva COR estadísticamente significativa. Los puntos de corte para los marcadores PLR y LMR fueron 152.195 y 2.56 siendo ambas curvas no significativas y por lo tanto marcadores no útiles para predecir amputaciones mayores a seis meses (AUC 0.591 [95% IC 0.481 – 0.702], $p=0.085$; AUC 0.582 [95% IC 0.483 – 0.680], $p=0.122$, respectivamente).

Respecto a los marcadores nutricionales, el punto de corte que se estableció para el PNI fue 44.45 con una sensibilidad de 63.60% y una especificidad de 58.30% (AUC 0.640 [95% IC 0.551 – 0.729], $p=0.008$) siendo el único marcador nutricional con una curva COR significativa. Por otra parte, el punto de corte establecido para el índice CONUT fue 4.00 pero la curva no fue significativa por lo que no demostró ser un marcador útil para predecir amputaciones mayores a corto plazo (AUC 0.588 [95% IC 0.486 – 0.689], $p=0.098$).

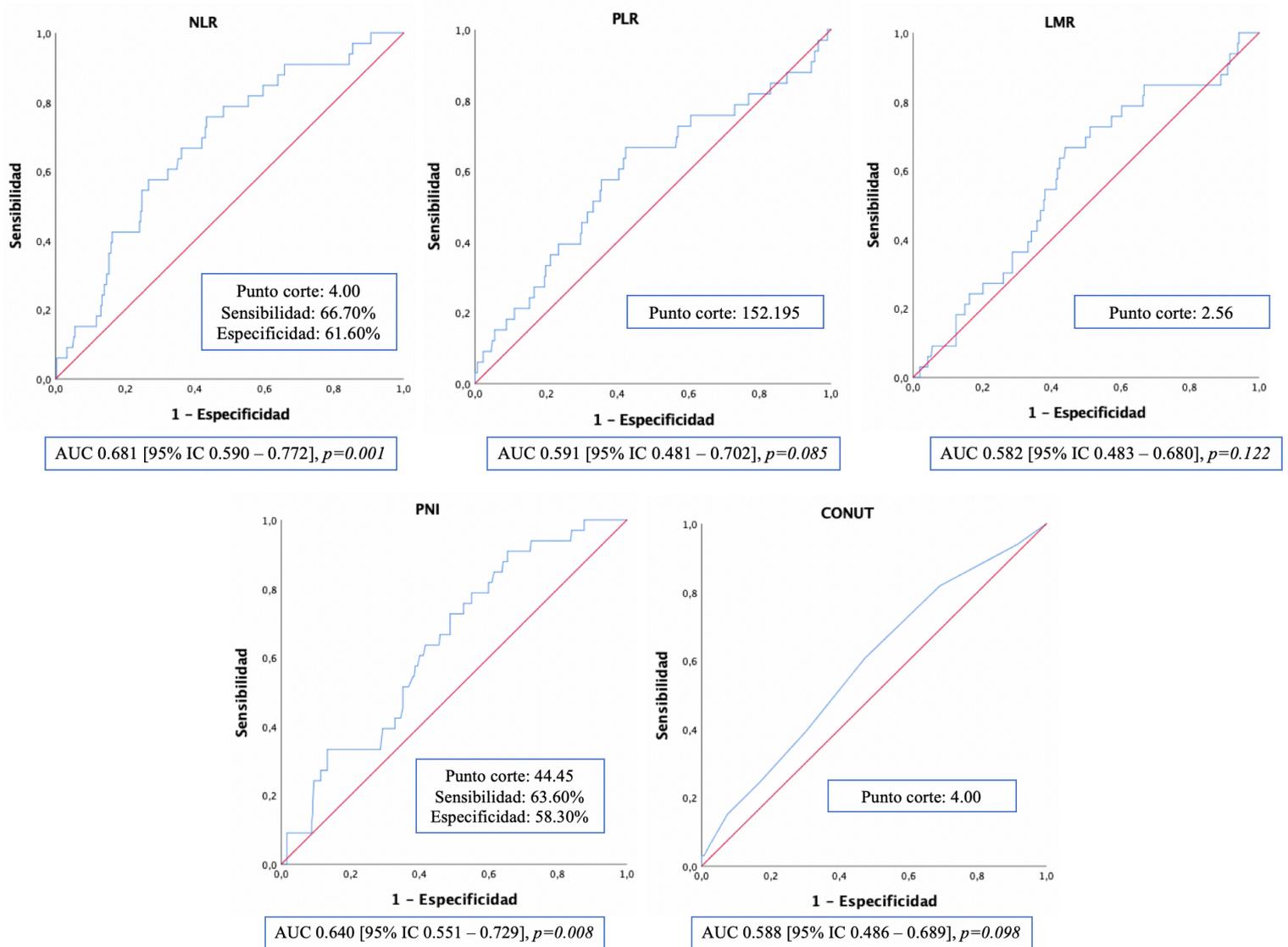


Figura 28: Curvas COR y puntos de corte para predecir amputaciones mayores a corto plazo (6 meses).

Tiempo libre de amputación

A continuación, se dividió a los pacientes en grupos de riesgo en función de los puntos de corte y se realizó un análisis del tiempo libre de amputación en los marcadores que demostraron asociación estadística. Tal y como se realizó en el análisis de supervivencia, se dividió a los pacientes en función de la clínica al ingreso para determinar si estos marcadores eran válidos en pacientes con diferentes características basales.

Del total de la cohorte, se observó que los pacientes con valores más elevados de NLR presentaron un menor tiempo libre de amputación ($p=0.000$). Sin embargo, los pacientes con dolor en reposo únicamente y NLR elevados no presentaron diferencias respecto a los pacientes con NLR bajos ($p=0.143$). Por otra parte, en los pacientes con lesiones tróficas sí que se observó esta diferencia, presentando los pacientes con NLR mayor a 4.00 un menor tiempo libre de amputación ($p=0.002$).

En cuanto al PNI, del total de la cohorte se observó que valores más bajos presentaron menor tiempo libre de amputación en los primeros seis meses ($p=0.005$). Al igual que el NLR, los pacientes con dolor en reposo y PNI bajo no mostraron diferencias con los pacientes con PNI elevado ($p=0.438$), aunque es importante destacar que en este grupo de pacientes únicamente hubo 8 amputaciones mayores por lo que la muestra es pequeña. Finalmente, los pacientes con lesiones tróficas y PNI inferiores a 44.45 sí presentaron un menor tiempo libre de amputaciones mayores que los pacientes con PNI elevado ($p=0.014$).

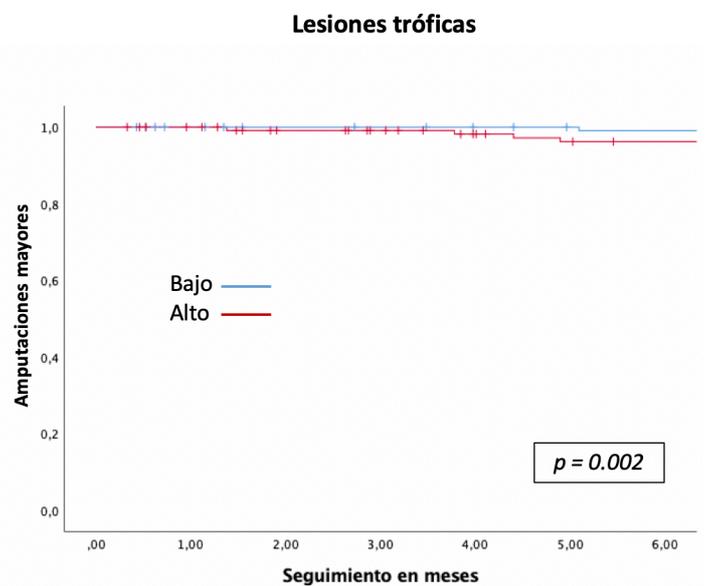
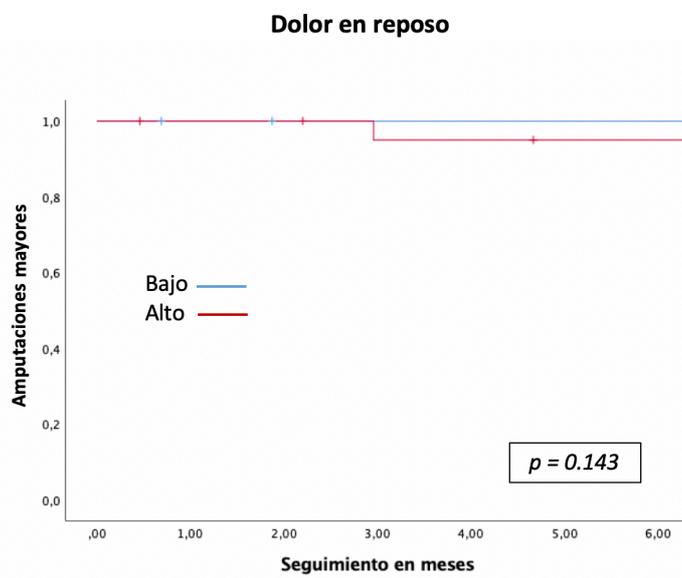
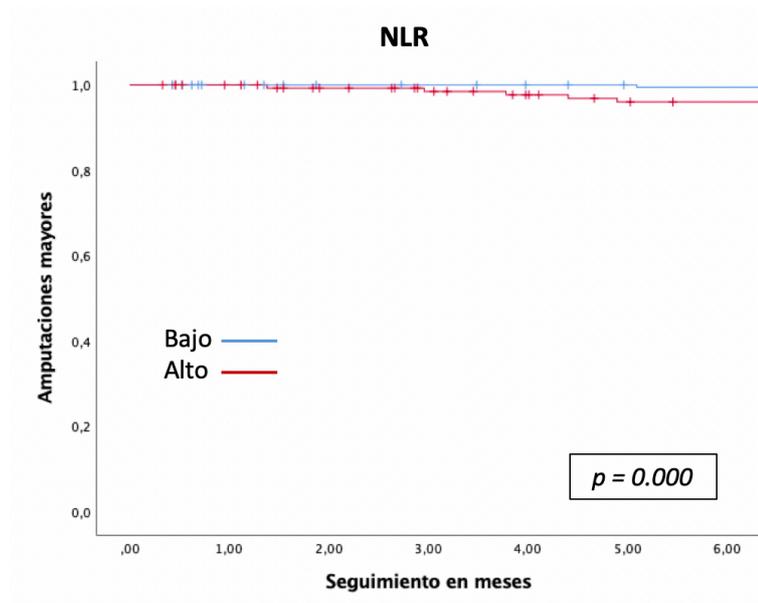
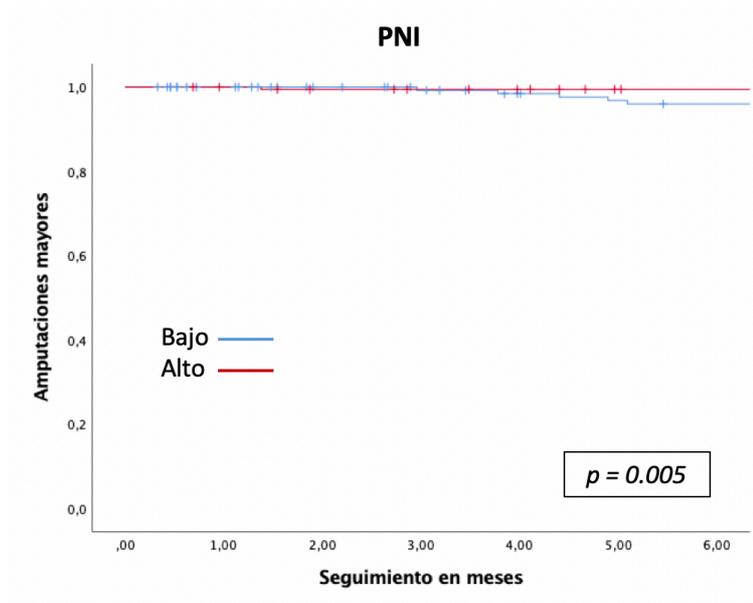
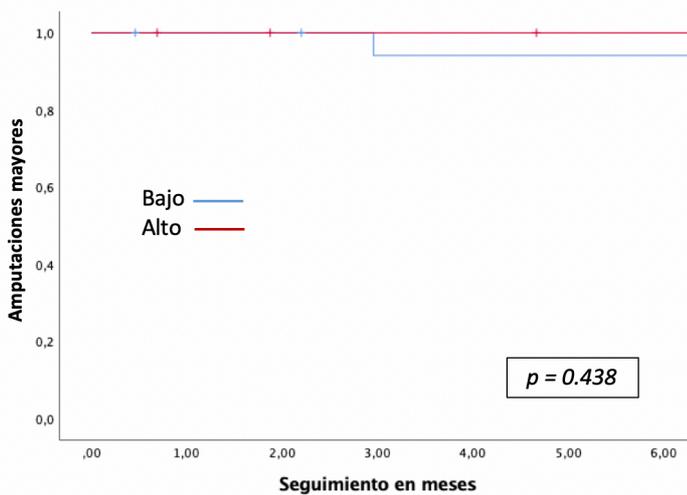


Figura 29: Tiempo libre de amputación según el marcador NLR (total de pacientes y según la clínica).



Dolor en reposo



Lesiones tróficas

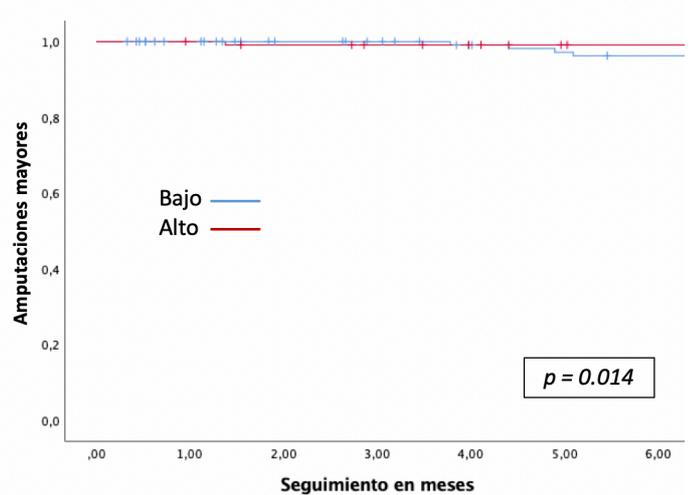


Figura 30: Tiempo libre de amputación según el marcador PNI (total de pacientes y según la clínica).

Análisis univariante y multivariante

Una vez observadas estas diferencias se realizó un análisis univariante y multivariante de los marcadores nutricionales e inflamatorios para ver su relación con las amputaciones mayores, así como para determinar cuál era el mejor marcador para predecir el pronóstico de estos pacientes. A pesar de los resultados obtenidos en las curvas

COR se realizó el análisis univariante con todos los marcadores para determinar finalmente su relación con las amputaciones mayores a corto plazo.

Tal y como se había determinado en las curvas COR, no se observó asociación estadística con amputaciones mayores a los seis meses y los valores de PLR, LMR y CONUT ($p=0.067$, $p=0.179$ y $p=0.063$, respectivamente). Por otra parte, sí que se observó que los valores elevados de NLR así como valores bajos de PNI se asociaron de manera significativa con amputaciones a corto plazo ($p=0.009$ y $p=0.006$).

A continuación, se realizó un análisis univariante y se observó que el único marcador independiente para amputaciones mayores a corto plazo fue el PNI ($p=0.047$), siendo el NLR no significativo ($p=0.165$).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
NLR	1.06	1.01 – 1.11	0.009	1.04	0.98 – 1.09	<i>0.165</i>
PLR	1.00	1.00 – 1.01	<i>0.067</i>	-	-	-
LMR	0.83	0.64 – 1.09	<i>0.179</i>	-	-	-
PNI	0.93	0.87 – 0.98	0.006	0.94	0.88 – 0.99	0.047
CONUT	1.19	0.99 – 1.44	<i>0.063</i>	-	-	-

Tabla XXVI: Análisis univariante y multivariante comparando los diferentes marcadores.

Una vez se obtuvo el mejor marcador para predecir un peor pronóstico de la extremidad se realizó de nuevo un análisis univariante y multivariante para determinar qué factores determinan un mayor riesgo de presentar amputaciones en los primeros seis meses tras la cirugía de revascularización.

En el análisis univariante se observó que la presencia de DM se asoció de manera estadísticamente significativa con las amputaciones a corto plazo ($p=0.012$), sin observarse relación con el resto de comorbilidades. En cuanto a los marcadores

nutricionales e inflamatorios, un PNI menor a 44.45 también se relacionó de manera estadísticamente significativa con un peor pronóstico de la extremidad ($p=0.018$). Finalmente, la necesidad de una reintervención por fallo en la cirugía de revascularización inicial en los primeros seis meses también se relacionó con las amputaciones mayores ($p=0.000$).

Al realizarse el análisis multivariante, se observó que un PNI por debajo de 44.45 no se relacionó con las amputaciones mayores ($p=0.120$). Únicamente la presencia de DM y la necesidad de una reintervención temprana fueron marcadores independientes para predecir amputaciones mayores en los primeros seis meses tras la revascularización ($p=0.017$ y $p=0.000$).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
<i>Edad</i>	0.99	0.96 – 1.03	0.745	-	-	-
<i>Fumador</i>	0.81	0.39 – 1.68	0.557	-	-	-
<i>HTA</i>	2.43	0.83 – 7.12	0.107	-	-	-
<i>DM</i>	3.50	1.31 – 9.31	0.012	3.78	1.26 – 11.30	0.017
<i>DLP</i>	0.76	0.37 – 1.55	0.446	-	-	-
<i>ERC</i>	0.96	0.43 – 2.16	0.928	-	-	-
<i>EPOC</i>	1.26	0.46 – 3.47	0.649	-	-	-
<i>CI</i>	1.06	0.49 – 2.33	0.875	-	-	-
<i>ACV</i>	2.05	0.78 – 5.37	0.143	-	-	-
<i>PNI</i>	0.41	0.19 – 0.86	0.018	0.49	0.20 – 1.20	0.120
<i>Cirugía abierta</i>	3.42	0.74 – 15.73	0.115	-	-	-
<i>Lesión infragenicular</i>	0.94	0.35 – 2.62	0.942	-	-	-
<i>Rutherford 5 y 6</i>	1.27	0.55 – 2.94	0.567	-	-	-
<i>Reintervenciones</i>	35.20	12.87 – 96.23	0.000	36.03	12.89 – 100.69	0.000

Tabla XXVII: Análisis univariante y multivariante comparando múltiples factores de riesgo.

AMPUTACIONES MAYORES A MEDIO PLAZO (12 MESES)

Del total de la cohorte, un total de 49 pacientes (14.4%) precisaron una amputación mayor en los primeros 12 meses tras la cirugía de revascularización, 11 de ellos cursaron con dolor en reposo en el momento del ingreso (22.45%) y 38 presentaron lesiones tróficas (77.55%). Los pacientes amputados presentaron más prevalencia de DM ($p=0.013$), además, estos pacientes se trataron mayormente mediante cirugía abierta ($p=0.042$). No se encontró diferencias en cuanto al territorio afectado o las características clínicas al ingreso ($p=0.786$ y $p=0.308$). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la edad, sexo ni el resto de comorbilidades (tabla XXVIII).

Respecto a los parámetros analíticos, los pacientes amputados presentaron niveles de albúmina más bajos que los no amputados ($p=0.007$). Así mismo, presentaron niveles más elevados de leucocitos y neutrófilos ($p=0.007$ y $p=0.000$) y valores más bajos de linfocitos ($p=0.047$).

Variable	Amputados	No amputados	p-valor
<i>Edad</i>	73.14 ± 11.07	72.80 ± 11.37	0.845
<i>Sexo masculino</i>	30 (61.22%)	222 (65.29%)	0.137
<i>Tabaquismo</i>	29 (59.18%)	182 (62.54%)	0.654
<i>HTA</i>	42 (85.71%)	217 (74.57%)	0.090
<i>DM</i>	39 (79.59%)	178 (61.17%)	0.013
<i>DLP</i>	25 (51.02%)	151 (51.89%)	0.910
<i>CI</i>	13 (26.53%)	86 (29.55%)	0.667
<i>EPOC</i>	8 (16.33%)	35 (12.03%)	0.402
<i>ACV</i>	7 (14.28%)	29 (9.96%)	0.363
<i>ERC</i>	14 (28.57%)	81 (27.83%)	0.915
<i>Cirugía Abierta</i>	22 (44.90%)	88 (30.24%)	0.042
<i>Lesión Infragenicular</i>	7 (14.28%)	46 (15.81%)	0.786
<i>Lesiones tróficas</i>	38 (77.55%)	205 (70.45%)	0.308
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.53 ± 0.45	3.73 ± 0.51	0.007
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	137.88 ± 33.90	143.58 ± 43.15	0.528
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.13 ± 1.98	12.38 ± 2.13	0.433
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	10.54 ± 3.44	9.51 ± 5.33	0.007
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	1.61 ± 0.78	1.93 ± 1.54	0.047
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	8.03 ± 3.45	6.57 ± 4.58	0.000
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.60 ± 0.21	0.65 ± 0.25	0.212
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	263.14 ± 119.54	248.89 ± 92.30	0.853
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.69 ± 2.24	1.85 ± 5.79	0.136

Tabla XXVIII: Diferencias entre los pacientes amputados y no amputados del total de la cohorte.

Respecto a los marcadores inflamatorios y nutricionales preoperatorios, se apreció que los pacientes amputados presentaron valores más elevados de índice CONUT, NLR y PLR ($p=0.041$, $p=0.000$ y $p=0.044$, respectivamente), así como valores más bajos de PNI ($p=0.006$). No se observaron diferencias en cuanto al LMR ($p=0.177$).

Los pacientes con dolor en reposo que precisaron amputación durante los primeros doce meses también presentaron valores más elevados de CONUT y NLR ($p=0.013$ y $p=0.003$), al igual que valores más bajos de PNI ($p=0.037$). Sin embargo, no se observaron diferencias en cuanto al LMR y PLR ($p=0.092$ y $p=0.306$).

Por otra parte, cabe destacar que en los pacientes amputados con lesiones tróficas en el momento del ingreso el único marcador que fue más elevado fue el NLR ($p=0.021$), sin observarse diferencias en cuanto al índice CONUT, LMR, PLR o PNI ($p=0.430$, $p=0.652$, $p=0.175$ y $p=0.093$, respectivamente).

Variable	Amputados	No amputados	<i>p</i>-valor
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>			
<i>CONUT</i>	4.18 ± 1.87	3.63 ± 1.79	<i>0.041</i>
<i>NLR</i>	7.04 ± 7.53	4.60 ± 4.98	<i>0.000</i>
<i>LMR</i>	2.86 ± 1.47	3.34 ± 3.59	<i>0.177</i>
<i>PLR</i>	218.77 ± 190.39	165.16 ± 114.50	<i>0.044</i>
<i>PNI</i>	43.39 ± 6.35	46.99 ± 9.12	<i>0.006</i>
<i>Pacientes con dolor en reposo</i>			
<i>CONUT</i>	3.91 ± 1.37	2.78 ± 1.45	<i>0.013</i>
<i>NLR</i>	5.26 ± 2.98	3.44 ± 4.67	<i>0.003</i>
<i>LMR</i>	2.98 ± 1.55	3.81 ± 2.17	<i>0.092</i>
<i>PLR</i>	183.81 ± 143.63	130.92 ± 105.41	<i>0.306</i>
<i>PNI</i>	45.07 ± 5.63	50.14 ± 6.96	<i>0.037</i>
<i>Pacientes con lesiones tróficas</i>			
<i>CONUT</i>	4.26 ± 1.99	3.99 ± 1.81	<i>0.430</i>
<i>NLR</i>	7.55 ± 8.36	5.09 ± 5.04	<i>0.021</i>
<i>LMR</i>	2.82 ± 1.47	3.14 ± 4.03	<i>0.652</i>
<i>PLR</i>	228.89 ± 202.44	179.53 ± 115.36	<i>0.175</i>
<i>PNI</i>	42.91 ± 6.53	45.66 ± 9.60	<i>0.093</i>

Tabla XXIX: Diferencias en los marcadores pronósticos entre los pacientes amputados y no amputados.

Predicción de amputaciones mayores a los 12 meses mediante curvas COR

A diferencia que los pacientes amputados a los seis meses, sí que se observaron diferencias en los marcadores entre los pacientes amputados y los no amputados. Por ello se estudió el riesgo de presentar amputación mayor a medio plazo en función de los puntos de corte establecidos al inicio del estudio mediante curvas COR.

El punto de corte para el NLR fue 4.00 y era capaz de predecir amputaciones mayores con una sensibilidad de 61.20% y una especificidad de 62.20% (AUC 0.662 [95% IC 0.580 – 0.743], $p=0.000$). A diferencia de los pacientes amputados a los seis meses, en este grupo de pacientes el PLR sí que presentó una curva significativa, siendo el punto de corte 152.195 con una sensibilidad de 57.10% y una especificidad del 59.80% AUC 0.590 [95% IC 0.496 – 0.684], $p=0.044$). Sin embargo, el marcador LMR (punto de corte 2.56) continuó teniendo una curva COR no significativa y por lo tanto un marcador no útil para predecir amputaciones mayores al año de la cirugía de revascularización (AUC 0.560 [95% IC 0.472 – 0.648], $p=0.177$).

Respecto a los marcadores nutricionales, tanto el PNI como el CONUT presentaron curvas significativas. El punto de corte para el PNI fue 44.45 presentando una sensibilidad de 61.20% y una especificidad de 58.80% (AUC 0.622 [95% IC 0.541 – 0.703], $p=0.006$). En cuanto al índice CONUT, el punto de corte establecido fue 4.00 con una sensibilidad para predecir amputaciones mayores de 63.30% y una especificidad de 69.80% (AUC 0.590 [95% IC 0.508 – 0.672], $p=0.045$).

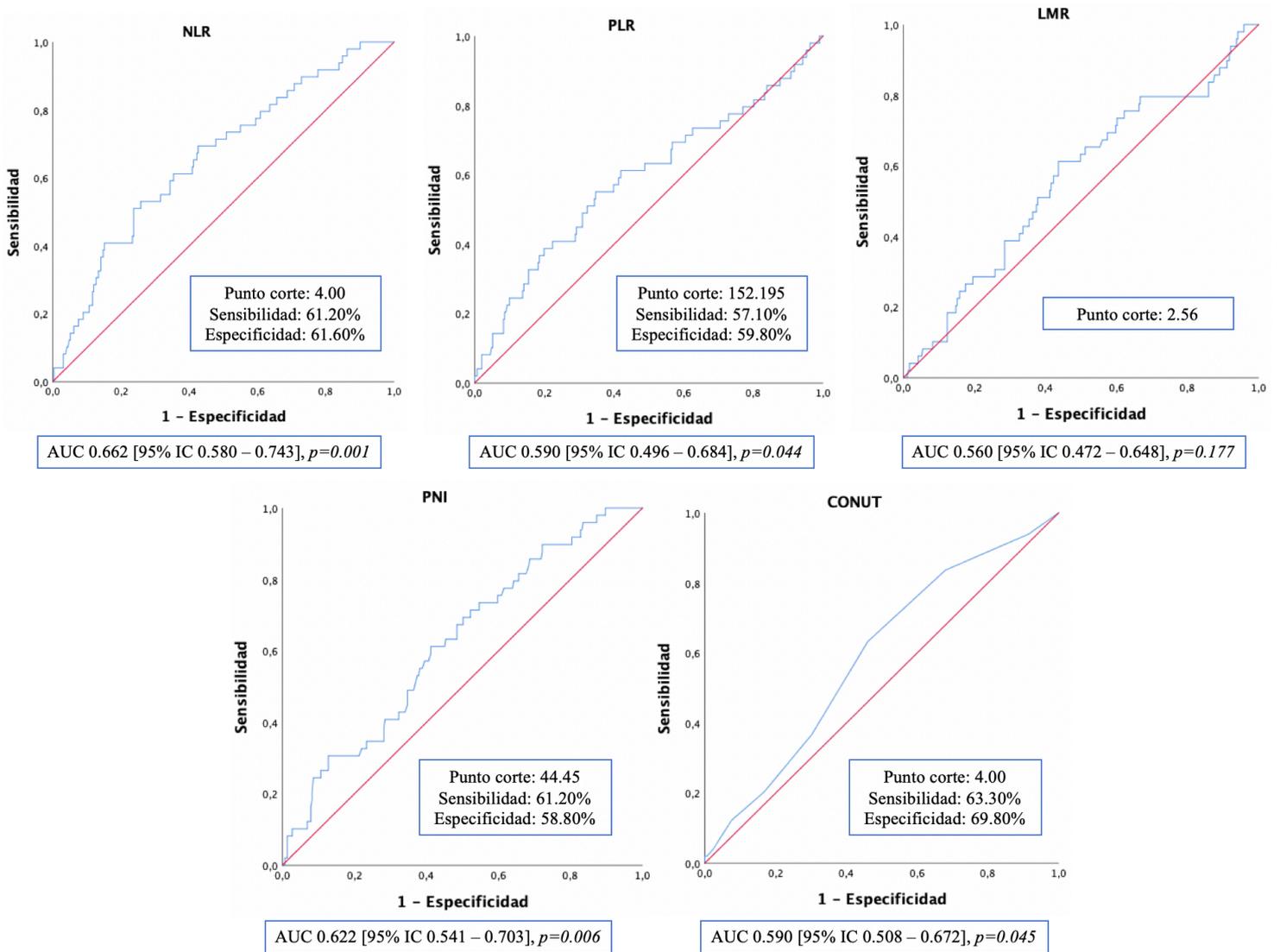


Figura 31: Curvas COR y puntos de corte para predecir amputaciones mayores a corto plazo (12 meses).

Tiempo libre de amputación mayor a los 12 meses

Una vez se observó que los puntos de corte eran útiles para predecir amputaciones a medio plazo se dividió a estos pacientes en grupos de riesgo en función de estos valores establecidos. Se realizó el análisis con todos los marcadores salvo con el LMR que no presentó asociación estadística. Como en los grupos anteriores, también se realizó en análisis en función de la clínica que presentaban los pacientes en el momento del ingreso.

En cuanto a los marcadores inflamatorios, los pacientes del total de la cohorte con valores más elevados de NLR presentaron un menor tiempo libre de amputación ($p=0.000$) y esto se observó igualmente en los pacientes con lesiones tróficas y con dolor en reposo ($p=0.007$ y $p=0.018$, respectivamente). Respecto a los pacientes con PLR elevado, se observó que también presentaron un menor tiempo libre de amputación en el período de seguimiento ($p=0.004$). Esto también se cumplió en los pacientes con dolor en reposo ($p=0.007$), sin embargo, los pacientes con lesiones tróficas y un PLR elevado no presentaron un menor tiempo libre de amputación ($p=0.139$).

Respecto a los marcadores nutricionales, se observó que los pacientes con un PNI inferior a 44.45 presentaron un menor tiempo libre de amputación durante el período de seguimiento ($p=0.004$). Por otra parte, cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica se observó en los pacientes con lesiones tróficas que presentaron valores bajos de PNI sí presentaron un menor tiempo libre de amputación en comparación de cursaron con valores elevados ($p=0.026$), sin observarse este hallazgo en los pacientes con dolor en reposo ($p=0.056$). Por otra parte, los pacientes con un CONUT mayor a 4 presentaron un menor tiempo libre en el período de seguimiento ($p=0.001$) y este hallazgo también se cumplió cuando se dividió a los pacientes en función de si presentaban lesiones tróficas o dolor en reposo en el momento del ingreso ($p=0.007$ y $p=0.018$, respectivamente).

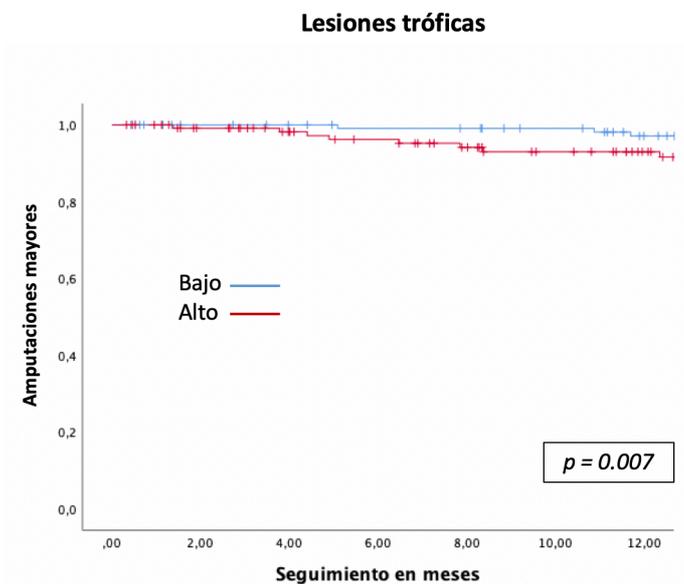
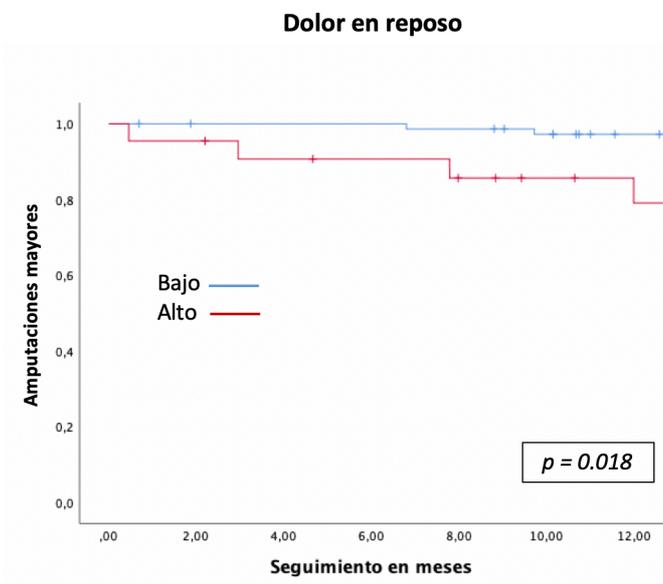
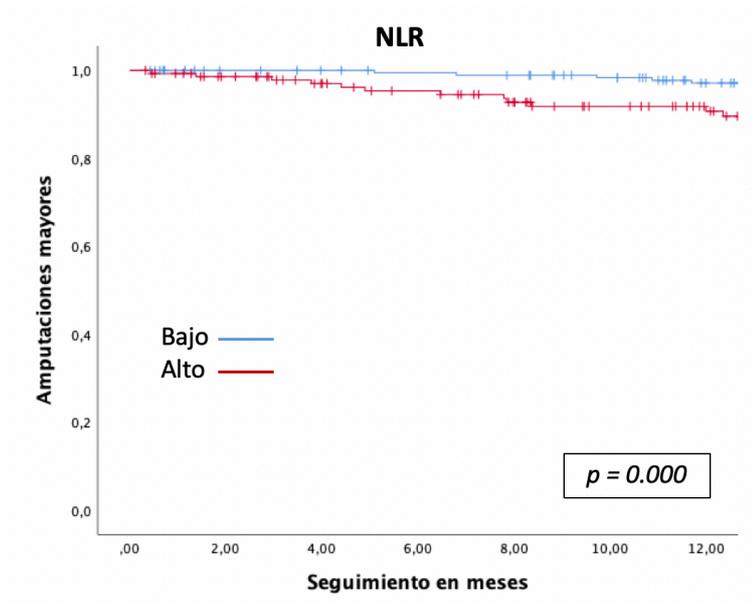


Figura 32: Tiempo libre de amputación según el marcador NLR (total de pacientes y según la clínica).

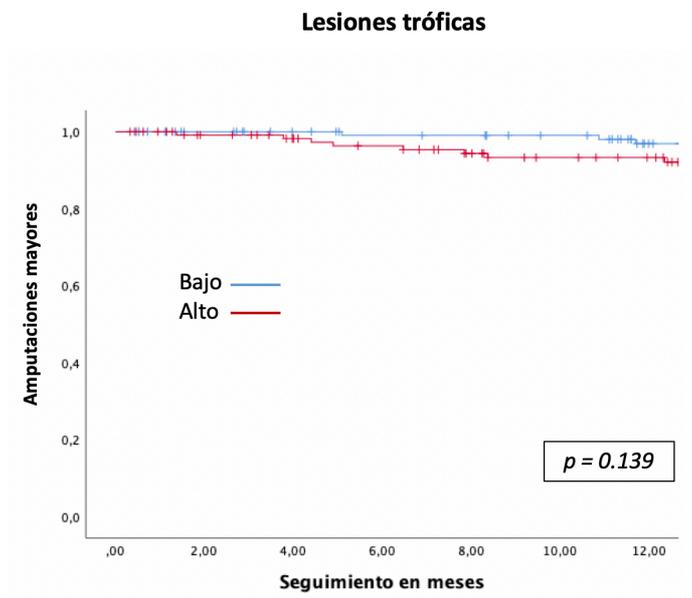
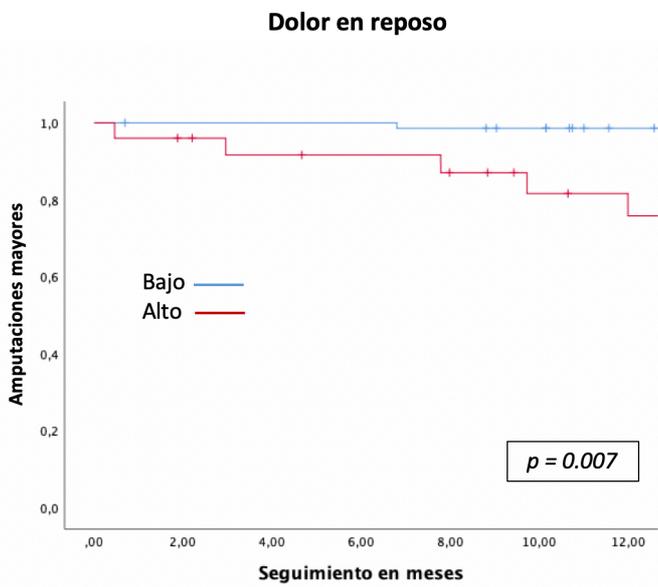
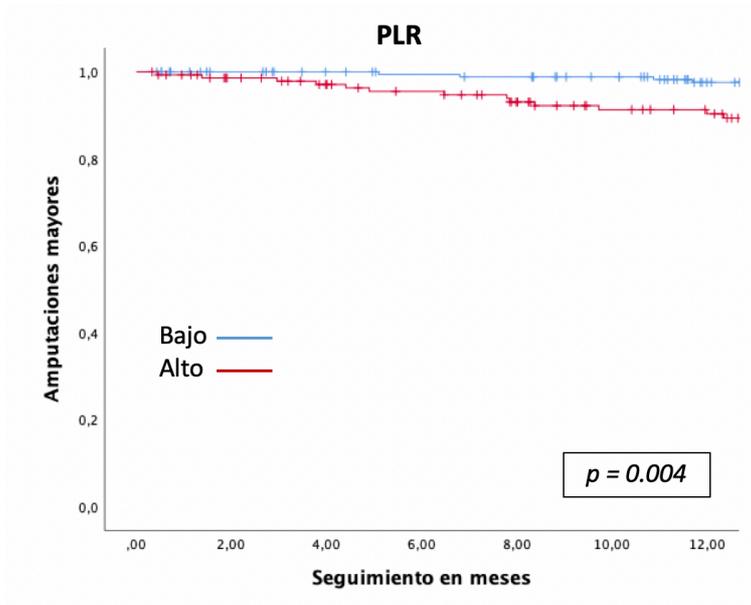


Figura 33: Tiempo libre de amputación según el marcador PLR (total de pacientes y según la clínica).

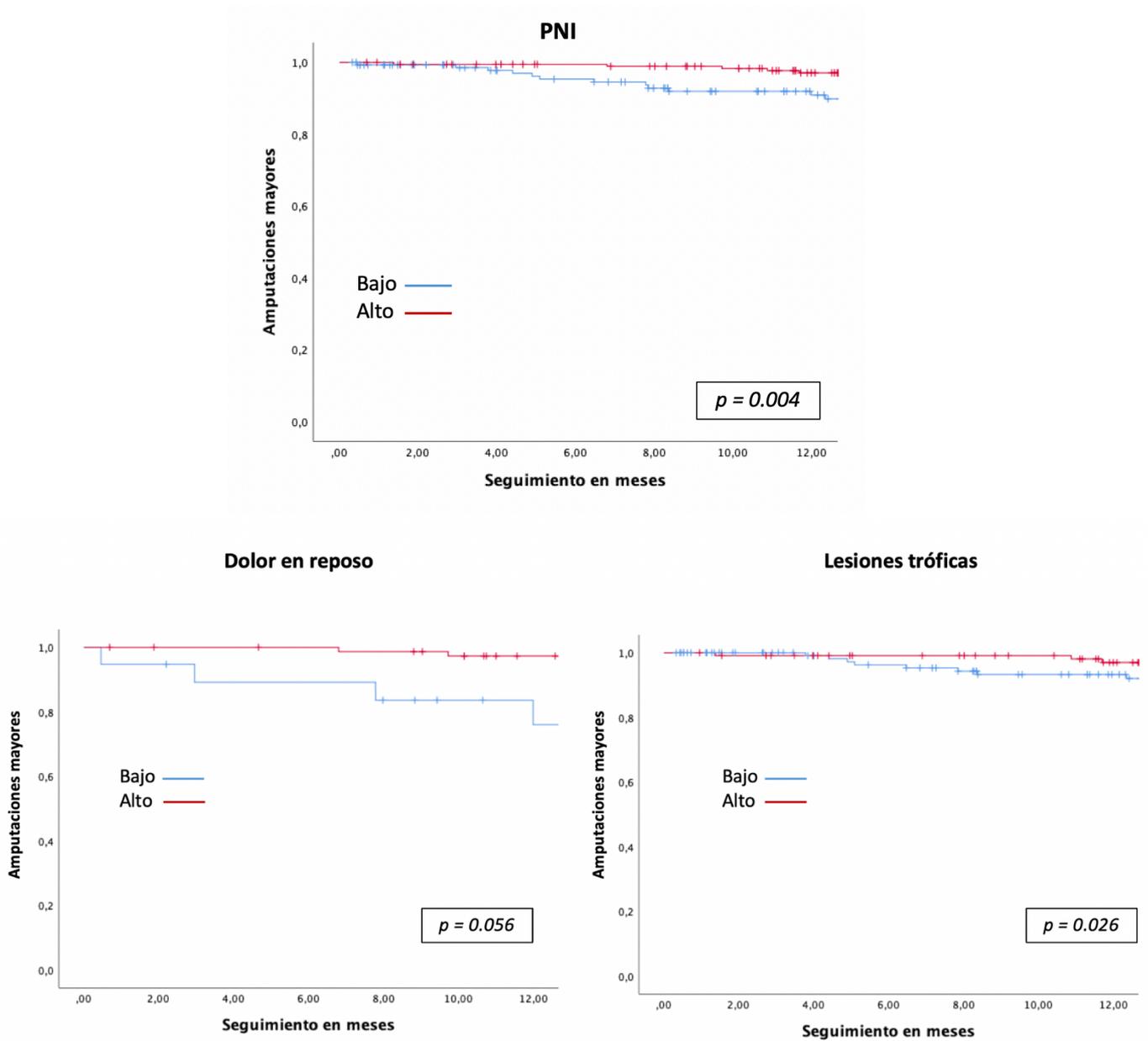
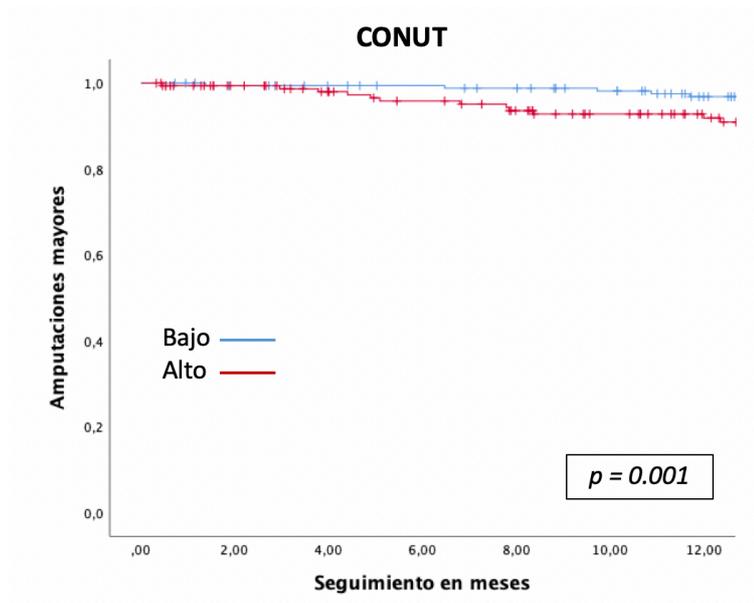


Figura 34: Tiempo libre de amputación según el marcador PNI (total de pacientes y según la clínica).



Dolor en reposo

Lesiones tróficas

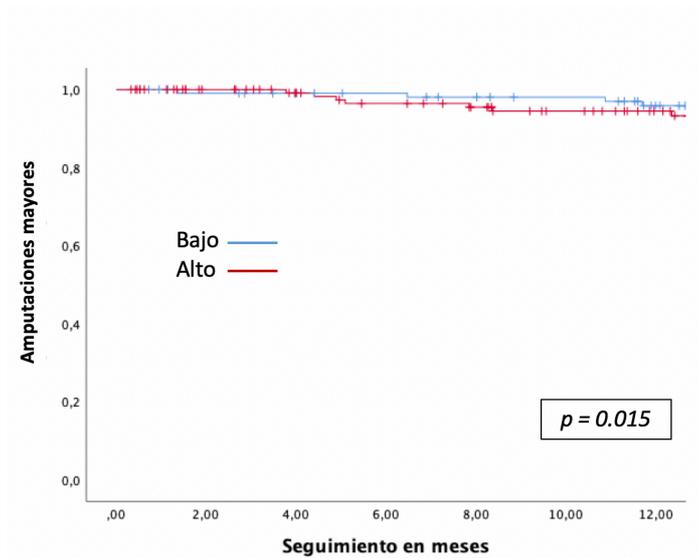
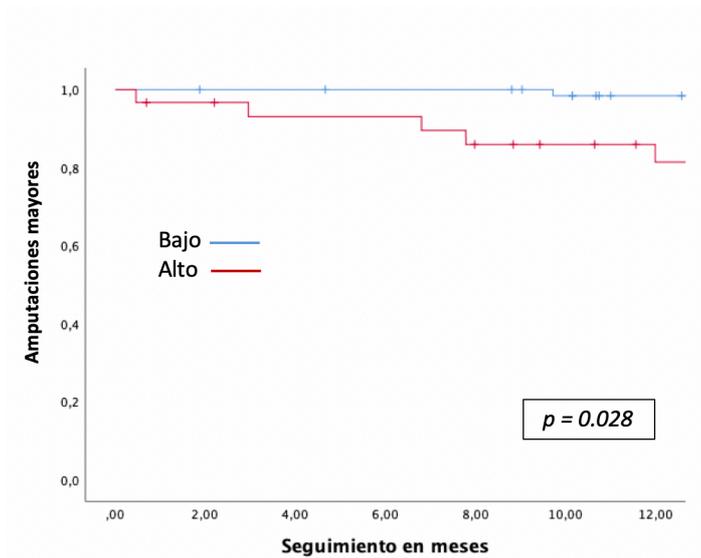


Figura 35: Tiempo libre de amputación según el marcador CONUT (total de pacientes y según la clínica).

Análisis univariante y multivariante para los marcadores pronósticos

Tras observarse que los pacientes vulnerables según los marcadores pronósticos presentaron un menor tiempo libre de amputación, se realizó un análisis univariante y uno multivariante para determinar el mejor marcador pronóstico para predecir amputaciones mayores a medio plazo.

En el análisis univariante se observó que los valores elevados de NLR, PLR y CONUT, así como niveles bajos de PNI se asociaron de manera estadísticamente significativa con las amputaciones mayores a los doce meses ($p=0.009$, $p=0.012$, $p=0.050$ y $p=0.004$, respectivamente). Por otra parte, tal y como se había mostrado en el análisis mediante curvas COR, el LMR no presentó relación con un peor pronóstico de la extremidad ($p=0.261$).

Al realizarse el análisis multivariante, y al igual que los pacientes que precisaron amputación a corto plazo, el único marcador que mostró asociación estadística fue el PNI ($p=0.035$), siendo el índice CONUT, el NLR y el PLR no significativos ($p=0.167$, $p=0.788$ y $p=0.438$, respectivamente).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
NLR	1.06	1.01 – 1.11	0.009	1.04	0.99 – 1.09	<i>0.167</i>
PLR	1.02	1.01 – 1.02	0.012	1.00	0.99 – 1.01	<i>0.788</i>
LMR	0.89	0.73 – 1.09	<i>0.261</i>	-	-	-
PNI	0.93	0.89 – 0.98	0.004	0.95	0.90 – 0.99	0.035
CONUT	1.17	1.01 – 1.38	0.050	0.90	0.69 – 1.18	<i>0.438</i>

Tabla XXX: Análisis univariante y multivariante para los marcadores pronósticos.

Análisis univariante y multivariante incluyendo el total de factores predictores

Al igual que con los objetivos anteriores, se realizó un nuevo análisis univariante y multivariante para determinar los factores que influyen en el pronóstico de la extremidad a medio plazo.

En el análisis univariante se observó que la presencia de DM se asoció de manera estadísticamente significativa con las amputaciones mayores a medio plazo ($p=0.015$), sin mostrar relación con el resto de comorbilidades. También se observó que el presentar

un PNI menor a 44.45 en el momento del ingreso se relacionó con un peor pronóstico de la extremidad ($p=0.021$). No se observó asociación con la clínica presentada al ingreso o con el territorio arterial afectado ($p=0.310$ y $p=0.786$), sin embargo, sí se observó una relación con la cirugía abierta y con una reintervención en el primer año tras la cirugía de revascularización ($p=0.045$ y $p=0.000$).

Respecto al análisis multivariante, al igual que los pacientes amputados a los 6 meses, las reintervenciones tempranas y la presencia de DM fueron los dos únicos marcadores independientes para predecir amputaciones mayores en los primeros doce meses tras la cirugía de revascularización ($p=0.000$ y $p=0.011$). No se observó relación en cuanto a los valores de PNI o el tipo de cirugía empleada en la revascularización inicial ($p=0.117$ y $p=0.147$).

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC (95%)	p-valor	OR	IC (95%)	p-valor
Edad	1.00	0.98 – 1.03	0.844	-	-	-
Fumador	0.87	0.47 – 1.61	0.654	-	-	-
HTA	2.05	0.88 – 4.75	0.096	-	-	-
DM	2.48	1.19 – 5.16	0.015	2.99	1.29 – 6.93	0.011
DLP	0.91	0.53 – 1.77	0.910	-	-	-
ERC	1.04	0.53 – 2.03	0.915	-	-	-
EPOC	1.43	0.62 – 3.29	0.404	-	-	-
CI	0.87	0.43 – 1.70	0.667	-	-	-
ACV	1.50	0.62 – 3.66	0.366	-	-	-
PNI	0.48	0.26 – 0.87	0.021	0.55	0.26 – 1.61	0.117
Cirugía abierta	1.88	1.01 – 3.48	0.045	1.76	0.82 – 3.79	0.147
Lesión infragenicular	0.88	0.37 – 2.00	0.786	-	-	-
Rutherford 5 y 6	1.45	0.71 – 2.97	0.310	-	-	-
Reintervenciones	23.67	10.76 – 52.09	0.000	24.83	11.06 – 55.74	0.000

Tabla XXXI: Análisis univariante y multivariante comparando todos los factores de riesgo.

5.4 EL IMPACTO DE LAS REINTERVENCIONES Y SU RELACIÓN CON LOS MARCADORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES REINTERVENIDOS EN LOS PRIMEROS SEIS Y DOCE MESES

Durante el análisis se ha observado que la necesidad de una reintervención temprana tras la cirugía de revascularización inicial se considera un marcador independiente para predecir amputaciones a corto y medio plazo, sin tener relación con la mortalidad a corto-medio plazo. De los 340 pacientes del total de la cohorte, 70 (20.6%) fueron reintervenidos en los primeros seis meses, ascendiendo la cifra a 86 (25.3%) en los primeros doce meses. De estos pacientes reintervenidos, 28 pacientes (32.60%) precisaron una amputación mayor en los primeros 6 meses y 40 pacientes (46.50%) en los primeros 12 meses. Dado que se trata de un volumen elevado de pacientes es imprescindible conocer las características basales de estos pacientes.

Comparando a los pacientes reintervenidos y no reintervenidos en los primeros seis meses, no se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad, tipo de cirugía empleada o la presencia de lesiones tróficas en el momento del ingreso ($p > 0.050$). En cuanto a los factores de riesgo, únicamente se observó que los pacientes reintervenidos presentaron mayor proporción de EPOC ($p = 0.038$). También se observó que los pacientes no reintervenidos presentaron mayor proporción de lesiones infrageniculares ($p = 0.039$), sin embargo, esto puede ser debido a una escasa muestra de pacientes con lesiones únicamente infrageniculares en los pacientes reintervenidos. Finalmente, en cuanto a los parámetros analíticos, los pacientes reintervenidos presentaron cifras más bajas de albúmina sérica así como unas cifras de creatinina más altas en el momento del ingreso

($p=0.020$ y $p=0.046$, respectivamente), sin observarse diferencias en el resto de parámetros.

Variable	Reintervenidos	No reintervenidos	<i>p</i>-valor
<i>Edad</i>	71.11 ± 11.49	73.30 ± 11.24	0.150
<i>Sexo masculino</i>	23 (32.86%)	67 (24.81%)	0.174
<i>Tabaquismo</i>	45 (64.29%)	166 (61.48%)	0.667
<i>HTA</i>	56 (80.00%)	203 (75.18%)	0.399
<i>DM</i>	48 (68.57%)	169 (62.59%)	0.354
<i>DLP</i>	35 (50.00%)	141 (52.22%)	0.740
<i>CI</i>	20 (28.57%)	79 (29.26%)	0.910
<i>EPOC</i>	14 (20.00%)	29 (10.74%)	0.038
<i>ACV</i>	10 (14.29%)	26 (9.63%)	0.259
<i>ERC</i>	22 (31.43%)	73 (27.04%)	0.466
<i>Cirugía Abierta</i>	29 (41.43%)	81 (30.00%)	0.069
<i>Lesión Infragenicular</i>	5 (10.00%)	48 (17.78%)	0.039
<i>Lesiones tróficas</i>	50 (71.43%)	193 (71.48%)	0.993
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.58 ± 0.43	3.74 ± 0.52	0.020
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	134.66 ± 38.08	144.86 ± 42.70	0.070
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.20 ± 2.13	12.38 ± 2.11	0.530
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	10.02 ± 3.97	9.57 ± 5.37	0.504
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	2.11 ± 2.78	1.82 ± 0.83	0.144
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	7.02 ± 3.22	6.72 ± 4.74	0.617
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.63 ± 0.25	0.65 ± 0.24	0.542
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	258.11 ± 106.69	249.09 ± 93.97	0.487
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	2.98 ± 11.56	1.53 ± 1.54	0.046

Tabla XXXII: Diferencias en las características basales entre los pacientes reintervenidos y no reintervenidos a los seis meses.

Realizando la comparación entre los pacientes reintervenidos y no reintervenidos en el primer año, tal y como se ha descrito en los pacientes reintervenidos en los primeros

seis meses, tampoco se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad, tipo de cirugía empleada o la presencia de lesiones tróficas en el momento del ingreso ($p>0.050$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a los factores de riesgo ni en el territorio arterial tratado ($p>0.050$). Respecto a los valores analíticos, únicamente se observó que los pacientes reintervenidos presentaron cifras más bajas de albúmina sérica ($p=0.009$), sin observarse diferencias con el resto de parámetros.

Variable	Reintervenidos	No reintervenidos	p-valor
<i>Edad</i>	71.80 ± 11.28	73.20 ± 11.32	0.321
<i>Sexo masculino</i>	58 (67.44%)	192 (75.59%)	0.139
<i>Tabaquismo</i>	55 (63.95%)	156 (61.42%)	0.675
<i>HTA</i>	70 (81.39%)	189 (74.41%)	0.189
<i>DM</i>	57 (66.28%)	160 (62.99%)	0.583
<i>DLP</i>	41 (47.67%)	135 (53.15%)	0.380
<i>CI</i>	23 (26.74%)	76 (29.92%)	0.575
<i>EPOC</i>	16 (18.60%)	27 (10.63%)	0.054
<i>ACV</i>	12 (13.95%)	24 (9.45%)	0.241
<i>ERC</i>	26 (30.23%)	69 (27.16%)	0.584
<i>Cirugía Abierta</i>	35 (40.70%)	90 (35.43%)	0.174
<i>Lesión Infragenicular</i>	9 (10.46%)	44 (17.32%)	0.130
<i>Lesiones tróficas</i>	60 (69.77%)	184 (72.44%)	0.686
<i>Albúmina (g/dL)</i>	3.58 ± 0.47	3.74 ± 0.52	0.009
<i>Colesterol Total (mg/dL)</i>	137.46 ± 36.78	144.55 ± 43.47	0.224
<i>Hemoglobina (g/dL)</i>	12.21 ± 2.11	12.39 ± 2.11	0.507
<i>Leucocitos (x10³/μL)</i>	9.83 ± 3.89	9.60 ± 5.47	0.303
<i>Linfocitos (x10³/μL)</i>	2.07 ± 2.55	1.82 ± 0.80	0.509
<i>Neutrófilos (x10³/μL)</i>	6.82 ± 3.23	6.76 ± 4.82	0.327
<i>Monocitos (x10³/μL)</i>	0.62 ± 0.24	0.65 ± 0.24	0.403
<i>Plaquetas (x10³/μL)</i>	263.55 ± 105.75	246.68 ± 93.17	0.269
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	2.64 ± 10.44	1.55 ± 1.58	0.426

Tabla XXXIII: Diferencias en las características basales entre los pacientes reintervenidos y no reintervenidos a los doce meses.

Respecto a los marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales, tanto en los pacientes reintervenidos a los seis meses como en los reintervenidos a los doce meses, no se observaron diferencias significativas en las medias al ingreso entre los pacientes reintervenidos y los no reintervenidos ($p > 0.050$).

Variable	Reintervenidos	No reintervenidos	p-valor
<i>Reintervenidos en los primeros seis meses</i>			
CONUT	3.93 ± 1.84	3.66 ± 1.80	0.262
NLR	5.65 ± 6.79	4.77 ± 5.08	0.235
LMR	3.92 ± 6.62	3.10 ± 1.72	0.070
PLR	190.31 ± 168.06	168.37 ± 117.08	0.206
PNI	46.34 ± 13.17	46.50 ± 7.37	0.894
<i>Reintervenidos en los primeros doce meses</i>			
CONUT	3.91 ± 1.82	3.65 ± 1.81	0.185
NLR	5.37 ± 6.25	4.81 ± 5.19	0.386
LMR	3.90 ± 6.09	3.05 ± 1.61	0.954
PLR	190.80 ± 156.70	166.82 ± 118.27	0.190
PNI	46.18 ± 12.34	46.57 ± 7.34	0.132

Tabla XXXIV: Diferencias en los marcadores entre los pacientes reintervenidos y no reintervenidos.

TIEMPO LIBRE DE REINTERVENCIÓN EN EL PRIMER AÑO DE SEGUIMIENTO

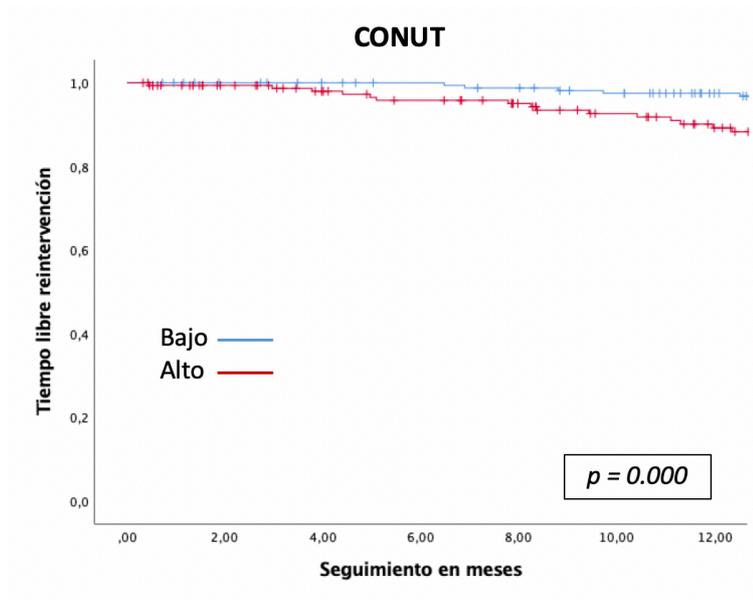
En el análisis descriptivo no se observaron diferencias en las características basales, en los parámetros analíticos o en los marcadores nutricionales e inflamatorios entre los pacientes reintervenidos y los no reintervenidos. A pesar de ello, se dividió al total de pacientes en grupos de riesgo en función de los puntos de corte de los marcadores pronósticos establecidos al inicio del estudio.

Una vez clasificados, se estudió su asociación con las reintervenciones en los primeros seis y doce meses tras la cirugía de revascularización inicial. Tras el análisis univariante, se observó que el único marcador que se asoció de manera estadísticamente significativa con las reintervenciones fue el índice CONUT pero únicamente a los doce meses ($p=0.022$).

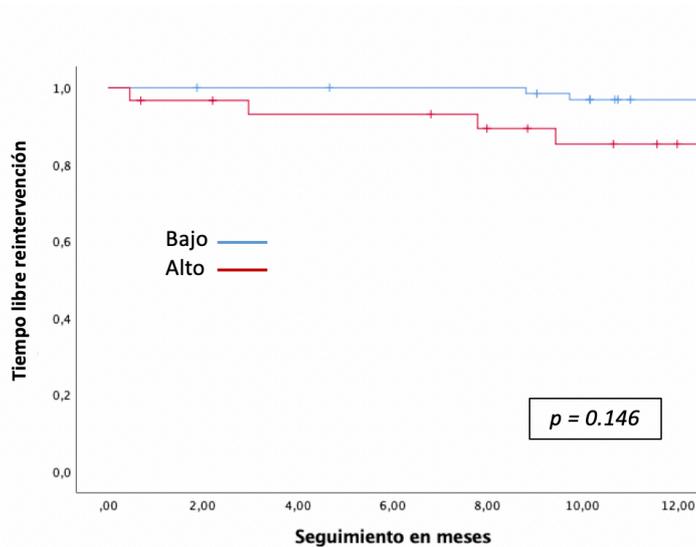
Variable	OR	IC (95%)	<i>p</i>-valor
<i>Reintervenidos en los primeros seis meses</i>			
NLR	1.48	0.87 – 2.50	<i>0.148</i>
PLR	1.31	0.77 – 2.22	<i>0.313</i>
LMR	0.82	0.48 – 1.39	<i>0.459</i>
PNI	0.63	0.37 – 1.07	<i>0.089</i>
CONUT	1.82	0.95 – 3.48	<i>0.062</i>
<i>Reintervenidos en los primeros doce meses</i>			
<i>NLR</i>	1.34	0.82 – 2.18	<i>0.249</i>
<i>PLR</i>	1.54	0.94 – 2.51	<i>0.087</i>
<i>LMR</i>	0.74	0.45 – 1.21	<i>0.226</i>
<i>PNI</i>	0.72	0.44 – 1.17	<i>0.183</i>
<i>CONUT</i>	1.79	1.09 – 2.94	<i>0.022</i>

Tabla XXXV: Análisis univariante para la relación de los marcadores pronósticos y las reintervenciones.

Después de obtener el único marcador predictor de reintervenciones se comprobó que los pacientes del total de la cohorte con un índice CONUT mayor a 4.00 presentaron un menor tiempo libre de reintervención ($p=0.000$). Sin embargo, cuando se realizó el análisis en función de la clínica presentada al ingreso no se obtuvieron los mismos resultados. Los pacientes con lesiones tróficas y un índice CONUT mayor a 4.00 sí que presentaron un menor tiempo libre de reintervención, pero no sucedió lo mismo con los pacientes que presentaron dolor en reposo ($p=0.146$).



Dolor en reposo



Lesiones tróficas

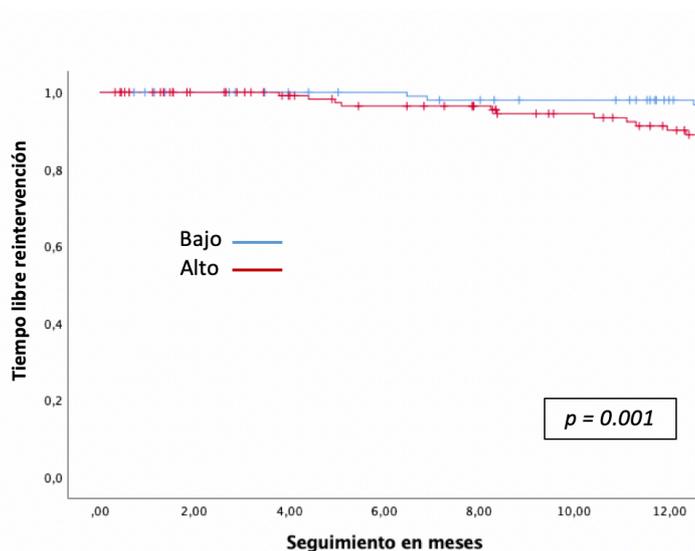


Figura 36: Tiempo libre de reintervención según el marcador CONUT a los doce meses (total de pacientes y según la clínica).

5.5 LA RELACIÓN DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Durante el análisis se ha observado que los pacientes clasificados como vulnerables según los marcadores pronósticos nutricionales e inflamatorios presentan mayor morbimortalidad. Por ello se estudió también su relación con en el tiempo de estancia hospitalaria en el total de pacientes de la cohorte y en función de la clínica presentada al ingreso.

En primer lugar, se realizó un análisis de la media de los días de estancia hospitalaria en función de las características basales de la cohorte. Se observó que ni los pacientes con una edad avanzada ni con comorbilidades presentaron una estancia hospitalaria mayor. Tampoco se relacionó una mayor estancia hospitalaria con el tipo de cirugía de revascularización empleada o con el territorio arterial tratado. Finalmente, sí que se observó que los pacientes con lesiones tróficas presentaban una estancia hospitalaria más elevada que los pacientes con dolor en reposo.

Variable	Días de estancia: Media \pm SD		<i>p</i> -valor
	<i>Sí</i>	<i>No</i>	
<i>Edad > 75</i>	21.02 \pm 12.11	21.84 \pm 17.00	0.607
<i>Sexo masculino</i>	21.10 \pm 15.26	22.36 \pm 13.26	0.488
<i>Tabaquismo</i>	22.23 \pm 16.00	20.12 \pm 12.36	0.202
<i>HTA</i>	22.12 \pm 15.88	19.21 \pm 10.09	0.121
<i>DM</i>	22.12 \pm 15.97	20.20 \pm 12.22	0.249
<i>DLP</i>	22.31 \pm 16.30	20.49 \pm 12.86	0.256
<i>CI</i>	20.75 \pm 15.40	21.71 \pm 14.49	0.585
<i>EPOC</i>	25.09 \pm 16.79	20.90 \pm 14.38	0.081
<i>ACV</i>	22.69 \pm 14.38	21.28 \pm 14.80	0.587
<i>ERC</i>	23.65 \pm 17.33	20.57 \pm 13.55	0.083
<i>Cirugía Abierta</i>	23.44 \pm 14.38	20.47 \pm 14.85	0.083
<i>Lesión Infragenicular</i>	20.92 \pm 13.29	21.52 \pm 15.02	0.787
<i>Lesiones tróficas</i>	22.93 \pm 15.81	17.67 \pm 10.86	0.003

Tabla XXXVI: Diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria según las características basales.

En cuanto a los marcadores pronósticos preoperatorios, del total de la cohorte se observó que los pacientes con valores elevados de NLR, y CONUT presentaron una estancia hospitalaria mayor ($p=0.004$ y $p=0.005$), así como aquellos pacientes con valores más bajos de LMR y PNI ($p=0.003$ y $p=0.000$). Por otra parte, no se observaron diferencias en los valores de PLR ($p=0.276$).

En los pacientes con dolor en reposo en el momento del ingreso no se observaron diferencias en la estancia hospitalaria en ninguno de los marcadores pronósticos ($p>0.005$), sin embargo, en los pacientes con lesiones tróficas sí se hallaron diferencias. Los pacientes con valores altos de NLR y con valores más bajos de LMR y PNI mostraron tener una estancia hospitalaria mayor ($p=0.043$, $p=0.026$ y $p=0.003$, respectivamente). No se hallaron diferencias en cuanto al índice CONUT o al PLR ($p=0.182$ y $p=0.764$).

Marcador pronóstico	Días de estancia: Media ± SD	p-valor
<i>Total de pacientes de la cohorte</i>		
<i>NLR Alto / NLR Bajo</i>	24.26 ± 16.51 / 19.35 ± 12.96	<i>0.004</i>
<i>PLR Alto / PLR Bajo</i>	22.22 ± 15.18 / 20.82 ± 14.42	<i>0.276</i>
<i>LMR Alto / LMR Bajo</i>	19.89 ± 14.21 / 23.45 ± 15.23	<i>0.003</i>
<i>PNI Alto / PNI Bajo</i>	18.90 ± 13.25 / 24.68 ± 15.93	<i>0.000</i>
<i>CONUT Alto / CONUT Bajo</i>	23.56 ± 15.67 / 19.42 ± 13.56	<i>0.005</i>
<i>Dolor en reposo</i>		
<i>NLR Alto / NLR Bajo</i>	20.18 ± 13.79 / 16.93 ± 9.83	<i>0.469</i>
<i>PLR Alto / PLR Bajo</i>	18.64 ± 12.61 / 17.33 ± 10.26	<i>0.892</i>
<i>LMR Alto / LMR Bajo</i>	16.91 ± 10.99 / 19.15 ± 10.60	<i>0.190</i>
<i>PNI Alto / PNI Bajo</i>	17.01 ± 9.79 / 20.37 ± 14.46	<i>0.498</i>
<i>CONUT Alto / CONUT Bajo</i>	21.87 ± 14.47 / 15.79 ± 8.24	<i>0.070</i>
<i>Lesiones tróficas</i>		
<i>NLR Alto / NLR Bajo</i>	24.99 ± 16.90 / 20.85 ± 14.40	<i>0.043</i>
<i>PLR Alto / PLR Bajo</i>	22.96 ± 15.60 / 22.90 ± 16.08	<i>0.764</i>
<i>LMR Alto / LMR Bajo</i>	21.37 ± 15.39 / 24.69 ± 16.15	<i>0.026</i>
<i>PNI Alto / PNI Bajo</i>	20.19 ± 15.09 / 25.31 ± 16.09	<i>0.003</i>
<i>CONUT Alto / CONUT Bajo</i>	23.93 ± 15.95 / 21.68 ± 15.62	<i>0.182</i>

Tabla XXXVII: Diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria según los marcadores pronósticos.

FORTALEZA DE ASOCIACIÓN ENTRE ESTANCIA HOSPITALARIA Y LOS MARCADORES PRONÓSTICOS NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS

Se ha observado que aquellos pacientes clasificados como vulnerables según los marcadores pronósticos, salvo el PLR, presentaron una estancia hospitalaria mayor. Sin embargo, esto solo se cumplió en los pacientes con lesiones tróficas sin observarse diferencias en los pacientes con dolor en reposo. Por ello el análisis se centró únicamente en los pacientes con lesiones tróficas.

Tras el análisis de correlación se observó que los valores de NLR elevados se asociaban positivamente con los días de estancia hospitalaria ($p=0.015$), así como los valores de elevados de LMR y PNI que se correlacionaron negativamente ($p=0.011$ y $p=0.006$). No se observaron diferencias en cuanto a los valores de PLR como se observó en el análisis anterior ($p=0.121$) ni en los valores de CONUT ($p=0.113$).

Marcador	Rho Spearman	<i>p</i>-valor	Significado
<i>NLR</i>	0.16	<i>0.015</i>	Media
<i>PLR</i>	0.10	<i>0.121</i>	-
<i>LMR</i>	- 0.16	<i>0.011</i>	Media
<i>PNI</i>	- 0.18	<i>0.006</i>	Media
<i>CONUT</i>	0.11	<i>0.080</i>	-

Tabla XXXVIII: Valores de Rho de Spearman para los marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales.

Sin embargo, a pesar de que sí se obtuvo una relación entre la estancia hospitalaria y los marcadores pronósticos, se apreció que la fortaleza de la correlación fue media. Esto se puede apreciar en las gráficas donde no se observa clara correlación positiva o negativa.

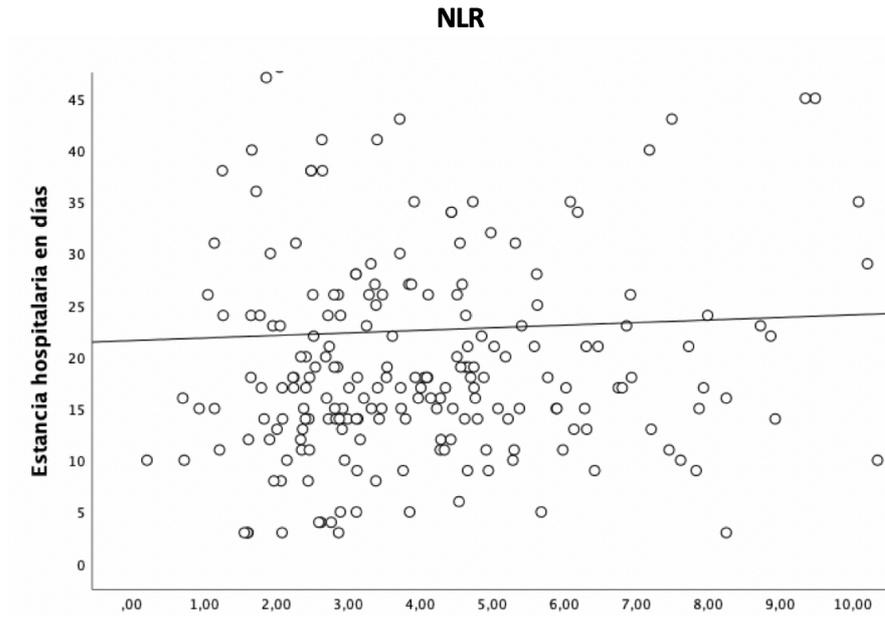


Figura 37: Gráfico correlación entre estancia hospitalaria y NLR.

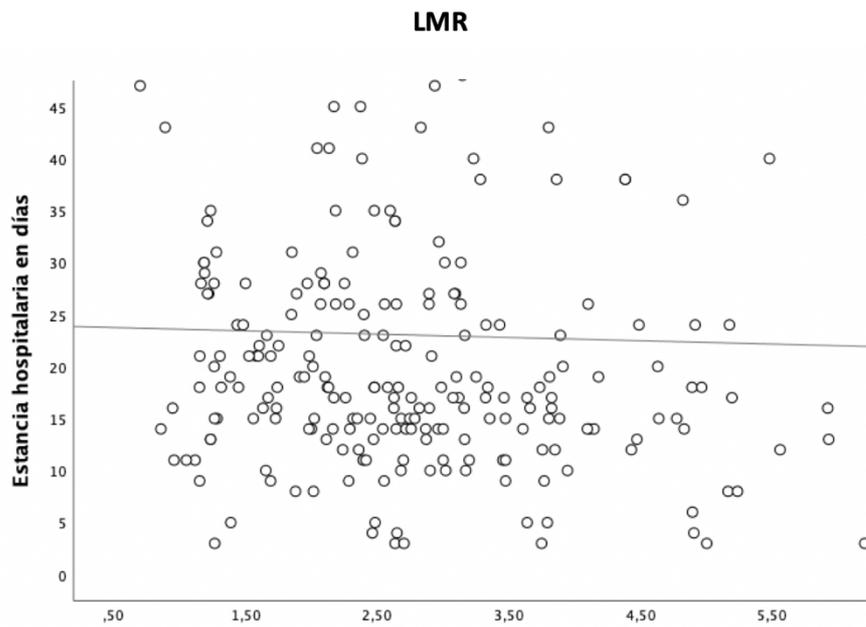


Figura 38: Gráfico correlación entre estancia hospitalaria y LMR.

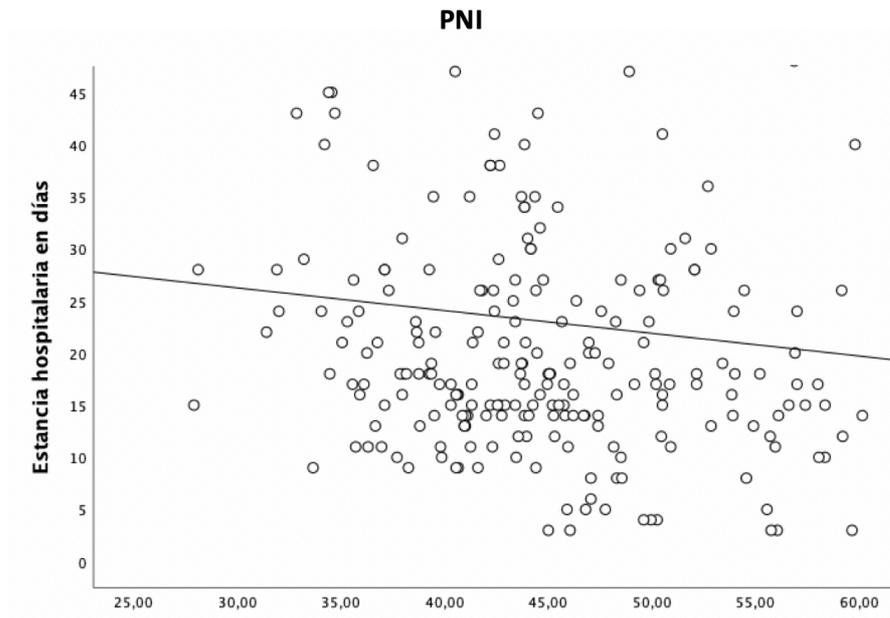


Figura 39: Gráfico correlación entre estancia hospitalaria y PNI.

6. DISCUSIÓN

6.1 IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN Y DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES EN LA MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO

Durante el desarrollo de este estudio se ha observado que los pacientes con isquemia crítica presentan una elevada mortalidad tanto a corto como a medio plazo, siendo un 15.88% a los seis meses y alcanzando el 23.20% a los doce meses. La mayoría de los pacientes fallecidos presentaron lesiones tróficas (81.01%) y un 18.99% presentaron dolor en reposo. Estos datos coinciden con la bibliografía publicada donde se estima que la mortalidad a un año en los pacientes con isquemia crítica es de un 16 a un 35%, siendo mayor la proporción en los pacientes clasificados como Rutherford 5 y 6 (93).

En esta cohorte se ha observado que los pacientes fallecidos eran de mayor edad y padecían mayor número de comorbilidades como ERC o HTA. Sin embargo, también es de gran relevancia que los pacientes fallecidos presentaban unos valores de albúmina sérica más bajos. A lo largo del estudio ha quedado demostrado que un gran porcentaje de los pacientes con isquemia crítica presentaban un pobre estado nutricional en el momento del ingreso y esto se ha relacionado de manera estadísticamente significativa con mortalidad a corto-medio plazo.

Tradicionalmente se han utilizado los niveles de albúmina sérica para determinar el estado nutricional preoperatorio ya que se trata de un valor fácil de determinar con una simple analítica sanguínea solicitada al ingreso. Valores preoperatorios inferiores a 3.5 g/dL de albúmina han demostrado ser predictores de mortalidad en varias disciplinas quirúrgicas (132, 133).

En cuanto a los pacientes con isquemia crítica, se ha observado que una albúmina sérica inferior a 3.50 g/dL es un factor predictor independiente de mortalidad tras la

cirugía de revascularización, de reintervenciones y de una estancia hospitalaria mayor (134). Además, también se ha demostrado que unos valores inferiores a 2.50 g/dL pueden llegar a ser predictores de mortalidad hasta dos años después de la cirugía de revascularización inicial (135). Estos hallazgos también han quedado reflejados en este trabajo donde los pacientes fallecidos presentaron unos valores medios de albúmina sérica inferiores a 3.50 g/dL en el momento del ingreso frente a los no fallecidos que su valor medio fue de 3.76 g/dL.

A pesar de ello, la utilización de la determinación de la albúmina sérica como marcador del estado nutricional ha sido cuestionado por la bibliografía en los últimos años por diferentes motivos. En primer lugar, los valores medios de albúmina pueden verse influenciados por varios factores como por ejemplo un déficit de producción hepática, estados de deshidratación, por enfermedades concomitantes o por toma de algunos medicamentos como los corticoides (136).

Además, los valores de albúmina también pueden modificarse en un estado proinflamatorio. Por una parte, el incremento de monocitos disminuye la producción hepática de albúmina y por lo tanto descienden los valores de albúmina en el suero (137). Por otra parte, un estado inflamatorio genera un estado catabólico que disminuye a su vez la producción hepática de albúmina y además se produce una salida de la albúmina del compartimento vascular produciendo edema, aumento del compartimento extracelular y una disminución de los valores de albúmina en sangre (138).

Dado que la enfermedad arterial periférica es una enfermedad inflamatoria crónica, los valores de albúmina pueden verse alterados y no reflejar correctamente el estado nutricional preoperatorio de los pacientes de la cohorte. Además, algunos pacientes con lesiones tróficas suelen asociar en el momento del ingreso infecciones activas que aumentaban aún más el estado inflamatorio modificando a su vez los valores

de albúmina. Por todo ello, a pesar de que se trata de un marcador de fácil obtención y sencillo de interpretar se está dejando de utilizar como marcador pronóstico.

Con la intención de solucionar estos inconvenientes, se han estudiado diferentes índices nutricionales pronósticos, pero no se ha llegado a una clara conclusión sobre cuál es el más indicado en los pacientes con isquemia crítica (139). Es fundamental establecer una herramienta de cribado sencilla que permita identificar pacientes vulnerables que presenten un peor estado nutricional, para poder prevenir complicaciones postoperatorias e incrementar la supervivencia en este grupo de pacientes que es muy limitada.

En la práctica clínica habitual, un marcador pronóstico debe ser de fácil obtención y que no precise recursos específicos para su determinación. Normalmente, todos los pacientes con isquemia crítica que ingresan en un servicio de Cirugía Vascul ar presentan una analítica sanguínea en el momento del ingreso y son marcadores habituales las cifras de albúmina, las de colesterol total, el recuento de leucocitos, el número total de plaquetas o un hemograma. Con estos simples valores se puede obtener bastante información sobre el estado preoperatorio y permite identificar pacientes vulnerables sobre los que realizar posteriormente un estudio nutricional más amplio.

Por todo ello, los marcadores nutricionales pronósticos que se han utilizado en este estudio han sido el PNI y el CONUT que incluyen los valores de albúmina sérica, el número de linfocitos y las cifras de colesterol total. Se trata de dos marcadores de fácil obtención con una analítica sanguínea en el momento del ingreso y además relacionan el estado nutricional con el inflamatorio, lo que es fundamental en una patología inflamatoria crónica.

Según estos dos marcadores, al menos un 43% de los pacientes de la cohorte presentaban un pobre estado nutricional en el momento del ingreso (43.8% según el PNI y 48.5% según el índice CONUT). Es cierto que esta proporción fue más baja cuando los

pacientes cursaron con dolor en reposo en el momento del ingreso, aún así, al menos un 20% de los pacientes presentaban un estado nutricional deficiente (19.6% y 30.9% según el PNI y el CONUT respectivamente). Por otra parte, el porcentaje de pacientes vulnerables se incrementaba de manera alarmante en los pacientes con lesiones tróficas siendo mayor a un 50% (53.50% y 55.60% según el PNI y el CONUT). Sin embargo, a pesar de que el porcentaje de pacientes de la cohorte con desnutrición fue alto, es cierto que se obtuvieron porcentajes más bajos que los publicados hasta ahora en la bibliografía donde se han descrito porcentajes entre 60-75% (95). Esto último puede deberse a que en estos estudios se utilizaba la albúmina sérica como marcador principal de desnutrición y sus valores podrían verse influenciados por un estado inflamatorio.

El PNI se trata de un marcador que podría ser de gran utilidad en los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores dado que relaciona los parámetros nutricionales e inflamatorios habituales de una analítica sanguínea rutinaria. Sin embargo, a pesar de que ha demostrado ser marcador pronóstico en otras patologías, ha sido poco estudiado en pacientes con arteriopatía periférica existiendo únicamente unos pocos estudios que demuestren su utilidad como factor pronóstico.

Recientemente se ha descrito que el PNI sí podría ser un marcador predictor de mortalidad útil en los pacientes con isquemia crítica sometidos a cirugía de revascularización de extremidades inferiores. Valores de PNI inferiores a 42.6 se han relacionado con mortalidad a dos años (140). Así mismo, valores inferiores a 40 se han relacionado con mortalidad a corto-medio plazo tras la cirugía de revascularización. Sin embargo, cuando se comparó con el índice CONUT se observó que perdía poder de predicción (141).

En este trabajo un PNI bajo también ha demostrado ser marcador predictor de mortalidad en pacientes con isquemia crítica tanto a corto como a medio plazo (6 y 12

meses). Respecto a la mortalidad a corto plazo, es cierto que cuando se dividió a los pacientes por la clínica presentada al ingreso, en los pacientes con dolor en reposo no se observó relación con los valores de PNI y mortalidad pero sí que se observó relación en los pacientes con lesiones tróficas. Sin embargo, esto pudo deberse que la muestra de este grupo de pacientes era pequeña (7 pacientes únicamente con dolor en reposo) ya que en los pacientes que fallecieron a los 12 meses el número de pacientes se incrementó y sí se observó relación estadísticamente significativa (tabla XXXIX).

A diferencia que otros marcadores nutricionales, el PNI no tiene un punto de corte establecido a partir del cual se presente mayor riesgo de presentar complicaciones, ni en pacientes con isquemia crítica ni en otras patologías. Sí que se ha descrito que a menor valor mayor número de complicaciones y mayor riesgo de mortalidad pero no se ha llegado a establecer un punto de corte estándar.

En pacientes con cáncer colorrectal un PNI preoperatorio inferior a 42.40 – 43.00 se asoció a una mayor mortalidad tras la cirugía de resección (142, 143). En cambio, en otras patologías gastrointestinales como en el cáncer de cabeza pancreática un PNI inferior a 45.10 se asoció de manera independiente con mortalidad en el postoperatorio (144). También se ha estudiado el PNI en pacientes con patología cardiológica. Por ejemplo, en pacientes con patología valvular, un PNI preoperatorio inferior a 43.37 se ha asociado con mortalidad a corto plazo (145). Así mismo, un PNI inferior a 44.00 se ha relacionado con mortalidad en los pacientes con cardiomiopatía dilatada (146).

Tal y como se puede observar, los puntos de corte para el PNI se encuentran entre 40 y 45 dependiendo de la patología estudiada. Sin embargo, este punto de corte casi no se ha estudiado en los pacientes con isquemias críticas. Recientemente se ha descrito que un PNI por debajo de 42.60 tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 51% para predecir mortalidad a dos años (140). En este estudio se ha observado que un PNI

inferior a 44.45 era capaz de predecir mortalidad con una sensibilidad del 70.4% y una especificidad de 61.2%. Este punto de corte a pesar de perder un poco de sensibilidad tiene una especificidad mayor, por lo que podría ser un buen valor a partir del cual se pueda predecir un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con isquemia crítica.

Sin embargo, a pesar de la buena sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad, cuando se realizó el análisis multivariante y se realizó la comparación entre todos los marcadores nutricionales e inflamatorios, se observó que el índice CONUT era mejor que el PNI para predecir mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Por lo tanto, tras este estudio se puede concluir que el PNI se trata de un marcador de fácil obtención, capaz de identificar pacientes vulnerables y con una adecuada sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad, que puede ser muy útil en aquellos pacientes en los que no se tenga información sobre las cifras de colesterol total.

El otro marcador analizado ha sido el índice CONUT que se calcula con las cifras de colesterol total, la albúmina y el recuento de linfocitos. Se trata de un marcador muy completo puesto que refleja la modulación de la respuesta inflamatoria mediante el recuento de linfocitos, la hipoproteïnemia mediante las cifras de albúmina y el desgaste calórico con las cifras de colesterol total. Al contrario que el PNI este marcador sí se ha estudiado en pacientes con EAP y, al igual que en otras patologías, ha demostrado recientemente ser un buen marcador pronóstico a medio y largo plazo.

Se ha descrito que los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores que presentan un CONUT elevado en el momento del ingreso presentan un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares tras la cirugía de revascularización endovascular (147). Así mismo, se ha observado que en los pacientes sometidos a revascularización mediante cirugía abierta presentan menor supervivencia que aquellos con valores de CONUT más bajos (148). Además, se ha observado que también es un buen marcador pronóstico de

mortalidad a largo plazo en pacientes revascularizados, y además es costo-efectivo dado que ha obtenido resultados equiparables a otros marcadores pronósticos que no se calculaban con análisis de sangre rutinarios (149).

En este estudio, al igual que en la bibliografía publicada, se ha observado que el presentar un índice CONUT preoperatorio mayor a 4.00 se asocia a mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Además, a diferencia del PNI, ha demostrado ser un buen marcador pronóstico tanto en pacientes con dolor en reposo como en los pacientes con lesiones tróficas. Esto se puede comprobar en el análisis de supervivencia donde tras dividir a los pacientes en función de la clínica al ingreso, los pacientes con valores elevados de índice CONUT presentaron una menor supervivencia tanto a 6 como a 12 meses en los pacientes con lesiones tróficas y en los que presentaron dolor en reposo (tabla XXXIX).

Mortalidad		
Grupo Pacientes	CONUT	PNI
6 meses seguimiento		
Cohorte total	+	+
Dolor en reposo	+	-
Lesiones tróficas	+	+
12 meses seguimiento		
Cohorte total	+	+
Dolor en reposo	+	+
Lesiones tróficas	+	+

Tabla XXXIX: Resumen mortalidad a corto y medio plazo para los marcadores nutricionales.

Es importante remarcar que el índice CONUT, al contrario que el PNI, sí que tiene unos valores establecidos y es capaz de clasificar a los pacientes en función de la gravedad de la desnutrición. Los pacientes que presentan valores entre 2 y 4 presentan una

desnutrición leve, entre 5 y 8 una desnutrición moderada y entre 9 y 12 presentan un grado de desnutrición grave. Sin embargo, no existe un punto de corte establecido a partir del cual los pacientes con isquemia crítica presenten una mayor mortalidad a corto-medio plazo.

Dado que a partir del valor 5 los pacientes ya presentan una desnutrición moderada, habitualmente se utiliza esta cifra para predecir complicaciones postoperatorias y mortalidad en los pacientes con isquemia crítica (141, 149). En cambio, otros autores disminuyen el punto de corte a 4 porque consideran que a partir de este valor los pacientes ya comienzan a presentar un grado moderado de desnutrición (150). Sin embargo, no existen muchos datos publicados sobre la sensibilidad y especificidad del punto de corte idóneo para predecir mortalidad en los pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización.

Tras realizar una curva COR, en este estudio se ha establecido el punto de corte en 4.00 para predecir mortalidad a corto-medio plazo con unos valores elevados de sensibilidad y especificidad (74.1% y 73.8%, respectivamente). Estos valores de sensibilidad y especificidad son superiores a los que hay publicados en la bibliografía donde se ha descrito que un índice CONUT mayor a 4 tiene una sensibilidad de 69% y una especificidad de 64% para predecir mortalidad a largo plazo (24 meses) en pacientes sometidos a revascularización (140).

Esta disminución de sensibilidad y especificidad con el mismo valor de CONUT podría ser debido a que, a pesar de ser un buen marcador preoperatorio capaz de predecir mortalidad a largo plazo, el estado nutricional puede cambiar y mejorar tras el alta hospitalaria disminuyendo, de esta forma, el riesgo de mortalidad en el período de seguimiento. Por ello, se puede sugerir que se trata de un buen marcador predictor preoperatorio de mortalidad en pacientes con isquemia crítica pero ofrece mejores

resultados a corto-medio plazo (6 – 12 meses) que a largo plazo tras la cirugía de revascularización.

En cuanto a cuál es el mejor marcador nutricional pronóstico preoperatorio, existen pocos estudios comparativos entre el índice CONUT y el PNI en este grupo de pacientes. En este estudio, cuando se compararon todos los marcadores preoperatorios inflamatorios y nutricionales, el índice CONUT fue el único que tras el análisis multivariante mostró ser marcador independiente para mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Esto coincide con la escasa bibliografía publicada, donde se ha descrito que el índice CONUT podría ser mejor predictor de mortalidad que el PNI en pacientes con isquemia crítica (140, 141).

Es importante destacar el hallazgo de que el CONUT sea el mejor marcador pronóstico en los pacientes con isquemia crítica, siendo superior también a los marcadores inflamatorios. Con este análisis ha quedado reflejado la importancia de conocer el estado nutricional preoperatorio, además de conocer el estado inflamatorio, dada su influencia en el pronóstico de la enfermedad arterial periférica.

Como se describió previamente, la EAP es una enfermedad inflamatoria que favorece la formación de citoquinas aumentando el estrés oxidativo produciendo finalmente desnutrición. En la EAP se aumenta el gasto nutricional basal, los pacientes presentan además pérdida del apetito y presentan pérdida de masa muscular. Esta desnutrición a su vez favorece la aterosclerosis provocando un ciclo que se ha denominado síndrome de desnutrición-inflamación-aterosclerosis (151). Por todo ello, es fundamental que para seleccionar un buen marcador pronóstico predictor en este perfil de pacientes se incluyan tanto parámetros nutricionales como inflamatorios.

Es tan relevante la influencia del estado nutricional e inflamatorio en la mortalidad en los pacientes con isquemia crítica que cuando se comparó el índice CONUT con el

resto de factores pronósticos preoperatorios también demostró ser un marcador preoperatorio independiente de mortalidad tanto a corto como a medio plazo junto con la presencia de HTA o ERC, incluso con valores de OR superiores a los FRCV clásicos (tabla XL).

Mortalidad	CONUT (OR)	Edad (OR)	HTA (OR)	ERC (OR)
6 meses	2.86 (1.43-5.25, <i>p</i> =0.003)	2.49 (1.22-5.07, <i>p</i> =0.012)	-	2.79 (1.48-5.25, <i>p</i> =0.001)
12 meses	2.50 (1.40-4.44, <i>p</i> =0.002)	2.39 (1.35-4.22, <i>p</i> =0.003)	2.78 (1.18-6.54, <i>p</i> =0.020)	1.86 (1.06-3.26, <i>p</i> =0.031)

Tabla XL: Resumen de la relación de diferentes factores de riesgo con la mortalidad a corto y medio plazo.

Existen pocos estudios comparativos entre marcadores nutricionales e inflamatorios y los factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes con isquemia crítica. De estos pocos que hay publicados la mayoría incluyen a pacientes claudicantes y pacientes con isquemia crítica. Por otra parte, aquellos que estudian sólo a pacientes con isquemia crítica únicamente comparan marcadores preoperatorios nutricionales. Por ello, este estudio podría ser el primero en demostrar el potencial del índice CONUT como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores demostrando, de esta forma, que no es preciso un aumento de los recursos para el cribado de pacientes vulnerables hospitalizados sobre los que se podría actuar y mejorar su pronóstico vital a corto y medio plazo.

LA IMPORTANCIA DE LA ELECCIÓN DEL ÍNDICE CONUT Y PNI SOBRE OTROS MARCADORES NUTRICIONALES PRONÓSTICOS

Tal y como se explicó en la introducción, existen otros marcadores que se han utilizado para medir el estado nutricional y poder detectar factores de riesgo. Algunos ejemplos con el INA, el PINI, el IMC, la medición de masa muscular, el GNRI, el GPS o el NRI. Todos ellos incluyen en su mayoría parámetros inflamatorios y nutricionales pero no se han utilizado en este estudio como marcadores pronósticos debido a que no todos son de fácil obtención en la práctica clínica habitual o no reflejan adecuadamente el estado nutricional de los pacientes.

En primer lugar, uno de los marcadores clásicos para determinar el estado nutricional es el peso corporal determinado por el IMC. Un IMC bajo se ha asociado con mortalidad en pacientes con isquemia crítica sometidos a cirugía de revascularización (152) lo que se ha descrito también en los pacientes con claudicación intermitente (153). Otros estudios han observado también que los pacientes con un IMC elevado presentaron mejor pronóstico que los pacientes con un IMC normal, lo que se ha denominado obesidad paradójica (154).

Sin embargo, aunque pueda parecer un índice de fácil obtención en la práctica clínica habitual, el peso corporal puede no reflejar exactamente el estado nutricional. Hay pacientes con insuficiencia cardíaca o ERC que pueden presentar un IMC normal o elevado debido a la presencia de edemas, enmascarando de esta forma una desnutrición. Además, para obtener el peso corporal de los pacientes es necesario presentar recursos humanos disponibles para la determinación en el momento del ingreso lo que no siempre es posible en la realidad debido a la elevada carga asistencial hospitalaria. Por todo ello, este marcador ha sido descartado para el planteamiento de este estudio.

Otro parámetro habitualmente utilizado para determinar el estado nutricional es la sarcopenia, ya que refleja un estado catabólico. Se ha descrito que los pacientes con isquemia crítica de las extremidades inferiores que presentan sarcopenia presentan mayor mortalidad y mayor número de amputaciones mayores (155, 156). A pesar de estos resultados, un gran inconveniente de este marcador es para determinar la masa muscular es necesaria una prueba de imagen que incluya los grupos musculares que se utilizan para la determinación como por ejemplo una angioTC. En este estudio se descartó este método para determinar la desnutrición puesto que no todos los pacientes intervenidos presentaban una prueba de imagen preoperatoria de esas características. La gran mayoría de pacientes se realizó un estudio preoperatorio mediante ecodoppler y posteriormente se realizó arteriografía intraoperatoria.

Entre los biomarcadores disponibles para determinar el estado nutricional de los pacientes hospitalizados, algunos utilizan también parámetros antropométricos y otros no. Entre los que incluyen estos parámetros están el NRI y el GNRI que incluyen el peso actual de los pacientes así como el peso habitual en el caso del NRI y el peso ideal en el caso del GNRI. De estos dos parámetros el más estudiado en los pacientes con arteriopatía periférica y en concreto en la isquemia crítica ha sido el GNRI.

En cuanto al GNRI, recientemente se ha demostrado que unos valores preoperatorios bajos se han asociado con mortalidad tras la cirugía de revascularización en los pacientes con isquemia crítica (157). Un inconveniente de este marcador es que inicialmente se utilizó para detectar pacientes desnutridos con edad avanzada. Esto dificulta su uso como método de cribado en pacientes con isquemia crítica dado que desafortunadamente también hay pacientes jóvenes. Sin embargo, recientemente se ha descrito que puede ser utilizado también en pacientes jóvenes y que es factor predictor de mortalidad tras una cirugía de revascularización (148).

Por otra parte, cuando se comparó el GNRI con el índice CONUT se observó que el índice CONUT tenía mayor relación con mortalidad tras la cirugía de revascularización que el GNRI ya que también incluye información sobre el estado inflamatorio y el desgaste calórico (140, 147). En este estudio no se ha utilizado el GNRI dado que únicamente utiliza la albúmina sérica sin aportar ningún dato sobre el estado inflamatorio. Además, tal y como sucede con el IMC es necesaria la disponibilidad de recursos humanos.

En cuanto al NRI, al igual que el GNRI incluye únicamente parámetros nutricionales sin incluir ningún parámetro inflamatorio por lo que se desestimó su uso en el estudio. Dado que la arteriopatía periférica es una enfermedad inflamatoria crónica, este biomarcador no se ha estudiado en los pacientes con isquemia crítica y no hay estudios publicados sobre su utilidad en la predicción de mortalidad en este grupo de pacientes. Además, al igual que el GNRI incluye el peso corporal que sería necesario medirlo en todos los pacientes en el momento del ingreso lo que es difícil en la práctica clínica habitual. Por último, también incluye el peso habitual de los pacientes y en muchas ocasiones ni los familiares ni los propios pacientes disponen de esa información.

Por otra parte, entre los biomarcadores que no incluyen medidas antropométricas se encuentran el INA, el PINI y el GPS. El INA clasifica la desnutrición en cuatro grados en función de si los niveles de albúmina son superiores o inferiores a 3.50 g/dL y si los niveles de linfocitos son superiores o inferiores a 1500/mm³. El INA no ha sido estudiado en pacientes con arteriopatía periférica, sin embargo, se ha observado que en pacientes hospitalizados podría ser muy útil como marcador de cribado nutricional capaz de identificar pacientes vulnerables (158). En este estudio no se ha utilizado este marcador puesto que no tiene en cuenta los valores numéricos de albúmina y linfocitos para determinar la gravedad de la desnutrición a diferencia que el índice CONUT o el PNI.

Al igual que el INA, el índice PINI no se ha estudiado en pacientes con arteriopatía periférica ni en pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores. Este marcador utiliza como marcadores de inflamación la PCR y la proteína orosomucoide, y como proteínas nutricionales la albúmina y la transtiretina. Aunque pudiera resultar útil como marcador pronóstico, habitualmente no se solicitan ni la transtiretina ni la proteína orosomucoide en el momento del ingreso impidiendo su aplicación en la práctica clínica habitual.

Respecto al GPS, se trata de una escala que incluye los niveles de PCR y los valores de albúmina utilizando, al igual que el INA, el valor 3.50 g/dL como punto de corte. Este marcador tampoco ha sido ampliamente estudiado en los pacientes con isquemia crítica aunque se ha descrito que valores elevados se asocia con una mayor mortalidad (141). Sin embargo, no se ha considerado su estudio en este trabajo puesto que tampoco incluye los valores numéricos de albúmina sérica, tan sólo valora si la albúmina es menor o mayor de 3.50 g/dL. Además, en la práctica clínica habitual salvo que se sospeche una infección activa no es habitual solicitar la PCR en el momento del ingreso. De hecho, un claro ejemplo de ello es que la gran mayoría de los pacientes que no asociaron lesiones tróficas en el momento del ingreso no presentaban datos de los valores de PCR. Además, la PCR tiene un precio más elevado que la solicitud de un hemograma, en el que se incluyen las cifras de los linfocitos, y esto sí que se solicita de rutina en todos los pacientes en el momento del ingreso.

LA IMPORTANCIA DEL CRIBADO NUTRICIONAL PREOPERATORIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR ISQUEMIA CRÍTICA DE EXTREMIDADES INFERIORES

Tanto en la bibliografía publicada como en los resultados obtenidos en este estudio, está claro que los pacientes con un peor estado nutricional presentan una mayor mortalidad durante el período de seguimiento. Además, se ha descrito que presentan también una mayor mortalidad tras el alta hospitalaria (159). Sin embargo, en las últimas guías clínicas publicadas por la ESVS sólo se menciona la desnutrición como marcador pronóstico para la cicatrización de las úlceras, sobre todo en pacientes diabéticos (85).

El estado nutricional preoperatorio tiene una gran relevancia clínica y no sólo en los pacientes con isquemia crítica. Recientemente la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) ha actualizado sus guías clínicas sobre la nutrición en pacientes quirúrgicos (160). Una de las recomendaciones de esta guía es que es recomendable evaluar el estado nutricional de los pacientes antes y después de una cirugía. Además, también recomiendan realizar un soporte nutricional preoperatorio en pacientes con desnutrición o con riesgo de desnutrición.

Tras los hallazgos de este estudio, ha quedado claro que es fundamental establecer una herramienta de cribado nutricional preoperatoria sencilla y que sea capaz de obtenerse en la práctica clínica habitual. El índice CONUT es un buen marcador pronóstico preoperatorio que se obtiene con una analítica sanguínea rutinaria, al igual que el PNI. Una vez se detectan pacientes vulnerables, se podría realizar un estudio nutricional más ampliado que incluya también medidas antropométricas. Esto es importante puesto que se reservan estos recursos a pacientes que pueden presentar un peor pronóstico y no se realiza en todos los pacientes ingresados.

En estos pacientes vulnerables se debería mejorar el estado nutricional preoperatorio como parte del tratamiento durante el ingreso, con el fin de mejorar la mortalidad a corto y medio plazo, así como otras complicaciones ya que la desnutrición es un factor de riesgo que es modificable. El impacto de la mejora del estado nutricional en el preoperatorio no está recogido en las guías recientemente publicadas y debería ser una parte fundamental del tratamiento en los pacientes con isquemia crítica. Sin embargo, un paso previo debería ser establecer marcadores preoperatorios válidos y en este estudio ha quedado demostrado que el índice CONUT podría ser un buen marcador pronóstico de cribado.

6.2 IMPACTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA MORTALIDAD A CORTO Y MEDIO PLAZO

Dado el papel que tiene la inflamación en la enfermedad arterial periférica y en la isquemia crítica, en caso de no disponer de datos sobre el estado nutricional, conocer el estado inflamatorio basal de los pacientes que van a ser revascularizados también puede proporcionar información clave sobre el pronóstico de estos pacientes. Los marcadores elegidos en este estudio han sido el NLR, el LMR y el PLR que se pueden obtener, al igual que el índice CONUT y el PNI, en un análisis rutinario en el momento del ingreso.

El NLR incluye el recuento de neutrófilos y de linfocitos lo que refleja la gravedad de la inflamación y la arteriosclerosis (161). Se ha observado que un NLR elevado se asocia con un mayor riesgo de muerte por causas cardiovasculares en pacientes con isquemia crítica y con claudicación intermitente (39). En cuanto a las isquemias críticas, se ha descrito que un NLR preoperatorio elevado en estos pacientes se ha asociado con una mayor mortalidad en el primer año de seguimiento (162). Esto coincide con los hallazgos obtenidos en este trabajo donde se ha observado que los pacientes clasificados

como NLR alto presentan una menor supervivencia a los seis y a los doce meses tras la cirugía de revascularización.

En cuanto al punto de corte para considerar que el NLR se encuentra elevado, en la bibliografía se ha propuesto que un NLR superior a 5.25 es capaz de predecir mortalidad con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 71% (163). Otros autores sugieren que el punto de corte sea aún más elevado, proponiendo que valores superiores a 8.00 se asocian a mortalidad al año de la cirugía de revascularización (164). En este estudio se ha propuesto que el punto de corte sea 4.00 con una sensibilidad del 70.4% y una especificidad del 61.2% para predecir mortalidad a 6-12 meses. Aunque el punto de corte establecido en nuestro estudio presente una menor sensibilidad y especificidad, es un punto de corte que es válido para pacientes con isquemia crítica y con lesiones tróficas.

En la mayoría de los estudios en los que se habla del poder del NLR como marcador predictor no se distingue entre pacientes con dolor en reposo y pacientes con lesiones tróficas. Habitualmente los pacientes que asocian lesiones tróficas asocian en el momento del ingreso una infección activa por lo que el número de neutrófilos va a ser más elevado y el de linfocitos más bajo en estos pacientes, mostrando un estatus inflamatorio mayor. Esto ha quedado reflejado en este estudio donde la media de NLR es más elevada en los pacientes con lesiones tróficas que en los pacientes con dolor en reposo (5.47 ± 5.73 versus 3.65 ± 4.54).

Por todo ello, el punto de corte establecido debe ser útil tanto en pacientes con lesiones tróficas como en pacientes con dolor en reposo puesto que su estado basal es diferente. Tras realizar el análisis de supervivencia, en este estudio un NLR superior 4.00 se ha asociado con una menor supervivencia tanto a los seis como a los doce meses en los pacientes con lesiones tróficas y también en los pacientes con dolor en reposo. Por todo ello se puede decir que un NLR mayor a 4.00 es un punto de corte útil para predecir

mortalidad tanto a corto como a medio plazo en los pacientes con isquemia crítica (tabla XLI).

Mortalidad			
Grupo Pacientes	NLR	PLR	LMR
6 meses seguimiento			
<i>Cohorte total</i>	+	+	-
<i>Dolor en reposo</i>	+	+	-
<i>Lesiones tróficas</i>	+	-	-
12 meses seguimiento			
<i>Cohorte total</i>	+	+	+
<i>Dolor en reposo</i>	+	+	+
<i>Lesiones tróficas</i>	+	-	+

Tabla XLI: Resumen mortalidad a corto y medio plazo para los marcadores inflamatorios.

Otro marcador que podría ser útil en la predicción de supervivencia en los pacientes con isquemia crítica es el PLR. En un estado inflamatorio existe un número elevado de plaquetas que pueden provocar trombocitosis por lo que es lógico plantear que los pacientes con un elevado PLR van a tener un peor pronóstico y un mayor número de complicaciones. De hecho, se ha descrito que los pacientes con EAP y PLR elevados presentan una mayor mortalidad a largo plazo así como un mayor riesgo de presentar isquemia crítica y además en estados avanzados (42). En este estudio se ha observado también este hallazgo dado que los pacientes con dolor en reposo presentaron valores de PLR más bajos que aquellos con lesiones tróficas (136.92 ± 110.78 versus 187.25 ± 133.44).

En cuanto al punto de corte idóneo, se ha descrito que los pacientes que han precisado amputación con un PLR superior a 237.14 presentan una mayor mortalidad cardiovascular con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 64.4% (165), pero

no se han encontrado estudios que incluyan únicamente pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización. Otros puntos de corte propuestos para predecir mortalidad han sido el 142 o 150 pero en estos estudios se incluía también a pacientes con claudicación intermitente (42, 43).

También se ha descrito que el PLR por encima de 292.5 podría ser un predictor de sarcopenia, y por lo tanto un peor pronóstico, en pacientes con isquemia crítica pero con una baja sensibilidad y especificidad (166). Por otra parte, en pacientes que no son susceptibles de cirugía de revascularización se ha descrito que un PLR superior a 151.24 se ha asociado a una mala respuesta al tratamiento médico y por lo tanto un peor pronóstico vital y de la extremidad (167).

Como se puede observar, los puntos de corte que se han establecido en la bibliografía son muy dispersos dado que las poblaciones a estudio son muy diferentes incluyendo pacientes no revascularizables, pacientes con isquemia crítica, pacientes amputados o pacientes con claudicación intermitente. En este estudio se ha establecido como punto de corte el valor 152.195 con una sensibilidad del 61.1% y una especificidad del 60.1% para predecir mortalidad.

En el total de la cohorte sí que se ha observado que los pacientes con un PLR elevado presentan menor supervivencia en los primeros seis-doce meses. Sin embargo, cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica al ingreso, los pacientes con lesiones tróficas y un PLR elevado no presentaron menor supervivencia a los seis y a los doce meses. En cambio, los pacientes con dolor en reposo y un PLR elevado sí tuvieron una supervivencia menor a los seis y a los doce meses por lo que el PLR podría ser un marcador válido para estos pacientes sin ser un buen marcador en los pacientes con lesiones tróficas (tabla XLI).

El último marcador inflamatorio pronóstico estudiado ha sido el LMR que mide la relación entre los linfocitos y monocitos y es el marcador que menos se ha estudiado en los pacientes con EAP o con isquemia crítica. Se ha descrito que los pacientes con isquemia crítica sometidos a cirugía de revascularización endovascular que presentan un LMR bajo en el preoperatorio presentan una mayor mortalidad en los primeros 3 meses (168). Sin embargo, pocos estudios más existen que describan el poder predictivo del LMR y los que hay incluyen tanto pacientes con claudicación intermitente como pacientes con isquemia crítica, o pacientes que no son candidatos a cirugía de revascularización.

En este estudio se ha observado un valor de LMR bajo no se asociaba con mortalidad a los seis meses ni en los pacientes con dolor en reposo ni en los que tenían lesiones tróficas, siendo el único marcador de todos los estudiados que no se asoció con mortalidad a corto plazo. Sin embargo, sí que se observó que un LMR inferior a 2.56 se asociaba a una menor supervivencia a los 12 meses tanto en los pacientes con lesiones tróficas como en los pacientes con dolor en reposo. Por todo ello, aunque el LMR no sea un marcador pronóstico válido para mortalidad a corto plazo, sí que podría ser útil en predecir mortalidad a medio plazo en pacientes con isquemia crítica (tabla XLI).

Tras todos estos hallazgos ha quedado demostrado a lo largo de este estudio que la inflamación tiene un papel relevante en el pronóstico vital de los pacientes con isquemia crítica. Sin embargo, no todos los marcadores pronósticos inflamatorios han demostrado ser útiles para predecir mortalidad en los pacientes con isquemia crítica. El único marcador que ha demostrado ser útil para predecir mortalidad tanto a corto como a medio plazo en todos los pacientes con isquemia crítica ha sido el NLR. El LMR únicamente ha demostrado ser capaz de predecir mortalidad a medio plazo, y el PLR sólo ha demostrado ser de utilidad en los pacientes con dolor en reposo y no en los que tenían lesiones tróficas.

Aunque el NLR haya demostrado ser de utilidad en el pronóstico vital tanto a corto como a medio plazo, cuando se comparó con el resto de marcadores inflamatorios y nutricionales en el análisis multivariante, el índice CONUT fue el único que demostró ser marcador independiente en mortalidad a seis y a doce meses. Sin embargo, el índice CONUT no sería un buen marcador para realizar un seguimiento diario en pacientes ingresados puesto que la vida media de la albúmina es de unos 20 días (169). El NLR en cambio tiene una vida media de 6-12 horas (170), por lo que podría realizar un seguimiento diario del estado inflamatorio de los pacientes clasificados como vulnerables en el momento del ingreso y adelantarse a posibles complicaciones, sin embargo, esto no se ha analizado en este estudio puesto que no era uno de los objetivos.

6.3 IMPACTO DE LA DESNUTRICIÓN Y DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES EN LAS AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO

Durante la realización del estudio se ha registrado que un total de 33 pacientes (9.7%) precisaron una amputación mayor en los primeros seis meses tras la cirugía de revascularización, ascendiendo el número a 49 pacientes (14.4%) en los primeros doce meses. Al igual que los pacientes fallecidos, la mayoría de los pacientes que precisaron una amputación en el primer año tras la cirugía de revascularización presentaron lesiones tróficas en el momento del ingreso (77.55%).

En cuanto a la distribución de los factores de riesgo, únicamente se observó que los pacientes amputados tanto a los seis como a los doce meses presentaron un mayor porcentaje de DM. También se observó que los pacientes amputados en el primer año fueron tratados con cirugía abierta en más ocasiones, sin observarse diferencias en cuanto

al territorio arterial tratado. Otra diferencia que se observó en los pacientes amputados tanto a los seis como a los doce meses es que presentaron unos valores medios de albúmina más bajos que los que no precisaron amputaciones en ese período de tiempo.

La hipoalbuminemia, al igual que en la mortalidad, se ha utilizado como factor predictor de mal pronóstico de las extremidades en pacientes con isquemia crítica y en pacientes con EAP. Está descrito que una albúmina inferior a 3.6 g/dL se asocia con un mayor riesgo de precisar una amputación mayor tras una cirugía de revascularización endovascular (171).

Aunque el papel de la albúmina es fundamental en el pronóstico vital y de las extremidades en todos los pacientes con isquemia crítica, en los pacientes con lesiones tróficas tiene un papel esencial en el proceso de cicatrización de las heridas y, por lo tanto, en el pronóstico de la extremidad. Para una adecuada cicatrización de las úlceras influyen factores sistémicos, el estado clínico del tejido, si existe infección activa o no, si se realiza cirugía de revascularización o no y el manejo de las curas (172). Otros autores incluyen como factor de mal pronóstico la duración de la úlcera mayor a 2 meses, la profundidad y la extensión de la lesión, así como la presencia de gangrena (173).

Dentro de estos factores sistémicos se incluye la presencia de hipoalbuminemia, así como otros factores como la DM o la ERC (174). El punto de corte que se ha establecido en la mayoría de los artículos publicados en la bibliografía para la albúmina sérica es 3 g/dL. Una albúmina sérica inferior a 3 g/dL se ha asociado a una peor cicatrización de las lesiones y a un mayor número de amputaciones mayores tras la cirugía de revascularización inicial (175, 176).

En cambio, en este estudio los pacientes amputados a los seis y a los doce meses no presentaron unos valores de albúmina sérica tan bajos, siendo la media de 3.47 g/dL y 3.53 g/dL respectivamente. Como se ha descrito previamente, la albúmina no es un buen

marcador predictor dado que sus valores pueden verse influenciados por diferentes motivos. Por ejemplo, una infección activa, que es habitual que presenten los pacientes con lesiones tróficas en el momento del ingreso, podría modificar los valores de albúmina. Por ello, los niveles de albúmina sérica no se utilizan habitualmente como marcador predictor en amputaciones mayores.

Dado que el índice CONUT refleja adecuadamente el estadio nutricional e inflamatorio en los pacientes con isquemia crítica y es buen predictor de mortalidad, se ha estudiado también su utilidad como marcador predictor de amputaciones mayores y de cicatrización de las úlceras. Un CONUT mayor a 4 ha demostrado ser factor predictor de no cicatrización de las úlceras en pacientes con lesiones tróficas así como un menor tiempo libre de amputación en los 2-3 primeros años tras la cirugía de revascularización (177, 178, 115). Otros autores, en cambio, elevan este punto de corte a 7 y 8 para predecir un mayor riesgo de amputaciones a uno y dos años tras la cirugía de revascularización (140, 116).

En este estudio se ha observado que un índice CONUT mayor a 4 era un marcador predictor de amputaciones mayores en el primer año tras la cirugía de revascularización con una sensibilidad de 63.3% y una especificidad de 69.8%. Tanto los pacientes con dolor en reposo como los que presentaban lesiones tróficas que presentaron un CONUT elevado en el preoperatorio presentaron un menor tiempo libre de amputación en el primer año. Sin embargo, el índice CONUT no demostró ser un marcador capaz de predecir amputaciones a seis meses siendo la curva COR no significativa (tabla XLII).

Amputaciones mayores		
Grupo pacientes	CONUT	PNI
6 meses seguimiento		
<i>Cohorte total</i>	-	+
<i>Dolor de reposo</i>	-	-
<i>Lesiones tróficas</i>	-	+
12 meses seguimiento		
<i>Cohorte total</i>	+	+
<i>Dolor de reposo</i>	+	-
<i>Lesiones tróficas</i>	+	+

Tabla XLII: Resumen amputaciones a corto y medio plazo para los marcadores nutricionales.

El punto de corte establecido en este estudio difiere de los estudios más recientemente publicados ya que el objetivo era estudiar el CONUT como marcador pronóstico en todos los pacientes con isquemia crítica. Los pacientes con lesiones tróficas presentaron un CONUT medio más elevado que los pacientes con dolor en reposo en el momento del ingreso (4.03 ± 1.84 y 2.91 ± 1.48 , respectivamente). Así mismo, los pacientes amputados con lesiones tróficas presentaron un índice CONUT más elevado que los pacientes amputados con dolor en reposo (4.26 ± 1.99 y 3.91 ± 1.37 , respectivamente).

Por todo ello, establecer un punto de corte tan elevado significaría que el CONUT sólo sería de utilidad en pacientes con lesiones tróficas. Esto se puede observar en la bibliografía donde los objetivos incluyen la cicatrización de las úlceras y como objetivos secundarios el tiempo libre de amputación, por lo que la mayoría de la muestra la componen pacientes con lesiones tróficas, no siendo extrapolable este tipo de población a este estudio.

Por otra parte, a pesar de que el índice CONUT demostró ser marcador predictor de amputaciones mayores al primer año en el análisis univariante, cuando se realizó el

análisis multivariante se observó que el PNI era mejor marcador predictor tanto a corto como a medio plazo. Existe muy poca información publicada acerca del PNI como marcador predictor de amputaciones mayores en pacientes con isquemia crítica o EAP. Se ha descrito que un PNI inferior a 41.9 podría predecir amputaciones mayores a dos años en pacientes con isquemia crítica con una sensibilidad de un 92% aunque con una baja especificidad (48%). Otros autores, en cambio, bajan este punto de corte hasta 38.8 perdiendo un poco de sensibilidad pero aumentando la especificidad (71% y 72%, respectivamente) en pacientes claudicantes y con isquemia crítica (140, 121).

En este estudio se ha observado que un PNI inferior a 44.45 podría predecir amputaciones mayores a los seis meses con una sensibilidad y una especificidad del 63.60% y 58.30% respectivamente. Además, se observó que los pacientes del total de la cohorte con un PNI inferior a 44.45 presentaban un menor tiempo libre de amputación en los primeros seis meses. Por otra parte, se ha observado que un PNI bajo también era capaz de predecir amputaciones mayores a los 12 meses con una sensibilidad del 61.20% y una especificidad del 58.80%. Así mismo, también se observó que los pacientes con un PNI bajo presentaron un menor tiempo libre de amputación en los primeros 12 meses tras la cirugía de revascularización (tabla XLII).

Es cierto que cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica presentada al ingreso no siempre se apreció que los pacientes con un PNI más bajo presentaran un menor tiempo libre de amputación. Sin embargo, esto puede ser debido a una baja muestra ya que durante el período de seguimiento sólo un 9.7% (33) de los pacientes precisaron una amputación mayor a los 6 meses y un 14.4% (49) a los 12 meses. A pesar de estos hallazgos, tras realizarse el análisis multivariante en el que se compararon todos los marcadores pronósticos inflamatorios y nutricionales el PNI fue el único marcador que

demonstró ser predictor independiente de amputaciones mayores tanto a corto como a medio plazo.

A pesar de que el PNI podría ser un marcador útil para predecir amputaciones mayores tras la cirugía de revascularización. Cuando se realizó el análisis con el resto de factores de riesgo lo que se observó es que los únicos marcadores independientes para predecir amputaciones mayores tanto a corto como a medio plazo fueron la presencia de DM y la necesidad de reintervención en el primer año. Entre estos dos factores, el que más influyó en la necesidad de una amputación mayor fue la necesidad de reintervención temprana con una OR de 36.03 en los primeros 6 meses y de 24.83 en el primer año tras la cirugía de revascularización inicial (tabla XLIII).

Amputaciones	PNI (OR)	DM (OR)	Reintervenciones (OR)
6 meses	-	3.78 (IC 95%: 1.26-11.30, $p=0.017$)	36.03 (IC 95%: 12.89-100.69, $p=0.000$)
12 meses	-	2.99 (IC 95%: 1.29-6.93, $p=0.011$)	24.83 (IC 95%: 11.06-55.74, $p=0.000$)

Tabla XLIII: Resumen de la relación de diferentes factores de riesgo con la mortalidad.

En los pacientes con isquemia crítica la presencia de DM, úlceras en estadio 3-4 de la clasificación WIFI, así como una estenosis y oclusión de la cirugía de revascularización inicial se han asociado a un mayor riesgo de presentar amputaciones mayores, sin observarse una clara relación con el tipo de cirugía de revascularización empleada. Así mismo, también se ha observado que los pacientes con estenosis u oclusión del vaso tratado en la cirugía inicial que son reintervenidos presentan un mayor riesgo de amputaciones mayores que los pacientes con oclusión pero que no han sido reintervenidos (179).

En cuanto a una de las causas de que las reintervenciones incrementen el riesgo de amputación mayor, se ha observado los pacientes con hipoalbuminemia sometidos a una nueva cirugía de revascularización presentan un mayor riesgo de amputación mayor (180). Una albúmina inferior a 3.50 g/dL y sobre todo, una albúmina sérica inferior a 2.80 g/dL incrementan el riesgo de presentar una reintervención temprana y un incremento de la estancia hospitalaria (134).

Del total de la cohorte, 70 pacientes (20.60%) precisaron una reintervención en los primeros 6 meses tras la cirugía inicial de revascularización, aumentando el número a 86 en los primeros 12 meses (25.30%). Se trata de un número elevado de reintervenciones dado que supone un cuarto de la cohorte. Además, de estos pacientes reintervenidos un 32.60% y un 46.50% precisaron amputaciones mayores en los primeros seis y doce meses tras la cirugía de revascularización inicial. Como se puede observar, el hecho de precisar una reintervención temprana no siempre supone que se va a necesitar una amputación mayor a corto-medio plazo pero sí que un gran porcentaje de pacientes van a presentar un mal pronóstico de la extremidad.

En los pacientes de esta cohorte no se observaron diferencias entre los pacientes reintervenidos y los no reintervenidos en cuanto a FRCV, el tipo de cirugía empleada, la localización de las lesiones o el grado de Rutherford en el momento del ingreso, lo que sugiere que hay otros factores no incluidos en el estudio que podrían influir en las causas de las reintervenciones tempranas como, por ejemplo, la calidad de los vasos distales a la lesión arterial.

Algunos autores sugieren que los pacientes revascularizados inicialmente mediante técnicas endovasculares presentan mayores reintervenciones que los pacientes tratados mediante cirugía abierta (181). Por el contrario, hay otros autores que refieren que los pacientes revascularizados tanto con cirugía abierta como con cirugía

endovascular presentan el mismo número de reintervenciones a medio plazo. Además, se ha descrito que las reintervenciones exitosas no se asocian con un mayor riesgo de amputación mayor a pesar del tipo de revascularización empleada. Todo ello sugiere que los vasos distales podrían tener un papel fundamental en el éxito o fracaso de las reintervenciones más que el tipo de cirugía de revascularización empleada, tal y como se ha observado en este estudio (179, 182).

En cuanto a los parámetros analíticos, los pacientes de la cohorte reintervenidos presentaron unos valores medios de albúmina inferiores a los pacientes que no precisaron reintervención (3.58 ± 0.47 g/dL versus 3.74 ± 0.52 g/dL, respectivamente). Sin embargo, a pesar de que los valores medios de albúmina sérica fueron más bajos en estos pacientes, éstos no fueron inferiores a 3.50 g/dL. Es importante destacar que la albúmina fue el único parámetro analítico que mostró diferencias entre los pacientes reintervenidos y los no reintervenidos.

En cuanto a los índices inflamatorios y nutricionales, el único marcador que se asoció con un mayor riesgo de precisar una reintervención en el primer año de seguimiento fue el índice CONUT. Se observó que los pacientes con un índice CONUT superior a 4.00 presentaron un menor tiempo libre de reintervención que los pacientes con un índice CONUT inferior. Sin embargo, esto no se observó cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica al ingreso. Sí que se observó que los pacientes con lesiones tróficas y un CONUT superior a 4 presentaron un menor tiempo libre de reintervención, pero no se obtuvieron diferencias en los pacientes con dolor en reposo.

Reintervenciones					
Grupo Pacientes	CONUT	NLR	PLR	PNI	LMR
<i>6 meses seguimiento</i>					
<i>Cohorte total</i>	-	-	-	-	-
<i>Dolor en reposo</i>	-	-	-	-	-
<i>Lesiones tróficas</i>	-	-	-	-	-
<i>12 meses seguimiento</i>					
<i>Cohorte total</i>	+	-	-	-	-
<i>Dolor en reposo</i>	-	-	-	-	-
<i>Lesiones tróficas</i>	+	-	-	-	-

Tabla XLIV: Resumen reintervenciones para los marcadores nutricionales e inflamatorios.

El hecho de que únicamente los pacientes con lesiones tróficas presenten mayor número de reintervenciones podría corresponderse a que el índice CONUT influye más en la cicatrización de las úlceras, como se ha descrito previamente, que en la necesidad de una nueva intervención por oclusión de la cirugía de revascularización inicial. Sin embargo, este hecho no se ha estudiado dado que no era uno de los objetivos del estudio. Además, tampoco se han obtenido datos sobre el número de reintervenciones empleadas en cada paciente, si han sido exitosas o no, y su relación con el riesgo de precisar una amputación mayor a corto-medio plazo. Por todo ello no se puede determinar que el índice CONUT es un buen marcador para predecir el riesgo de reintervención y de amputación mayor en pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores.

6.4 IMPACTO DE LOS MARCADORES INFLAMATORIOS EN LAS AMPUTACIONES MAYORES A CORTO Y MEDIO PLAZO

Como se ha observado a lo largo del estudio, la inflamación tiene un papel relevante en el pronóstico de los pacientes con isquemia crítica de extremidades

inferiores. Se ha observado que los pacientes amputados en los primeros seis meses presentan un número más elevado de leucocitos, a expensas del número de neutrófilos, que los no amputados ($8.43 \pm 6.60 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $3.53 \pm 4.52 \times 10^3/\mu\text{L}$). Así mismo, los pacientes que precisaron una amputación a los doce meses presentaron un mayor número de leucocitos también a expensas de los neutrófilos ($8.03 \pm 3.45 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $6.57 \pm 4.58 \times 10^3/\mu\text{L}$), así como un menor número de linfocitos ($1.61 \pm 0.78 \times 10^3/\mu\text{L}$ versus $1.93 \pm 1.54 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Con estos datos queda bien reflejado que un estado proinflamatorio empeora el pronóstico de la extremidad en los pacientes con isquemia crítica. Por ello, en caso de no disponer de marcadores nutricionales en el momento del ingreso, los marcadores inflamatorios obtenidos en una analítica rutinaria de sangre podrían identificar pacientes vulnerables que precisen un seguimiento más estrecho o alguna intervención durante el ingreso. Los marcadores estudiados para predicción de las amputaciones mayores han sido, al igual que en la mortalidad, el NLR, el LMR y el PLR dado que se pueden obtener fácilmente de una analítica sanguínea rutinaria.

El NLR ha sido el marcador inflamatorio más estudiado en la bibliografía, dado que se trata de un marcador barato y que refleja el estado de neutrofilia y linfopenia que se encuentra comúnmente en los pacientes con isquemia crítica. En diversos estudios se ha observado que un NLR preoperatorio elevado se ha asociado a un mayor riesgo de amputaciones mayores (183, 184). Además, se ha descrito que un NLR elevado es también predictor de una disminución en la permeabilidad primaria, debido al papel fundamental que tienen los neutrófilos en la hiperplasia intimal tras una cirugía de revascularización. Este fallo de permeabilidad en pacientes revascularizados incrementa el riesgo de precisar una amputación mayor temprana (185).

En los pacientes de este estudio se ha observado que los pacientes que presentaron una amputación tanto a los seis como a los doce meses presentaron unos valores medios de NLR más elevados que los pacientes no amputados. Además, esta elevación del NLR se ha mantenido constante cuando se ha dividido a los pacientes en función de la clínica presentada al ingreso. Los pacientes con lesiones tróficas en ocasiones presentaron infección activa en el momento del estudio lo que podría elevar el número de neutrófilos, sin embargo, este NLR elevado se ha encontrado también en los pacientes con dolor en reposo sin infección activa. Ello sugiere que el NLR podría ser un buen marcador para predecir amputaciones mayores tanto en pacientes con dolor en reposo como en los pacientes con lesiones tróficas.

En cuanto al punto de corte óptimo de NLR para predecir amputaciones mayores, en la bibliografía se han descrito diferentes valores, pero no existe un claro consenso sobre el punto de corte idóneo. Se ha descrito que un NLR superior a 4.00 es capaz de predecir amputaciones mayores a los doce meses y a los cuatro años tras la cirugía de revascularización inicial (186). Otros autores en cambio incrementan este punto de corte a 5.00 en amputaciones a largo plazo (184). En cuanto a pacientes que no son candidatos a cirugía de revascularización, se ha descrito que un NLR de 3.20 es capaz de predecir amputaciones mayores (187). Otros autores incrementan el NLR a 4.63, siendo capaz de predecir el fallo de tratamiento médico en pacientes no candidatos a revascularización, además de amputaciones mayores con una sensibilidad de un 66.70% y una especificidad de 63.80% (188).

En este estudio se ha determinado el valor 4.00 como punto de corte predictor de amputaciones mayores, con una sensibilidad de 66.70% y una especificidad del 61.60% a los seis meses y una sensibilidad y una especificidad de 61.20% y 62.20% respectivamente a los doce meses. Cuando se dividió a los pacientes en grupos de alto o

bajo riesgo en función del NLR se observó que los pacientes con NLR elevados presentaron un menor tiempo libre de amputación en los primeros seis y doce meses.

Por otra parte, cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica al ingreso, se observó que tanto los pacientes con lesiones tróficas como los pacientes con dolor en reposo con NLR elevado presentaron un menor tiempo libre de amputación en los primeros doce meses. En los primeros seis meses los pacientes con lesiones tróficas también presentaron un menor tiempo libre de amputación. Sin embargo, aquellos pacientes que cursaron únicamente con dolor en reposo no presentaron más amputaciones mayores. Este hallazgo podría ser debido a una baja muestra ya que, en los primeros seis meses, de los 33 pacientes que precisaron una amputación mayor, únicamente 8 de ellos cursaron con dolor en reposo en el momento del ingreso (tabla XLV).

Amputaciones mayores			
Grupo pacientes	NLR	PLR	LMR
<i>6 meses seguimiento</i>			
<i>Cohorte total</i>	+	-	-
<i>Dolor de reposo</i>	-	-	-
<i>Lesiones tróficas</i>	+	-	-
<i>12 meses seguimiento</i>			
<i>Cohorte total</i>	+	+	-
<i>Dolor de reposo</i>	+	+	-
<i>Lesiones tróficas</i>	+	-	-

Tabla XLV: Resumen amputaciones mayores a corto y medio plazo para los marcadores inflamatorios.

Como se ha podido observar, el NLR podría ser un marcador útil para predecir amputaciones mayores en los pacientes con isquemia crítica tanto a corto como medio plazo. Sin embargo, cuando se comparó con el resto de marcadores nutricionales e inflamatorios en el análisis multivariante no demostró ser marcador independiente. Tal y

como se ha descrito previamente, uno de los marcadores independientes para predecir amputaciones mayores ha sido la DM.

Se ha observado que los pacientes con DM y lesiones tróficas que presentan un NLR elevado en el momento del ingreso presentan un mayor porcentaje de úlceras que no llegan a cicatrizar, así como una mayor severidad de las infecciones lo que conlleva a un mayor número de amputaciones mayores y una mayor estancia hospitalaria (189, 190, 191). Todo esto sugiere que el NLR, aunque no sea marcador independiente para predecir amputaciones mayores, sí podría ser de utilidad en pacientes con DM y con lesiones tróficas, sin embargo, esto no se ha estudiado en este trabajo por lo que no se puede confirmar su utilidad como marcador pronóstico en pacientes con isquemia crítica y con DM.

Otro marcador inflamatorio que podría ayudar a predecir el pronóstico en pacientes con isquemia crítica es el PLR. Como se ha explicado previamente, un estado proinflamatorio promueve la proliferación de megacariocitos y con ello la cantidad de plaquetas en sangre, lo que puede provocar trombosis de las intervenciones realizadas incrementando, de esta forma, el riesgo de amputación mayor. A pesar de ello, existe poca información en la bibliografía sobre el papel del PLR como factor predictor en pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización. Además, gran parte de los estudios que incluyen pacientes con isquemia crítica se centran en su papel pronóstico en pacientes que no son candidatos a revascularización.

Se ha descrito que un PLR superior a 91 es capaz de predecir estenosis de una cirugía de revascularización endovascular previa (192). Otros autores elevan el valor de PLR, siendo un PLR superior a 143.12 predictor de un fallo de permeabilidad primaria en los doce primeros meses de la cirugía de revascularización (193). Sin embargo, estos estudios se centran, fundamentalmente, en pacientes con claudicación intermitente pero

sugieren que a mayor PLR peor permeabilidad de los procedimientos realizados lo que puede llevar a un peor pronóstico de las extremidades.

En los pacientes con isquemia crítica, se han descrito valores más elevados de PLR para predecir el pronóstico puesto que en estos pacientes existe un estado inflamatorio mayor. Se ha descrito que un PLR mayor a 130.337 es capaz de predecir amputaciones mayores en pacientes sometidos a cirugía de revascularización endovascular (194). Otros autores incrementan aún más el valor de PLR, siendo un PLR mayor a 150 capaz de predecir amputaciones mayores a cinco años, sugiriendo también que el tratamiento debe ser más agresivo en estos pacientes de alto riesgo (195).

En este estudio no se ha observado que los pacientes amputados en los primeros seis meses presentaran un mayor PLR que los no amputados. Únicamente se observó esta diferencia en los pacientes con lesiones tróficas. Por otra parte, sí se observó que a los pacientes que presentaron una amputación mayor en los primeros doce meses sí presentaron unos niveles de PLR significativamente más elevados que los pacientes que no necesitaron una amputación mayor, sin embargo, esta diferencia no se halló cuando se diferenció a los pacientes en función de la clínica al ingreso.

En cuanto al punto de corte idóneo, al igual que con el resto de marcadores se utilizó el punto de corte que era capaz de predecir al mismo tiempo mortalidad tanto a corto como a medio plazo. Se evidenció que un PLR superior a 152.195 era capaz de predecir amputaciones mayores a doce meses, aunque con una baja sensibilidad y especificidad (57.10% y 59.80%, respectivamente). En cambio, cuando se realizó la curva COR para establecer un punto de corte esta curva no fue significativa por lo que no se puede afirmar que el PLR sea válido para predecir amputaciones mayores a corto plazo.

Cuando se dividió a los pacientes en función de los valores de PLR, se pudo observar que los pacientes del total de la cohorte que presentaron un PLR superior a

152.95 presentaron un menor tiempo libre de amputación que los pacientes con PLR bajos. Esto mismo se observó en los pacientes que presentaron dolor en reposo, sin embargo, no se evidenció este hallazgo en los pacientes que cursaron con lesiones tróficas en el momento del ingreso (tabla XLV).

La razón por la que se observa esta diferencia en los pacientes con dolor en reposo y no en los pacientes con lesiones tróficas es desconocida puesto que, en pacientes con lesiones tróficas, que asocian frecuentemente una infección activa en el momento del ingreso, también existe una elevación del número absoluto de plaquetas así como una disminución de linfocitos.

Al realizarse el análisis univariante se observó que, al igual que el NLR, un PLR elevado se relacionó con amputaciones mayores medio plazo. Sin embargo, cuando se realizó el análisis multivariante el PLR no fue marcador independiente para predecir amputaciones mayores a medio plazo. Tras estos análisis, no se puede afirmar que el PLR sea un buen marcador para predecir amputaciones en pacientes con isquemia crítica a medio plazo, aunque podría ser de utilidad en pacientes con dolor en reposo. Por otra parte, no se trata de un marcador de utilidad para predecir amputaciones a corto plazo.

Otra utilidad del PLR es que, al igual que el NLR, podría ser útil como marcador pronóstico en pacientes que no son candidatos a una cirugía de revascularización. Se ha descrito que un PLR superior a 160 se relaciona con un mayor riesgo de presentar amputaciones mayores en pacientes con isquemia crítica (196). Además, cuando se asocia un PLR superior a 160 a un NLR superior a 3.2 el riesgo de amputación mayor es más elevado que si existe únicamente uno de los dos marcadores elevados (187). Otros autores disminuyen este punto de corte a 151.24, siendo un valor más cercano al obtenido en este estudio, con una sensibilidad moderada pero con una baja especificidad (68.70% y 56.7% respectivamente) (188). A pesar de que estos resultados muestran que el PLR podría ser

de gran utilidad en estos pacientes, este hecho no se ha analizado en este estudio dado que se excluyó a los pacientes no sometidos a cirugía de revascularización y no se pueden confirmar estos hallazgos.

El último marcador inflamatorio estudiado ha sido el LMR siendo también el marcador menos estudiado en la bibliografía, tanto para predecir mortalidad como amputaciones mayores en los pacientes con isquemia crítica. Los linfocitos, además de su papel en la inflamación, también influyen en el incremento de la colateralidad arterial mediante secreción de IL-16, lo que disminuye el riesgo de pérdida de extremidad. Por ello, se ha descrito que un valor de LMR inferior a 5 se asocia a un mayor riesgo de presentar amputaciones mayores en los cinco primeros años tras la cirugía de revascularización (195). Otros autores, debido a la importante disminución del valor de linfocitos en pacientes con arteriosclerosis, disminuyen el punto de corte de LMR a 2.55 para predecir amputaciones tras la cirugía de revascularización pero con baja sensibilidad y especificidad (56.25% y 66.88%, respectivamente), que se encuentra más cercano al punto de corte establecido en este estudio (197). En cuanto a los pacientes con DM, el LMR también se ha descrito como factor predictor de amputaciones mayores (191).

Sin embargo, pocos son los artículos publicados que demuestren el papel del LMR como factor predictor en pacientes con isquemia crítica. En la mayoría de artículos publicados acerca del papel de los marcadores inflamatorios en el pronóstico de los pacientes con isquemia crítica no se ha estudiado el papel del LMR como factor predictor. En otros artículos, en cambio, el LMR no ha demostrado ser predictor de mal pronóstico (192, 198).

En este estudio se ha observado que los pacientes sometidos a amputaciones mayores, tanto con dolor en reposo como con lesiones tróficas, presentaron un LMR más bajo en los primeros seis y doce meses, sin embargo, la diferencia con los pacientes no

amputados no fue estadísticamente significativa. Así mismo, cuando se calculó el punto de corte idóneo mediante curvas COR, estas curvas no presentaron significación estadística ni para predecir amputaciones a los seis meses ni a los doce meses. Por todo ello, el LMR no ha demostrado en este estudio ser de utilidad como factor predictor de amputaciones mayores en pacientes con isquemia crítica ni a corto ni a medio plazo, siendo en único marcador inflamatorio que no ha mostrado ser de utilidad en el pronóstico de las extremidades (tabla XLV).

Tras este estudio ha quedado reflejada la relevancia del papel de la inflamación en el pronóstico de las extremidades de los pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización. Es cierto que el NLR ha sido el marcador inflamatorio que ha demostrado ser de utilidad como factor pronóstico de amputación mayor tanto a corto como a medio plazo, sin embargo, al ser comparado con los marcadores nutricionales ha sido superado por el PNI.

Tal y como se ha comentado previamente, el NLR podría ser un buen marcador en el seguimiento diario durante el ingreso en los pacientes que se han clasificado como vulnerables por los marcadores nutricionales en el momento del ingreso, dada la vida media de la albúmina y del colesterol. Además, este marcador no se ve influenciado por el tratamiento con estatinas con las que se trata desde el momento del ingreso a todos los pacientes con isquemia crítica. Sin embargo, todos estos hechos no se han confirmado en este estudio dado que no era uno de los objetivos del trabajo.

6.5 LA RELACIÓN DE LOS MARCADORES NUTRICIONALES E INFLAMATORIOS CON EL TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Otra utilidad que podrían tener los marcadores pronósticos preoperatorios podría ser la de predecir el tiempo de estancia hospitalaria. La estancia hospitalaria se ha usado clásicamente para medir la eficiencia en los centros sanitarios ya que a mayor estancia mayor es el coste. Existen tres factores fundamentales que influyen en la duración de la estancia en los pacientes con isquemia crítica: las comorbilidades de estos pacientes, la dificultad para hacer terapia de rehabilitación en centros de agudos y la ausencia de centros de larga estancia que permitan la recuperación de los pacientes (199). Por todo ello, una adecuada evaluación preoperatoria que permita identificar pacientes vulnerables susceptibles de presentar complicaciones postoperatorias que alarguen la estancia hospitalaria es fundamental en pacientes con isquemia crítica.

También hay que tener en cuenta que los pacientes con isquemia crítica presentan habitualmente una estancia hospitalaria mayor que otros pacientes hospitalizados, ya que durante el ingreso se realizan también las pruebas de imagen y el estudio preoperatorio previo a la cirugía de revascularización. Durante este tiempo se puede producir la colonización de la piel por microorganismos patológicos que pueden producir infecciones de las heridas quirúrgicas tras la cirugía de revascularización, elevando el tiempo de estancia postquirúrgica y empeorando el pronóstico de los pacientes (200).

A parte de una estancia prequirúrgica elevada, otros factores de riesgo para el incremento de la estancia hospitalaria que se han descrito en pacientes con isquemia crítica son: la necesidad de una cirugía urgente, ERC en tratamiento con hemodiálisis, la presencia de cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca, la DM, haber presentado una cirugía de revascularización previa, presentar lesiones tróficas en el momento del ingreso

o una infección activa, precisar revascularización de ambas extremidades inferiores o la utilización de cirugía abierta en lugar de procedimientos endovasculares. Con todos estos factores de riesgo descritos en la bibliografía parece que los marcadores preoperatorios nutricionales e inflamatorios no van a tener un papel relevante, sin embargo, también se ha descrito que los pacientes débiles y aquellos con desnutrición presentan una estancia hospitalaria mayor a pesar de tener controladas las lesiones tróficas o las infecciones (199, 201).

De los marcadores analizados en este estudio, el único marcador estudiado como factor predictor de tiempo de estancia hospitalaria en la bibliografía en pacientes con isquemia crítica es el NLR. Tanto el PLR como el LMR no han sido estudiados como factores predictores de tiempo de estancia hospitalaria en estos pacientes, al igual que tampoco se ha estudiado el papel del PNI o el índice CONUT. La mayoría de artículos que informan de su papel en factores predictores de estancia hospitalaria son en pacientes con patología gastrointestinal o cardiopatías.

En cuanto al NLR, se ha descrito que un NLR elevado se asocia a una estancia hospitalaria mayor a 6 días en pacientes con isquemia crítica sometidos a una revascularización mediante cirugía abierta (202). A parte de este incremento de la estancia hospitalaria debido a un NLR elevado en el preoperatorio, si el NLR se mantiene elevado durante el postoperatorio se eleva aún más la estancia hospitalaria (203). En otras patologías, como la miocarditis o pacientes sometidos a cirugía cardíaca, también se observa este hallazgo y los pacientes que presentan un NLR elevado en el preoperatorio presentan una estancia hospitalaria mayor (204, 205).

El papel del PLR como marcador de estancia hospitalaria también se ha estudiado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca y también se ha observado que un PLR superior a 131.44 es predictor de una mayor estancia hospitalaria (205). En los pacientes con DM

se ha observado que la elevación del PLR se asocia también a una mayor estancia, así como, de un mayor coste por la presencia de infecciones graves (206). A parte de la estancia en planta de hospitalización, en pacientes con carcinoma de esófago tratados mediante cirugía se ha observado que un PLR elevado también podría ser marcador predictor de una estancia en unidades de cuidados intensivos (207).

En cuanto al LMR, además de ser el marcador inflamatorio menos estudiado para predecir mortalidad y amputaciones mayores, también es el menos estudiado como marcador predictor de una mayor estancia hospitalaria. En pacientes con patología oncológica gastrointestinal un LMR inferior a 2.34 ha demostrado ser factor predictor de una mayor estancia hospitalaria con una sensibilidad del 79.20% y una especificidad del 77.30% (208). Por otra parte, respecto a la patología vascular, se ha descrito que en pacientes con disecciones aórticas un LMR bajo es predictor también de una estancia más elevada en unidades de críticos (209). En cuanto a pacientes con isquemia crítica, al igual que con el PLR no hay datos publicados que demuestren su relevancia como marcadores predictores de estancia hospitalaria.

En cuanto a los marcadores nutricionales, tampoco se han encontrado estudios que revelen su papel como marcadores pronósticos de un mayor tiempo de estancia hospitalaria. Respecto al índice CONUT sí que se ha descrito como predictor en pacientes ingresados en unidades de Medicina Interna, donde la mayoría de sus pacientes tienen un perfil parecido a los pacientes con isquemia crítica que también presentan diversas comorbilidades. Se ha descrito que un CONUT superior o igual a 5.00 es factor predictor de una mayor estancia hospitalaria en estos pacientes (210, 211, 212).

Por otra parte, respecto a patologías vasculares, se ha descrito que en pacientes con estenosis carotídea que han sufrido un accidente cerebrovascular, un CONUT elevado en el momento del ingreso se ha asociado a una estancia hospitalaria más elevada

(213). En cambio, otros autores no encuentran relación con el valor del CONUT en el momento del ingreso y la estancia hospitalaria (214).

En cuanto al PNI, se ha estudiado su papel en el tiempo de estancia fundamentalmente en pacientes con patología gastrointestinal y no se ha establecido su papel como marcador predictor en pacientes con isquemia crítica. Se ha descrito que en pacientes con un PNI inferior a 48.00 asociado a la presencia de sarcopenia se ha asociado a una mayor estancia en planta de hospitalización en pacientes sometidos a gastrectomía por patología oncológica (215). En patología oncológica colorrectal, se han descrito puntos de corte de PNI más bajos (43.79) para predecir no solo un mayor tiempo de estancia en planta de hospitalización sino un mayor tiempo de estancia en unidades de críticos (216). Otros autores refieren que el punto de corte para esta patología debería ser incluso inferior a 35.00 (217). Por otra parte, recientemente también se ha estudiado el papel del PNI como marcador predictor en otras patologías muy diferentes a la gastrointestinal, como la infección por SARS-CoV2 donde se ha observado que un PNI bajo se asocia también a un mayor tiempo de estancia hospitalaria (218).

En este estudio se ha observado que los pacientes del total de la cohorte que presentaron valores elevados de NLR y de CONUT así como valores bajos de PNI y de LMR en el preoperatorio presentaron una mayor estancia hospitalaria sin observarse diferencias en cuanto al PLR. Tal y como se ha observado, el papel de estos marcadores inflamatorios y nutricionales no ha sido muy estudiado en la bibliografía por lo que este estudio podría ser uno de los primeros en sugerir que estos marcadores también podrían ser válidos para predecir una mayor estancia hospitalaria.

Sin embargo, cuando se dividió a los pacientes en función de la clínica presentada al ingreso no se observaron estos hallazgos y ningún marcador demostró tener relación con la estancia hospitalaria. En cuanto a los pacientes con lesiones tróficas sí que se

observó que los pacientes que ingresaron con unos valores de NLR elevados así como unos valores bajos de PNI y LMR presentaron una estancia hospitalaria mayor, sin observarse diferencias en cuanto a los valores de CONUT o PLR.

Estancia hospitalaria en días					
Grupo pacientes	CONUT	NLR	PLR	PNI	LMR
<i>Cohorte total</i>	+	+	-	+	+
<i>Dolor de reposo</i>	-	-	-	-	-
<i>Lesiones tróficas</i>	-	+	-	+	+

Tabla XLVI: Relación estancia hospitalaria para los marcadores nutricionales e inflamatorios.

Tras observarse estas diferencias, se realizó un cálculo para ver cuál era la fortaleza de asociación de estos marcadores con el tiempo de estancia hospitalaria en los pacientes con lesiones tróficas. Al realizar el análisis se observó que la fuerza de asociación era media por lo que no se puede confirmar que estos marcadores inflamatorios y nutricionales por sí solos sean capaces de predecir una mayor estancia hospitalaria. A pesar de ello, este estudio sugiere que tanto el PNI como el LMR y el NLR podrían ser marcadores válidos para predecir la estancia hospitalaria en pacientes con lesiones tróficas y de manera indirecta los costes derivados de la hospitalización.

7. CONCLUSIONES

1. Los pacientes ingresados por un primer episodio de isquemia crítica de extremidades inferiores presentan en gran proporción una elevación de los parámetros inflamatorios, así como un estado nutricional deficiente según los marcadores pronósticos preoperatorios en el momento del ingreso. Este hecho se ve incrementado en los pacientes que presentaban lesiones tróficas en el momento del ingreso.
2. De todos los marcadores pronósticos nutricionales e inflamatorios, el marcador que es capaz de detectar mayor proporción de pacientes vulnerables es el índice CONUT. Según este índice, casi la mitad del total de los pacientes de la cohorte son pacientes vulnerables, siendo los pacientes con lesiones tróficas más vulnerables que aquellos con dolor en reposo.
3. A pesar del tratamiento quirúrgico, los pacientes con isquemia crítica presentan una elevada mortalidad tanto a corto como a medio plazo, siendo más elevada en los pacientes con lesiones tróficas que en los pacientes con dolor en reposo.
4. La aparición de mortalidad en la población estudiada se relacionó con los marcadores pronósticos preoperatorios CONUT, NLR, PLR y PNI, sin observarse relación con el LMR. Sin embargo, los factores de riesgo independientes fueron la edad superior a 75 años, la presencia de HTA o ERC y un valor superior a 4.00 de índice CONUT.
5. La necesidad de amputación mayor en los primeros seis meses de los pacientes incluidos en el estudio se relacionó con los marcadores preoperatorios NLR y PNI.

A los doce meses se relacionó con los marcadores NLR, PLR, PNI y el índice CONUT. No se observó en ningún momento relación con el LMR. Sin embargo, los únicos factores de riesgo independientes para una amputación mayor fue la DM y la necesidad de una reintervención.

6. De los diferentes marcadores preoperatorios estudiados el único que se relacionó con la necesidad de una reintervención temprana fue un índice CONUT superior a 4.00. Sin embargo, dado que en la necesidad de una reintervención pueden influir factores no estudiados en este trabajo, no se puede afirmar que sea un marcador pronóstico de gran utilidad.
7. Una mayor estancia hospitalaria se relacionó con los valores de los índices NLR, PNI y LMR sin encontrarse otros factores de riesgo relacionados con la misma.
8. Tal y como se ha podido observar a lo largo del estudio, una simple analítica rutinaria en el momento del ingreso puede aportar información muy relevante sobre el estado preoperatorio de los pacientes con isquemia crítica. Dada la estrecha relación del estado nutricional con la inflamación y su papel en el pronóstico de la arteriopatía periférica y en la isquemia crítica, con este sencillo análisis se pueden obtener índices preoperatorios que permiten identificar a los pacientes vulnerables con mayor riesgo de morbimortalidad postoperatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Backer G. Epidemiology and prevention of cardiovascular disease: Quo vadis?. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(7):768-72.
2. Kannel WB. Contribution of the framingham study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(1):206-11.
3. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
4. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* 1967;20(7):511-24.
5. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1976;38(1):46-51.
6. Konstantinov IE, Jankovic GM, Alexander I, Ignatowski: a pioneer in the study of atherosclerosis. *Tex Heart Inst J.* 2013;40(3):246-9.
7. Keys A. Diet and the epidemiology of coronary heart disease. *J Am Med Assoc.* 1957;164(17):1912-9.
8. Page IH, Stare FJ, Corcoran AC, Pollack H, Wilkinson CF Jr. Atherosclerosis and the fat content of the diet. *Circulation.* 1957;16(2):163-78.
9. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62(5):707-14.
10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
11. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation.* 1979;59(1):8-13.
12. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1752-70.
13. Eriksen CU, Rotar O, Toft U. What is the effectiveness of systematic population-level screening programmes for reducing the burden of cardiovascular diseases? [Internet] Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021.

14. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. Who.int. [consultado 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases>.
15. Ministerio de Sanidad. Indicadores de Salud 2020. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad, 2020.
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
17. Libby P. Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18ª ed. Méjico: McGraw Hill; 2012. p.1983-1992.
18. Owens CD, Ho KJ. Atherosclerosis. En: Sidawy AN, Perler BA, editors. *Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy*. 9ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2018. p. 44-53.
19. Leitinger N, Schulman IG. Phenotypic polarization of macrophages in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(6):1120-6.
20. Sary HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5):1297s-306s.
21. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens APJJ, Maxfield K, Pacheco E, Kutys B, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1517-27.
22. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1262-75.
23. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: preventive strategies: Preventive strategies. *Circulation*. 2011;124(3):346-54.
24. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C13-8.

25. Schwartz RS, Burke A, Farb A, Kaye D, Lesser JR, Henry TD, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden coronary death: relation to epicardial plaque histopathology. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(23):2167-73.
26. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression: Evidence that Subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation.* 2001;103(7):934-40.
27. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res.* 2014;114(12):1852-66.
28. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res.* 2012;110(6):875-88.
29. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol.* 2019;73(1):22-7.
30. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(12):708-15.
31. Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Papel de la proteína C reactiva en las enfermedades cardiovasculares. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2011; 18(5): 273-278.
32. Süleymanoğlu M, Burak C, Gümüşdağ A, Yesin M, Rencüzoğulları İ, Karabağ Y, et al. Assessment of the relation between C-reactive protein to albumin ratio and the severity and complexity of peripheral arterial disease. *Vascular.* 2020;28(6):731–8.
33. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9709):132–40.
34. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GDO, Fowkes FGR. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study: Edinburgh artery study. *Circulation.* 2005;112(7):976–83.
35. Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(9):578–89.

36. Saenz-Pipaon G, Martinez-Aguilar E, Orbe J, González Miqueo A, Fernandez-Alonso L, Paramo JA, et al. The role of circulating biomarkers in peripheral arterial disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3601.
37. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013;128(17):1910–23.
38. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:851–60.
39. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol.* 2014;64(5):371–6.
40. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One.* 2013;8(2):e56745.
41. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger A, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract.* 2014;68(12):1483–7.
42. Uzun F, Erturk M, Cakmak HA, Kalkan AK, Akturk IF, Yalcin AA, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2017;13(1):32–8.
43. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67688.
44. Yalim Z, Aldemir M, Emren SV. Association of inflammatory markers with multisite artery disease in patients with peripheral arterial disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33(2):55–61.
45. Pedro-Botet J, Climent E, Benaiges D. Arteriosclerosis e inflamación. Nuevos enfoques terapéuticos. *Med Clin (Barc).* 2020;155(6):256–62.
46. Baena Díez JM, del Val García JL, Tomàs Pelegrina J, Martínez Martínez JL, Martín Peñacoba R, González Tejón I, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(4):367–73.

47. Arterial Geh. Estratificación y valoración del riesgo cardiovascular. *Hipertensión* 2005;22(Supl 2):9-15.
48. Serrano Hernando FJ, Martín Conejero A. Enfermedad arterial no periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(9):969–82.
49. Bell CN, Thorpe RJ Jr, Bowie JV, LaVeist TA. Race disparities in cardiovascular disease risk factors within socioeconomic status strata. *Ann Epidemiol*. 2018;28(3):147–52.
50. Olinic D-M, Spinu M, Olinic M, Homorodean C, Tataru D-A, Liew A, et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper. *Int Angiol*. 2018;37(4):327–34.
51. Eriksen A, Tillin T, O'Connor L, Brage S, Hughes A, Mayet J, et al. The impact of health behaviours on incident cardiovascular disease in Europeans and South Asians--a prospective analysis in the UK SABRE study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0117364.
52. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
53. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, Barzi F, Cass A, Patel A, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008;5(10):e207.
54. Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, Jennings B, Armon MP. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):316–22.
55. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141(6):421–31.
56. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for

- Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.
57. Kotchen TA. Vasculopatía hipertensiva. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18ª ed. Méjico: McGraw Hill; 2012. p.2042-2059.
 58. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.
 59. Heffron SP, Dwivedi A, Rockman CB, Xia Y, Guo Y, Zhong J, et al. Body mass index and peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2020;292:31–6.
 60. Pastan S, Soucie JM, McClellan WM. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(2):620–6.
 61. Mangiacapra F, Conte M, Demartini C, Muller O, Delrue L, Dierickx K, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis. *Int J Cardiol*. 2016;220:629–33.
 62. Speer T, Owala FO, Holy EW, Zewinger S, Frenzel FL, Stähli BE, et al. Carbamylated low-density lipoprotein induces endothelial dysfunction. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3021–32.
 63. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. *J Mol Med*. 2021;99(3):335–48.
 64. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(5):500–9.
 65. Ravera A, Carubelli V, Sciatti E, Bonadei I, Gorga E, Cani D, et al. Nutrition and cardiovascular disease: Finding the perfect recipe for cardiovascular health. *Nutrients*. 2016;8(6):363.
 66. Rychter AM, Ratajczak AE, Zawada A, Dobrowolska A, Kreła-Kaźmierczak I. Non-systematic review of diet and nutritional risk factors of cardiovascular disease in obesity. *Nutrients*. 2020;12(3):814.
 67. Violi F, Pastori D, Pignatelli P, Carnevale R. Nutrition, thrombosis, and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2020;126(10):1415–42.
 68. Renzella J, Townsend N, Jewell J, Breda J, Roberts N, Rayner M, Wickramasinghe K. What national and subnational interventions and policies

based on Mediterranean and Nordic diets are recommended or implemented in the WHO European region, and is there evidence of effectiveness in reducing noncommunicable diseases? 2018. [Consultado 8 de enero de 2022] Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/365285/hen-58-eng.pdf?ua=1.

69. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1818–32.
70. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(8):e1020–30.
71. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329–40.
72. Marrett E, DiBonaventura MD, Zhang Q. Burden of peripheral arterial disease in Europe and the United States: a patient survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):175.
73. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286(13):1599–606.
74. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):149–66.
75. Deer T, Sayed D, Michels J, Josephson Y, Li S, Calodney AK. A review of lumbar spinal stenosis with intermittent neurogenic claudication: Disease and diagnosis. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 2):S32–44.
76. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Editor's choice - 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(3):305–68.
77. Silvestro A, Diehm N, Savolainen H, Do D-D, Vögelea J, Mahler F, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischemia. *Vasc Med*. 2006;11(2):69–74.

78. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(18):1506–12.
79. García-Rivera E, Cenizo-Revuelta N, Ibáñez-Maraña MA, Fidalgo-Domingos L, Estévez-Fernández I, Flota-Ruiz C, et al. Doppler ultrasound as a unique diagnosis test in peripheral arterial disease. *Ann Vasc Surg.* 2021;73:205–10.
80. Ibáñez MA, Cenizo N, García Rivera E, Vaquero C. Principios y aplicaciones del ecodoppler. En: Vaquero Puerta C, editor. *Tratado de patología vascular.* Vol 1. Valladolid: Vaquero Puerta; 2021. p.77-95.
81. Kuo F, Park J, Chow K, Chen A, Walsworth MK. Avoiding peripheral nerve injury in arterial interventions. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25(5):380–91.
82. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Candeo A, Brigato C, Sultato E, Manzi M. Automated carbon dioxide angiography for the evaluation and endovascular treatment of diabetic patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2016;23(1):40–8.
83. Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(4):415–24.
84. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(18):1621–8.
85. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(6S):3S-125S.e40.
86. Kobayashi N, Hirano K, Yamawaki M, Araki M, Sakai T, Sakamoto Y, et al. Characteristics and clinical outcomes of repeat endovascular therapy after infrapopliteal balloon angioplasty in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(3):505–14.
87. Leithead C, Novak Z, Spangler E, Passman MA, Witcher A, Patterson MA, et al. Importance of postprocedural Wound, Ischemia, and foot Infection (Wifi) restaging in predicting limb salvage. *J Vasc Surg.* 2018;67(2):498–505.

88. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
89. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2015;62(6):1642-1651.e3.
90. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation: 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(11):e463-654.
91. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: A meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(3):395–403.
92. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, et al. Global and regional burden of death and disability from

- peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014;9(1):145-158.e21.
93. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 2015;36(15):932–8.
94. Heimbürger DC. Desnutrición y valoración nutricional. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 1. 18ª ed. México: McGraw Hill; 2012. p.605-612.
95. Salomon du Mont L, Leclerc B, Morgant M-C, Besch G, Laubriet A, Steinmetz E, et al. Impact of nutritional state on critical limb ischemia early outcomes (DENUCRITICC study). *Ann Vasc Surg*. 2017;45:10–5.
96. Fuchs V, Mostkoff D, Salmeán GG, Amancio O. Nutritional status in hospitalized patients in a public hospital in Mexico City. *Nutr Hosp*. 2008;23(3):294–303.
97. Claudina P, Amaral T, Dinis da Gama A. Nutritional status of patients with critical ischemia of the lower extremities. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc*. 2010;17(4):239–44.
98. Bhattacharya A, Pal B, Mukherjee S, Roy SK. Assessment of nutritional status using anthropometric variables by multivariate analysis. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1045.
99. Martín Turrero I, Maroto Rodríguez J, Reurer Cardona C, Vázquez V, Lomaglio Delia B, González Montero de Espinosa M, et al. Relación entre el Índice Córmico y el Índice de Masa Corporal entre los 6 y 18 años. *Nutr Clín Diet Hosp*. 2019;39(3):80-85.
100. Kamiya K, Masuda T, Matsue Y, Hamazaki N, Matsuzawa R, Tanaka S, et al. Prognostic usefulness of arm and calf circumference in patients ≥ 65 years of age with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2017;119(2):186–91.
101. Sugai T, Watanabe T, Otaki Y, Goto J, Watanabe K, Toshima T, et al. Decreased psoas muscle computed tomography value predicts poor outcome in peripheral artery disease. *Circ J*. 2018;82(12):3069–75.
102. Hoffmann C, Weigert C. Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(11).

103. Ferreira JMM, Cunha P, Carneiro A, Vila I, Cunha C, Silva C, et al. Sarcopenia as a prognostic factor in peripheral arterial disease: Descriptive review. *Ann Vasc Surg.* 2021;74:460–74.
104. Picó C, Serra F, Rodríguez AM, Keijer J, Palou A. Biomarkers of nutrition and health: New tools for new approaches. *Nutrients.* 2019;11(5):1092.
105. Seltzer MH, Bastidas JA, Cooper DM, Engler P, Slocum B, Fletcher HS. Instant nutritional assessment. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1979;3(3):157–9.
106. Taberna DJ, Navas-Carretero S, Martinez JA. Current nutritional status assessment tools for metabolic care and clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(5):323–8.
107. Budzyński J, Tojek K, Czerniak B, Banaszkiwicz Z. Scores of nutritional risk and parameters of nutritional status assessment as predictors of in-hospital mortality and readmissions in the general hospital population. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1464–71.
108. Kirov KM, Xu HP, Crenn P, Goater P, Tzanis D, Bouhadiba MT, et al. Role of nutritional status in the early postoperative prognosis of patients operated for retroperitoneal liposarcoma (RLS): A single center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(2):261–7.
109. Dessì M, Noce A, Agnoli A, De Angelis S, Fuiano L, Tozzo C, et al. The usefulness of the prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in a haemodialysis population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19(11):811–5.
110. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):534–40.
111. Abacioglu OO, Koyunsever NY, Kilic S, Yildirim A, Kurt IH. Glasgow prognostic score as a marker of mortality after TAVI. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2021;36(6):796–801.
112. Caccialanza R, Klersy C, Cereda E, Cameletti B, Bonoldi A, Bonardi C, et al. Nutritional parameters associated with prolonged hospital stay among ambulatory adult patients. *CMAJ.* 2010;182(17):1843–9.
113. Matsuo Y, Kumakura H, Kanai H, Iwasaki T, Ichikawa S. The Geriatric Nutritional Risk Index predicts long-term survival and cardiovascular or limb events in peripheral arterial disease. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27(2):134–43.

114. Ulívarri JI, González Madroño A, De Villar NGP, González P, González B, Mancha A, et al. CONUT: A tool for Controlling Nutritional Status. First validation in a hospital population. *Nutr. Hosp.* 2005;20(1):38-45.
115. Furuyama T, Yamashita S, Yoshiya K, Kurose S, Yoshino S, Nakayama K, et al. The Controlling Nutritional Status score is significantly associated with complete ulcer healing in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2020;66:510–7.
116. Yamamoto S, Deguchi J, Hashimoto T, Suhara M, Sato O. Relationship between the Controlling Nutritional Status score and infrainguinal bypass surgery outcomes in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Ann Vasc Dis.* 2021;14(4):334–40.
117. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg.* 1980;139(1):160–7.
118. Chen Q-J, Qu H-J, Li D-Z, Li X-M, Zhu J-J, Xiang Y, et al. Prognostic nutritional index predicts clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Sci Rep.* 2017;7(1):3285.
119. Teker Açikel ME, Korkut AK. Impact of controlling nutritional status score (CONUT) and prognostic nutritional index (PIN) on patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Heart Surg Forum.* 2019;22(4):E294–7.
120. García-Rivera E, San Norberto EM, Fidalgo-Domingos L, Revilla-Calavia Á, Estévez-Fernández I, Cenizo-Revuelta N, et al. Impact of nutritional and inflammatory status in patients with critical limb-threatening ischemia. *Int Angiol.* 2021;40(6):504–11.
121. Erken Pamukcu H, Sunman H, Taş A, Aker M, Şahan HF, Açikel S. The role of prognostic nutritional index in predicting amputation in patients with lower extremity peripheral artery disease. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2021;13(1):43–8.
122. Gimeno M, Gimeno JA, Turón JM^a, Campos R. Estudio piloto de un plan de mejora de calidad con cribaje nutricional sistemático de pacientes ingresados en un hospital comarcal. *Nutr Hosp.* 2009;24(2):176-181.
123. Gómez Candela C, Serrano Labajos R, García Vázquez N, Valero Pérez M, Morato Martínez M, Santurino Fontecha C, et al. Proceso completo de

- implantación de un sistema de cribado de riesgo nutricional en el hospital universitario La Paz de Madrid. *Nutr Hosp*. 2013;28(6):2165-2174.
124. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(S1):S31-S34.
 125. Marrugat J, Vila J. Calculadora de tamaño muestras GRANMO [Internet]. [Consultado 13 Diciembre 2022]. Disponible en: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
 126. Universidad Autónoma de Madrid, Unidad de citometría de flujo. Laboratorio de citometría de flujo [Internet]. [Consultado 3 Septiembre 2020]. Disponible en: <https://www.uam.es/uam/sidi/unidades-de-analisis/unidad-citometria-de-flujo/citometria-de-flujo>
 127. González de Buitrago J. Citometría de flujo. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. 2ª ed. Barcelona: Masson, S.A.; 2005. p.307-317.
 128. González de Buitrago J. Estudio de las alteraciones eritrocitarias. Técnicas y métodos de laboratorio clínico. 2ª ed. Barcelona: Masson, S.A.; 2005. p.317-329.
 129. Izaguirre Ascargorta M, Fernández Landázuri S, Martínez Espartosa D, Rodríguez Jiménez C. Metodología analítica I. Técnicas generales. En: González Hernández A, editor. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p.e.1-e12.
 130. Roche Diagnostics. COBAS: CHOL2 Cholesterol Gen.2. 2016.
 131. Roche Diagnostics. COBAS: CREJ2 Cretinine Jaffé. Gen.2. 2016.
 132. Bohl DD, Shen MR, Hannon CP, Fillingham YA, Darrith B, Della Valle CJ. Serum Albumin Predicts Survival and Postoperative Course Following Surgery for Geriatric Hip Fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(24):2110-2118.
 133. Lai CC, You JF, Yeh CY, Chen JS, Tang R, Wang JY, et al. Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(4):473-81.
 134. Peacock MR, Farber A, Eslami MH, Kalish JA, Rybin D, Doros G, et al. Hypoalbuminemia predicts perioperative morbidity and mortality after infrainguinal lower extremity bypass for critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2017;41:169-174.e4.

135. Morisaki K, Matsumoto T, Matsubara Y, Inoue K, Aoyagi Y, Matsuda D, et al. Prognostic factor of the two-year mortality after revascularization in patients with critical limb ischemia. *Vascular*. 2017;25(2):123-129.
136. Agus HZ, Kahrman S. Prognostic nutritional index predicts one-year outcome in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol*. 2020;75(5):450-455.
137. Sheinenzon A, Shehadeh M, Michelis R, Shaoul E, Ronen O. Serum albumin levels and inflammation. *Int J Biol Macromol*. 2021;184:857-862.
138. Jensen GL. Inflammation as the key interface of the medical and nutrition universes: a provocative examination of the future of clinical nutrition and medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30(5):453-463.
139. Rodighiero J, Léveillé N, Shen S, Ekmekjian T, Ades M, Drudi LM. A scoping review of malnutrition in patients undergoing interventions for peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2022;76(6):1742-1754.e3.
140. Morisaki K, Matsubara Y, Kurose S, Yoshino S, Furuyama T. Evaluation of three nutritional indices as predictors of 2-year mortality and major amputation in patients with chronic limb-threatening ischemia. *Vascular*. 2023;31:1094-1102.
141. Kobayashi T, Hamamoto M, Okazaki T, Tomota M, Fujiwara T, Hasegawa M, et al. An Evaluation of Pre-Operative Nutritional Assessment Methods in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia Having Distal Bypass. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;64(1):92-100.
142. Tominaga T, Nonaka T, Hisanaga M, Fukuda A, Tanoue Y, Yoshimoto T, et al. Prognostic value of the preoperative prognostic nutritional index in oldest-old patients with colorectal cancer. *Surg Today*. 2020;50(5):449-459.
143. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Ohtani H, Iseki Y, Ikeya T, et al. The prognostic significance of the postoperative prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;16:15:521.
144. Jiang P, Li X, Wang S, Liu Y. Prognostic significance of PNI in patients with pancreatic head cancer undergoing laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *Front Surg*. 2022;9:897033.
145. Pañç C, Yılmaz E, Gürbak I, Uzun F, Ertürk M. Effect of prognostic nutritional index on short-term survival after transcatheter aortic valve implantation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020;48(6):585-593.

146. Chen XL, Wei XB, Huang JL, Ke ZH, Tan N, Chen JY, et al. The prognostic nutritional index might predict clinical outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(3):393-399.
147. Yokoyama M, Watanabe T, Otaki Y, Watanabe K, Toshima T, Sugai T, et al. Impact of objective malnutrition status on the clinical outcomes in patients with peripheral artery disease following endovascular therapy. *Circ J.* 2018;82(3):847-856.
148. Mii S, Guntani A, Kawakubo E, Shimazoe H, Ishida M. Preoperative nutritional status is an independent predictor of the long-term outcome in patients undergoing open bypass for critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2020;64:202-212.
149. Mizobuchi K, Jujo K, Minami Y, Ishida I, Nakao M, Hagiwara N. The baseline nutritional status predicts long-term mortality in patients undergoing endovascular therapy. *Nutrients.* 2019.11(8):1745.
150. Jhang JY, Tzeng IS, Chou HH, Jang SJ, Hsieh CA, Ko YL, et al. Association rule mining and prognostic stratification of 2-year longevity in octogenarians undergoing endovascular therapy for lower extremity arterial disease: observational cohort study. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e17487.
151. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure?: Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:953-960.
152. Pacha HM, Al-Khadra Y, Darmoch F, Soud M, Kaki A, Mamas MA, et al. Association between underweight body mass index and in-hospital outcome in patients undergoing endovascular interventions for peripheral artery disease: a propensity score matching analysis. *J Endovasc Ther.* 2019;26(3):411-417.
153. Senda K, Miura T, Minamisawa M, Ueki Y, Mochidome T, Nomi H et al. Predictive value of underweight status for patients with peripheral artery disease with claudication. *Angiology.* 2018;69(6):513-522.
154. Murata N, Soga Y, Iida O, Yamauchi Y, Hirano K, Kawasaki D et al. Complex Relationship of Body Mass Index with Mortality in Patients with Critical Limb Ischemia Undergoing Endovascular Treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49:297e305.

155. Magalhaes Ferreira JM, Cunha P, Carneiro A, Vila I, Cunha C, Silva C, et al. Sarcopenia as a prognostic factor in peripheral arterial disease: descriptive review. *Ann Vasc Surg.* 2021;74:460-474.
156. Sivaharan A, Boylan L, Witham MD, Nandhra S. Sarcopenia in patients undergoing lower limb bypass surgery is associated with higher mortality and major amputation rates. *Ann Vasc Surg.* 2021;75:227-236.
157. Shiraki T, Takahara M, Iida O, Soga Y, Kodama A, Miyashita Y et al. Baseline and updated information on nutritional status in patients with chronic limb threatening ischemia undergoing revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(3):467-472.
158. Rocandio Pablo AM, Arroyo Izaga M, Ansotegui Alday L. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(7):824-831.
159. Von Meijenfeldt GCI, Mogensen KM, Van der Laan MJ, Zeebregts CJ, Christopher KB. Nutritional status and out-of-hospital mortality in vascular surgery patients. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270396.
160. Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2021;40(7):4745-4761.
161. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk?. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1638–1643.
162. Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JI. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):661-668.
163. 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(3):632-636.
164. Su MI, Liu CW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with an increased risk of mortality in patients with critical limb ischemia. *PLoS One.* 2021;16(5):e0252030.

165. Wang Q, Liu H, Sun S, Cheng Z, Zhang Y, Sun X, et al. .Neutrophil-to lymphocyte ratio is effective prognosis indicator for post-amputation patients with critical limb ischemia. *Saudi Med J*. 2017;38(1):24-29.
166. Pizzimenti M, Charles AL, Riou M, Thaveau F, Chakfé N, Geny B, et al. Usefulness of platelet-to-lymphocyte ratio as a marker of sarcopenia for critical limb threatening ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2021;72:72-78.
167. Erdogan SB, Selçuk ÜN, Bastopçu M, Arslanhan G, Çakmak AY, Kuplay H et al. Critical limb ischemia patients clinically improving with medical treatment have lower neutrophil-to-lymhocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Vascular*. 2021;29(6):920-926.
168. K Ukita. Lymphocyte-to-monocyte ratio is an independent predictor of 90-day mortality after endovascular therapy in the patients with critical limb ischemia. *European Heart Journal*. 2020;41(2):ehaa946.2392.
169. Villamayor Blanco L, Llimera Rausell G, Jorge Vidal V, González Pérez-Crespo, Iniesta Navalón C, Mira Sirvent MC, et al. Valoración nutricional al ingreso hospitalario: iniciación al estudio entre distintas metodologías. *Nutr Hosp*. 2006;21(2):163-172.
170. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-488.
171. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, Kamoi D, Tanaka M, Yoshikawa D, et al. Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013;227(1):130-134.
172. Azuma N, Koya A, Uchida D, Saito Y, Uchida H. Ulcer healing after peripheral intervention-can we predict it before revascularization?. *Circ J*. 2014;78:1791e800.
173. Das SK, Yuan YF, Li MQ. Predictors of delayed wound healing after successful isolated below-the-knee endovascular intervention in patients with ischemic foot ulcers. *J Vasc Surg*. 2018;67(4):1181-1190.
174. T Shiraki, O Iida, M Takahara, Y Soga, Y Yamauchi, K Hirano, et al. Predictors of delayed wound healing after endovascular therapy of isolated infrapopliteal lesions underlying critical limb ischemia in patients with high prevalence of diabetes mellitus and hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(5):565-573.

175. Furuyama T, Onohara T, Yamashita S, Yoshiga R, Yoshiya K, Inoue K, et al. Prognostic factors of ulcer healing and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Vascular*. 2018;26(6):626-633.
176. Hata Y, Iida O, Okamoto S, Ishihara T, Nanto K, Tsujumura T. Additional Risk Stratification Using Local and Systemic Factors for Patients with Critical Limb Ischaemia Undergoing Endovascular Therapy in the Wifi Era. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(4):548-555.
177. Mine K, Sugihara M, Fujita T, Kato Y, Gondo K, Arimura T, et al. Impact of controlling a nutritional status score on wound healing in patients with chronic limb-threatening ischemia after endovascular treatment. *Nutrients*. 2021;13(11):3710.
178. Tanaka K, Tanaka S, Okazaki J, Mii S. Preoperative nutritional status is independently associated with wound healing in patients undergoing open surgery for ischemic tissue loss. *Vascular*. 2021;29(6):897-904.
179. El Khoury R, Wu B, Kupiec-Weglinski SA, Liu IH, Edwards CT, Lancaster EM, et al. Limb-based patency as a measure of effective revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2022;76(4):997-1005.e2.
180. Morisaki K, Guntani A, Matsuda D, Matsubara Y, Kinoshita G, Kawanami S, et al. Risk factors for major amputation in chronic limb-threatening ischemia patients classified as wound, ischemia, and foot infection stage 4 following infrainguinal revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2023;2;S0890-5096(23)00110-3. Epub ahead of print.
181. Mohamedali A, Kiwan G, Kim T, Zhang Y, Zhuo H, Tonnessen B, et al. Reinterventions in patients with claudication and chronic limb threatening ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2022;79:56-64.
182. Perlander A, Jivegård L, Nordan sting J, Svensson M, Österberg K. Amputation-free survival, limb symptom alleviation, and reintervention rates after open and endovascular revascularization of femoropopliteal lesions in patients with chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2020;72(6):1987-1995.
183. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(7):871-875.

184. Gonzalez-Fajardo JA, Brizuela-Sanz JA, Aguirre-Gervas B, Merino-Diaz B, Del Rio-Sola L, Martin-Pedrosa M, et al. Prognostic significance of an elevated neutrophil-lymphocyte ratio in the amputation-free survival of patients with chronic critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg.* 2014;28:999- 1004.
185. González-Hernández J, Varela C, Michel I, Laime IV, Uyaguari J, March JR. Neutrophil-lymphocyte ratio as a link between complex pedal ulcers and poor clinical results after infrainguinal surgical revascularization. *Int Angiol.* 2021;40(2):112-124.
186. King AH, Kwan S, Schmaier AH, Kumins NH, Harth KC, Colvard BD, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization. *Int Angiol.* 2021;40(5):442-449.
187. Taşoğlu I, Sert D, Colak N, Uzun A, Songur M, Ecevit A. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(6):645-650.
188. Erdoğan SB, Selçuk ÜN, Baştopçu M, Arslanhan G, Çakmak AY, Kuplay H, et al. Critical limb ischemia patients clinically improving with medical treatment have lower neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Vascular.* 2021;29(6):920-926.
189. Xu S, Wang Y, Hu Z, Ma L, Zhang F, Liu P. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot. *Int Wound J.* 2023;20(5):1638-1646.
190. Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, McLafferty RB, Alkayed NJ, Moneta GL, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. *J Vasc Surg.* 2017;65(2):478-483.
191. Demirdal T, Sen P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;144:188-125.
192. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict target vessel restenosis after infrainguinal angioplasty with stent implantation. *J Clin Med.* 2020;9(6):1729.

193. Russu E, Mureşan AV, Arbănaşi EM, Kaller R, Hosu I, Voidăzan S, et al. The predictive role of NLR and PLR in outcome and patency of lower limb revascularization in patients with femoropopliteal disease. *J Clin Med*. 2022;11(9):2620.
194. Huang HL, Juang JJ, Hsieh CA, Chou HH, Jang SJ, Ko YL. Risk stratification for low extremity amputation in critical limb ischemia patients who have undergone endovascular revascularization: A survival tree analysis. *Medicina (Baltimore)*. 2019;98(33):e16809.
195. Swamy V, Raksha R, Rajagopalan S. Comparative study between lymphocyte-monocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio: novel markers for critical limb ischemia in peripheral arterial disease. *Int Surg J*. 2019;6(10):3638-3642.
196. Songur CM, Simsek E, Cicek OF, Kavasoglu K, Alagha S, Karahan M, et al. The platelet-lymphocyte ratio predict the risk of amputation in critical limb ischemia. *J Vasc Med Surg*. 2014;2(4):158.
197. Cosarca MC, Hălmăciu I, Muresan AV, Suciuc BA, Molnar C, Russu E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with amputation rates in patients with peripheral arterial disease and diabetes mellitus who underwent revascularization: A Romanian regional center study. *Exp Ther Med*. 2022;24(5):703.
198. Aragón Sánchez J, Víquez-Molina G, López-Valverde ME, Aragón-Hernández J, Rojas-Bonilla JM, Murillo-Vargas C. Clinical, microbiological and inflammatory markers of severe diabetic foot infections. *Diabet Med*. 2021;38(10):e14648.
199. Siracuse JJ, Gill HL, Jones DW, Schneider DB, Connolly PH, Parrack I, et al. Risk factors for protracted postoperative length of stay after lower extremity bypass for critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(6):1432-1438.
200. Stewart LM, Spangler EL, Sutzko DC, Pearce BJ, McFarland GE, Passman MA, et al. The association between preoperative length of stay and surgical site infection after lower extremity bypass for chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2021;73(4):1340-1349.e2.

201. Takahara M, Iida O, Soga Y, Azuma N, Nanto S, PRIORITY Investigators. Length and cost of hospital stay in poor-risk patients with critical limb ischemia undergoing revascularization. *Circ J.* 2018;82(10):2634-2639.
202. Adler LS, Rabie EM, Shave SM, Alla A, Rahimi SA, Beckerman WE. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive tool for post-operative outcomes in patients undergoing open lower extremity revascularization procedures. *Ann Vasc Surg.* 2022;87:155-163.
203. Bath J, Smith JB, Kruse RL, Vogel TR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures. *J Vasc Surg.* 2020;72(2):622-631.
204. Mirna M, Schmutzler L, Topf A, Hoppe UC, Lichtenauer M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis. *Sci Rep.* 2021;11(1):18101.
205. Tzikos G, Alexiou I, Tsagkaropoulos S, Menni AE, Chatziantoniou G, Doutsini S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as predictive factors for mortality and length of hospital stay after cardiac surgery. *J Pers Med.* 2023;13(3):473.
206. Eren MA, Güneş AE, Kirhan I, Sabuncu T. The role of the platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in the prediction of length and cost of hospital stay in patients with infected diabetic foot ulcers: A retrospective comparative study. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2020;54(2):127-131.
207. Asmar AE, Ghabi E, Saber T, Abou-Malhab C, Akl B, Rassi ZE. Platelet-to-lymphocyte ratio is correlated with a delay in feeding resumption following a transhiatal esophagectomy with cervical anastomosis. *World J Surg Oncol.* 2020;18(1):267.
208. Gülmez S, Senger A, Uzun O, Ozduman O, Ofluoglu C, Sunasi I, et al. Comparative analysis of preoperative ratio based markers in predicting postoperative infectious complications after gastrectomy. *Pol Przegl Chir.* 2022;95(4):1-5.
209. Ma X, Chen S, Yun Y, Zhao D, Li J, Wu Z, et al. the predictive role of lymphocyte-to-monocyte ratio in acute kidney injury in acute Debakey type I aortic dissection. *Front Surg.* 2021;8:704345.

210. Liu C, Zhu M, Yang X, Cui H, Li Z, Wei J. Controlling Nutritional Status Score as a predictive marker of in-hospital mortality in older adult patients. *Front Nutr.* 2021;8:738045.
211. Rinninella E, Borriello R, D'Angelo M, Galasso T, Cintoni M, Raoul P, et al. CONTrolling NUTritional Status (CONUT) as predictive score of Hospital Length of Stay (LOS) and mortality: a prospective cohort study in an Internal Medicine and Gastroenterology Unit in Italy. *Nutrients.* 2023;15(6):1472.
212. Miano N, Di Marco M, Alaimo S, Coppolino G, L'Episcopo G, Leggio S, et al. Controlling Nutritional Status (CONUT) Score as a potential prognostic indicator of in-hospital mortality, sepsis and length of stay in an internal medicine department. *Nutrients.* 2023;15(7):1554.
213. Hao R, Qi X, Xia X, Wang L, Li X. Malnutrition on admission increases the in-hospital mortality and length of stay in elder adults with acute ischemic stroke. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(1):e24132.
214. García-Vázquez N, Palma Milla S, López Plaza B, Valero-Pérez M, Morato-Martínez M, Gómez-Candela C. Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad. *Nutr Hosp.* 2020;37(4):799-806.
215. Tuncer K, Sert I, Klinik G, Tugmen C, Emiroglu M. Effect of preoperative skeletal muscle area and prognostic nutritional index values on postoperative morbidity and mortality in patients with gastric cancer: a single-center retrospective analysis. *Acta Chir Belg.* 2023;123(3):251-256.
216. Sim JH, Bang JY, Kim SH, Kang SJ, Song JG. Association of preoperative Prognostic Nutritional Index and postoperative acute kidney injury in patients with colorectal cancer surgery. *Nutrients.* 2021;13(5):1604.
217. Sato R, Oikawa M, Kakita T, Okada T, Abe T, Yazawa T, et al. The prognostic value of the prognostic nutritional index and inflammation-based markers in obstructive colorectal cancer. *Surg Today.* 202;50(10):1272-1281.
218. Fernandes AL, Reis BZ, Murai IH, Pereira RMR. Prognostic Nutritional Index and Oxygen Therapy Requirement Associated With Longer Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: Multicenter Prospective Cohort Analyses. *Front Nutr.* 2022;9:802562.

ANEXO

1. VALORES ANALÍTICOS DE REFERENCIA DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Parámetro	Unidades	Valor referencia
Bioquímica		
<i>Urea</i>	mg/dL	10 – 50
<i>Creatinina</i>	mg/dL	0.50 – 1.20
<i>Glucosa</i>	mg/dL	60 – 110
<i>Triglicéridos</i>	mg/dL	36 – 165
<i>Proteínas totales</i>	g/dL	6.00 – 8.40
<i>Albumina</i>	g/dL	3.97 – 4.94
<i>Colesterol total</i>	mg/dL	120.00 – 220.00
Citología sanguínea		
<i>Eritrocitos</i>	$\times 10^6/\mu\text{L}$	4.20 – 5.20
<i>Hemoglobina</i>	g/dL	12.00 – 16.00
<i>Leucocitos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	4.00 – 10.00
<i>Linfocitos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.90 – 5.20
<i>Monocitos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.16 – 1.00
<i>Neutrófilos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	1.80 – 8.00
<i>Eosinófilos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.00 – 0.50
<i>Basófilos</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	0.00 – 0.15
<i>Plaquetas</i>	$\times 10^3/\mu\text{L}$	150.00 – 400.00