






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Perfil clínic y marcadores pronóstico del  
paciente con isquemia aguda de una extremidad:  
análisis de una serie contemporánea de casos

**TESIS DOCTORAL**

**Carlos Ruiz Carmona**

Directores:

Dr. Albert Clarà Velasco

Dra. Alina Velescu

Dr. Lluís Grande Posa

Tutor:

Dr. Lluís Grande Posa

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques  
Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona  
Barcelona, 2022







Universitat Autònoma de Barcelona

La tesis titulada "Perfil clínico y marcadores pronóstico del paciente con isquemia aguda de una extremidad: análisis de una serie contemporánea de casos", presentada por el doctorando Carlos Ruiz Carmona, ha sido realizada bajo compendio de publicaciones siguiendo la normativa de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Los Drs. ALBERT CLARÀ VELASCO, ALINA VELESCU y LLUIS GRANDE POSA, bajo la tutela y dirección de los cuales ha sido realizado el presente trabajo de investigación,

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada "Perfil clínico y marcadores pronóstico del paciente con isquemia aguda de una extremidad: análisis de una serie contemporánea de casos", presentada por CARLOS RUIZ CARMONA para acceder al título de Doctor en Medicina y Cirugía, reúne las exigencias metodológicas y científicas adecuadas para su preceptiva lectura y defensa públicas ante el tribunal correspondiente.

Dr. Albert Clarà Velasco  
(director)

Dra. Alina Velescu  
(directora)

Dr. Lluís Grande Posa  
(director y tutor)

Barcelona, 2022



---

**Perfil clínico y marcadores pronóstico del paciente  
con isquemia aguda de una extremidad:  
análisis de una serie contemporánea de casos**

---

**Carlos Ruiz Carmona.** Tesis Doctoral. Barcelona, 2022.

---



## **AGRADECIMIENTOS**





# ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
1.1. Antecedentes históricos.....	15
1.2. Epidemiología .....	17
1.3. Etiología .....	18
1.3.1. Embolia arterial.....	18
1.3.2. Trombosis arterial aguda .....	19
1.3.3. Causas infrecuentes de IAE .....	22
1.4. Diagnóstico .....	23
1.5. Tratamiento .....	27
1.6. Pronóstico.....	33
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>43</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>49</b>
3.1. Hipótesis.....	51
3.2. Objetivos .....	52
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>53</b>
4.1. Diseño .....	55
4.2. Pacientes.....	55
4.3. Variables de interés .....	56
4.4. Tratamiento .....	57
4.5. Eventos de interés .....	57
4.6. Análisis estadístico.....	58

<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>61</b>
5.1. Artículo 1 – Objetivos 1 y 2 .....	63
<i>Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu. Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series. Ann Vasc Surg 2022;79:174-81.</i>	
5.2. Artículo 2 – Objetivos 1 y 3 .....	75
<i>Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará. Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series. World J Surg 2018;42:2674-81.</i>	
5.3. Artículo 3 – Objetivo 4 .....	87
<i>Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Andrés Galarza, Laura Calsina, Roberto Elosúa, Albert Clará. The neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic biomarker of mortality among patients with acute limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2020;59:1036-7.</i>	
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>93</b>
<b>7. LIMITACIONES</b> .....	<b>103</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>107</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>111</b>

# 1. INTRODUCCIÓN



La isquemia aguda de una extremidad (IAE) es el trastorno clínico que se desencadena tras una disminución súbita del aporte de sangre arterial a dicho miembro. Se considera IAE si la sintomatología es inferior a 2 semanas de evolución. La IAE amenaza potencialmente la viabilidad de éste, así como la vida del paciente, y suele requerir una evaluación y tratamiento urgentes<sup>1</sup>.

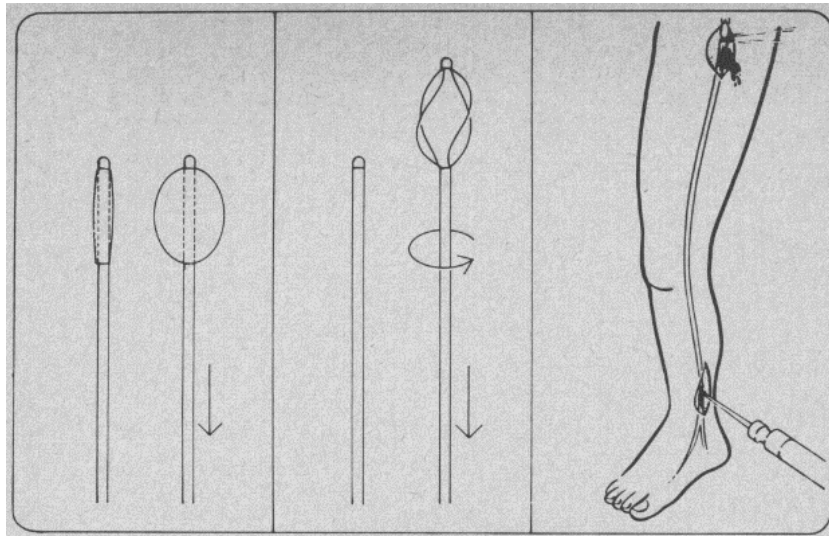
## **1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS**

Es extraño encontrar descripciones de la IAE antes del siglo XIX. Entre ellas se halla el caso descrito en 1564 por el cirujano francés Ambroise Paré y otro de un aneurisma poplíteo trombosado descrito por el médico italiano Marcus Severinus en 1646<sup>2</sup>. El término “embolia” fue acuñado por el médico alemán Rudolf Virchow en 1854, y él mismo lo asoció a la patología isquémica y sus consecuencias<sup>2</sup>. Aunque John Hunter había sugerido en 1768 que la eliminación de un trombo obstructor podría mejorar la condición de una extremidad isquémica, fue en 1895 cuando el ruso Ivan Sabaneev realizó la primera, aunque no exitosa, embolectomía por IAE<sup>3</sup>. Finalmente, las primeras embolectomías que consiguieron salvar la extremidad fueron realizadas por Mosny en 1911 (Suecia) y posteriormente por Jefferson en 1925 (Reino Unido)<sup>2,3</sup>.

La adopción de este tipo de cirugía fue lenta por lo que, más allá de referencias anecdóticas, no fue hasta 1950 en que el reconocido cirujano de origen rumano Henry Haimovici comparó 330 casos de IAE tratados de forma conservadora o con embolectomía, siendo este segundo grupo el que presentaba mejores tasas de salvamento de extremidad<sup>4</sup>. Por entonces la embolectomía se realizaba por expresión de la arteria o



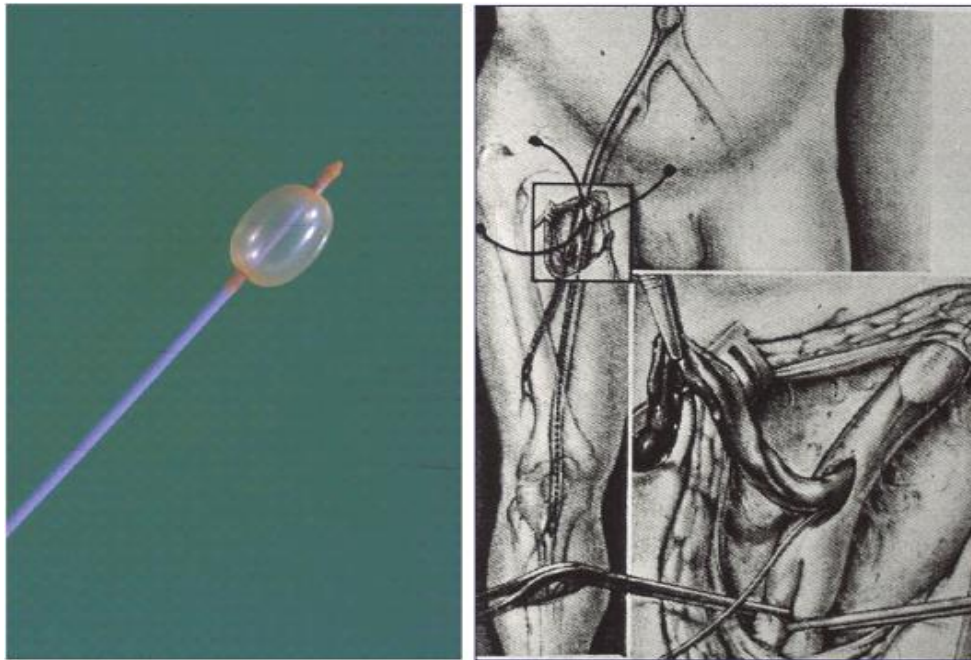
“milking”<sup>5,6</sup>, extracción del trombo mediante pinzas, uso de catéter Dormia o fleboextractor<sup>7</sup>, o irrigación de la arteria desde un segmento más distal<sup>7,8</sup> (Figura 1), y no fue hasta el año 1963 cuando el aún estudiante de medicina Thomas Fogarty inventó el catéter con balón que seguimos utilizando actualmente para realizar la embolectomía<sup>9</sup> (Figura 2).



**Figura 1.** Métodos de embolectomía. De izquierda a derecha: catéter Fogarty, catéter Dormia, irrigación arterial distal<sup>7</sup>.

En la segunda mitad del siglo XX, la implantación rutinaria de nuevas técnicas quirúrgicas de revascularización (bypass, endarterectomía) permitió afrontar el tratamiento de las isquemias agudas de causa no embólica, fundamentalmente las trombosis arteriales agudas de causa ateromatosa<sup>7</sup>. Por último, durante la década de 1980 se desarrolló el tratamiento fibrinolítico locoregional como alternativa a la cirugía abierta, ampliando así el abanico de posibilidades terapéuticas que actualmente disponemos para

tratar los pacientes con IAE<sup>2,11,12</sup>. Desde entonces y hasta la actualidad no se ha producido ningún cambio de paradigma en la evaluación diagnóstica o tratamiento de la IAE.



**Figura 2.** Catéter de Fogarty actual y figura de su publicación original (*Surg Gynecol Obstet 1963*)<sup>10</sup>.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la IAE es desconocida debido a que ésta se presenta de forma muy heterogénea<sup>13</sup>. Los casos más sintomáticos son fácilmente reconocibles pues estos pacientes suelen acabar acudiendo a un servicio de urgencias. Sin embargo, las IAE muy distales o aquéllas que se producen sobre una patología arterial oclusiva previa, pueden pasar desapercibidas o como meros empeoramientos de una condición crónica conocida<sup>14</sup>. Desde el punto de vista epidemiológico, se han documentado incidencias muy variables, entre 0.15 y 26 casos por cada 100.000 habitantes al año, con grandes diferencias étnicas y territoriales<sup>14,15</sup>. Series más modernas describen una disminución

relativa en dicha incidencia, atribuible en gran parte a una mejor detección y tratamiento de la fibrilación auricular y la aterosclerosis, principales etiologías de la IAE<sup>13,16</sup>. Se trata de una patología con gran repercusión, que comporta unas tasas de mortalidad y amputación mayor al mes del 10-30% y 10-50%, respectivamente, dependiendo de los criterios de inclusión y la gravedad de la isquemia<sup>11,14,15</sup>.

### **1.3. ETIOLOGÍA**

Si excluimos el traumatismo y la iatrogenia, existen dos causas principales de la IAE: la embolia y la trombosis arterial aguda<sup>15</sup>. La embolia arterial ha sido la causa más frecuente de IAE durante décadas, asociada típicamente a la valvulopatía reumática y a la fibrilación auricular<sup>16</sup>. Con la disminución de la prevalencia de valvulopatía reumática y la anticoagulación generalizada de pacientes afectados de fibrilación auricular, la proporción actual de embolia/trombosis podría haber cambiado<sup>13,17</sup>. De hecho, un estudio reciente realizado en Suecia (“The Swedish Vascular Registry – Swedvasc”) comparó las causas de IAE en arteria nativa en una población de 6730 pacientes, observando unas tasas de embolia del 44%, trombosis arterial aguda del 53% y aneurismas de arteria poplítea del 3%<sup>18</sup>.

#### **1.3.1. Embolia Arterial**

La embolia arterial es el resultado del paso de material sólido, habitualmente trombo organizado, a través de la circulación arterial hasta obstruir un vaso periférico en alguna bifurcación o arteria de calibre más estrecho. En el caso de las extremidades inferiores el lugar más afectado es la bifurcación de la arteria femoral común y de la arteria poplítea, mientras que en las superiores es en la arteria humeral. En general, el

émbolo es un trombo mural originado en el corazón, aunque en ocasiones puede proceder de un aneurisma, o tratarse de fragmentos de una placa aterosclerótica complicada (ateroembolismo). En este último caso el fenómeno isquémico periférico suele ser más limitado y localizarse en los dedos (Síndrome del dedo azul)<sup>17,19</sup>.

Tal y como se ha mencionado, el origen cardíaco es la causa más habitual de embolia arterial y suele originarse a partir del trombo mural que se forma en el interior de la cavidad por una fibrilación auricular (66%) o en los ventrículos hipocinéticos como secuela de un infarto de miocardio (20%). Otras causas menos frecuentes son el aneurisma de ventrículo izquierdo, el mixoma, las endocarditis y la valvulopatía reumática o congénita. Un caso particular, y no exactamente de origen cardíaco, es la embolia paradójica. Se trata de un émbolo originado en el sistema venoso (normalmente una trombosis venosa profunda) que pasa al sistema arterial a través de un foramen oval permeable<sup>17,19</sup>.

En la embolia arterial, las arterias del paciente no tienen por qué estar enfermas. En este caso, la IAE puede ocasionar un cuadro clínico muy florido porque los circuitos colaterales de compensación que están desarrollados en la isquemia crónica aquí no existen<sup>17,19</sup>.

### **1.3.2. Trombosis Arterial Aguda**

La IAE puede deberse a una trombosis arterial aguda in-situ en la extremidad. Las causas más frecuentes son la oclusión aterosclerótica y, con menor proporción, la complicación (embolismo o trombosis) de un aneurisma poplíteo<sup>16</sup>.

### **1.3.2.1. Obstrucción aterosclerótica**

La etiología más común de la IAE en la actualidad podría ser, según algunas series<sup>20,21</sup>, la complicación trombótica de una aterosclerosis obliterante. La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta a vasos de mediano y gran tamaño, en la cual se acumula material fibrótico y lipídico en la capa íntima de las arterias. Una placa aterosclerosa persistente y vulnerable puede provocar una IAE por trombosis in-situ si se produce su ruptura y la consecuente formación de trombo, ocluyendo el vaso. Las placas inestables se caracterizan por su alto contenido en lípidos y células inflamatorias, que sometidas al estrés de las fuerzas hemodinámicas (compresión, hipertensión arterial, etc.) pueden provocar estas complicaciones<sup>22</sup>.

La sintomatología de la trombosis arterial aguda puede no ser tan abrupta como la de la embolia, pues la aterosclerosis previa genera la creación de circulación colateral que protege la perfusión distal en caso de trombosis arterial, aunque no siempre es así<sup>22</sup>.

### **1.3.2.2. Aneurisma poplíteo complicado**

Un subtipo de trombosis arterial aguda es la asociada al aneurisma poplíteo complicado. La isquemia en estos casos puede deberse a la oclusión del mismo aneurisma o a la embolización de algún fragmento de trombo mural. La isquemia provocada suele ser de gran importancia y difícil manejo, dado que antes de producirse el episodio de IAE es frecuente que haya tenido lugar un microembolismo previo de la larga duración que ha ido anulando gran parte del lecho arterial distal, lo cual es la causa de las elevadas tasas de amputación en estos casos (alrededor del 15% al año)<sup>23,24</sup>.

### **1.3.2.3. Oclusión de una revascularización previa**

La oclusión aguda de una revascularización previa es una causa no infrecuente de IAE; en algunas series se cifran en un 15% de las IAE<sup>25,26</sup>. En caso de tratarse de un bypass reciente, la trombosis suele atribuirse a un error técnico como estenosis anastomóticas, torsión, válvula residual, lesión arterial por el clampaje o una vena de mala calidad. Si se trata de un bypass antiguo, la causa suele ser por progresión de la aterosclerosis proximal o distal al bypass, por hiperplasia intimal o por dilatación aneurismática. En el caso de tratamiento endovascular previo (EVAR o stent periférico), se puede deber a un defecto técnico si es un procedimiento reciente (despliegue anómalo, “kinking”, disección residual, etc.) o a hiperplasia intimal si es una intervención más antigua. La IAE en estos casos se asemeja a la de la trombosis arterial aguda<sup>22</sup>.

### 1.3.3. Causas infrecuentes de IAE

**Tabla 1.** Causas infrecuentes de IAE, adaptado de las guías de la *European Society for Vascular Surgery*<sup>13</sup>.

CAUSA	PATOLOGÍA	SIGNOS ASOCIADOS
<b>Diseción arterial</b>	Separación de las capas íntima y media de las arterias, de gran importancia si afecta a la aorta	Repercusión en el estado general, oclusión de grandes vasos como subclavios o ilíacos
<b>Vasculitis</b>	Inflamación de las arterias	Afectación bilateral, síntomas sistémicos (p.e. fiebre), signos de enfermedad del tejido conectivo.
<b>Atrapamiento poplíteo</b>	Compresión de la arteria poplíteo por el músculo o tendón a la flexión plantar	Paciente joven y deportista, sin factores de riesgo de aterosclerosis, historia de claudicación
<b>Quiste adventicial</b>	Quiste en la pared del vaso, ocluyendo el flujo	Trombosis arterial aguda (usualmente poplíteo) en paciente joven, sin factores de riesgo de aterosclerosis
<b>Embolia paradójica</b>	Tromboembolismo venoso asociado a foramen oval permeable	Trombosis venosa o embolia pulmonar asociadas, soplo cardíaco
<b>Embolia tumoral</b>	Embolia de material tumoral	Signos de tumor o malignidad en el pulmón o corazón
<b>Síndrome compartimental agudo</b>	Hipertensión intracompartimental muscular que comprime la arteria	Revascularización tardía o prolongada, dolor al movimiento pasivo
<b>Embolia de cuerpo extraño</b>	Gangrena en múltiples dedos, asociada a infección o abuso de drogas endovenosas	Usuarios de drogas vía parenteral
<b>Trombofilia</b>	Trombosis arterial sin factores de riesgo	Paciente joven con historia familiar
<b>Síndrome de bajo gasto cardíaco</b>	Bajo flujo de sangre a las extremidades, empeorado por dispositivos, en contexto de hipotensión, shock y sepsis	Pacientes con fallo cardíaco grave, balón de contrapulsación aórtico u oxigenación extracorpórea

## 1.4. DIAGNÓSTICO

La IAE es una urgencia médica por lo que el diagnóstico debe ser precoz para así reducir el riesgo de pérdida de extremidad y la muerte. El diagnóstico se basa principalmente en una buena historia clínica, una exploración física exhaustiva y las exploraciones complementarias necesarias (pero mínimas).

La anamnesis debe incluir las características del episodio (inicio, evolución de los síntomas) y los datos clínicos que permitan ayudar a diferenciar la embolia de la trombosis arterial, puesto que esta diferencia es esencial desde el punto de vista terapéutico. Estos datos incluyen los antecedentes de cardiopatía, los factores de riesgo de aterosclerosis y la presencia de claudicación intermitente previa<sup>27</sup>.

Estas diferencias clínicas pueden ser fundamentales a la hora de diferenciar entre las dos principales etiologías de la IAE. Durante las últimas décadas ha habido un cambio importante en la epidemiología de las patologías que pueden causar una IAE, como la valvulopatía reumática, la cardiopatía isquémica o la fibrilación auricular, así como en la prevención de las mismas mediante la anticoagulación, la antiagregación y los tratamientos con IECAs y estatinas<sup>21,28</sup>. Dichas variaciones pueden haber influido en la incidencia y presentación clínica de cada causa del evento isquémico<sup>29</sup>.

La IAE es un trastorno de presentación clínica muy variada, desde el comienzo abrupto de una claudicación hasta impotencia funcional de la extremidad<sup>16</sup>. El grado de dolor también puede variar, pero en general se presenta de forma intensa en la extremidad. En cuanto a la etiología de la IAE, la embolia se ha asociado clásicamente a un cuadro súbito y grave en pacientes con historia de fibrilación auricular o infarto de miocardio



previo, mientras que la trombosis arterial suele ocurrir en pacientes fumadores, diabéticos y con claudicación intermitente previa<sup>30-32</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas tradicionales que permiten la diferenciación entre embolia y trombosis arterial aguda, adaptado de *Braun et al*<sup>32</sup>.

	<b>EMBOLIA</b>	<b>TROMBOSIS ARTERIAL AGUDA</b>
Arritmia cardíaca	Sí	No
Inicio de síntomas	Súbito	Súbito o más progresivo
Gravedad de los síntomas	Graves	Menos graves
Claudicación o dolor en reposo previo	No	Sí
Factores de riesgo cardiovasculares	No	Sí
Pulsos distales contralaterales	Presentes	Ausentes
Signos de arteriopatía periférica crónica	No	Sí

La presencia de sintomatología neurológica (paresia/parálisis, hipoestesia/anestesia) es indicativa de riesgo inminente de irreversibilidad. En estos casos, pasadas 6-8 horas puede establecerse una secuela neurológica irreversible<sup>33</sup>. La IAE afecta en primer lugar a los nervios sensitivos, por lo que se verá una pérdida de la sensibilidad en las fases más iniciales. A continuación, son los nervios motores los alterados, causando debilidad muscular o paresia. Finalmente, la piel y los músculos se ven implicados. La isquemia muscular produce empastamiento compartimental y dolor a la palpación. La isquemia cutánea provoca palidez, que se convierte en cianosis dada la dilatación venosa y capilar. Dicha cianosis se vuelve reversible a la digitopresión (los vasos están vacíos), mientras que si progresa se vuelve irreversible (por extravasación de la sangre de los capilares)<sup>33</sup>.

La exploración física debe centrarse en identificar los signos de riesgo inminente de irreversibilidad (déficit neurológico, empastamiento muscular por isquemia) y en aportar datos que ayuden en el diagnóstico diferencial entre embolia y trombosis arterial. Se deben explorar ambas extremidades para descartar patología bilateral o aneurismática (el 50% de los aneurismas poplíteos son bilaterales), arteriopatía periférica crónica, así como explorar el abdomen para descartar un aneurisma aórtico o una isquemia intestinal asociada<sup>23</sup>.

A partir de la anamnesis y la exploración física, y de acuerdo con las guías más actuales de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul, la IAE se clasifica, según la propuesta de Rutherford, en grados clínicos que permiten dar cuenta de la viabilidad y pronóstico de la extremidad<sup>13</sup>:

- **Grado I** - extremidad viable: no hay afectación motora ni sensible. Extremidad sin amenaza inmediata. Doppler arterial y venoso audible.
- **Grado IIA** – extremidad marginalmente amenazada: parestesias/anestesia digitales sin afectación motora. Extremidad salvable si revascularización precoz. Doppler venoso audible, sin señal arterial.
- **Grado IIB** – extremidad inmediatamente amenazada: parestesias/anestesia más allá de los dedos con paresia leve/moderada. Extremidad salvable si revascularización precoz. Doppler venoso audible, sin señal arterial.
- **Grado III** – extremidad irreversible: anestesia y parálisis profundas. Extremidad no salvable, con neuropatía permanente. Sin señal doppler arterial o venoso.

En cuanto a las exploraciones complementarias, se recomienda una evaluación cardíaca básica para descartar arritmias o infarto previo mediante un electrocardiograma. La realización de un índice tobillo-brazo puede ser adecuada en los casos dudosos. En los casos graves no se suele detectar señal o el índice es inferior a 0.3. El eco-doppler puede resultar también de utilidad en la determinación del patrón topográfico de oclusión y en la diferenciación entre embolia y trombosis arterial. Un estudio sugiere que un aumento de 0.5 mm del diámetro de la arteria distal a la oclusión en comparación con la contralateral es indicativo de embolia, mientras que una reducción de 0.5mm es indicativo de trombosis<sup>34</sup>.

Las exploraciones complementarias morfológicas (angioRMN, angioTAC, angiografía) pueden ser útiles para plantear la estrategia de revascularización de la IAE<sup>19</sup>. A la hora de solicitarlas, sin embargo, debe mantenerse el principio de que éstas no deben demorar la revascularización si ello compromete el pronóstico de la extremidad y del paciente.

La angioTAC es una prueba no invasiva que requiere contraste yodado e irradiación. Ofrece una imagen fija y reconstruible de todo el territorio explorado y tiene especial interés en las IAE proximales que implican vasos grandes (territorio aorto-ilio-femoral). La angioRMN ofrece una información semejante a la de la angioTAC, si bien no suele ser practicable de urgencia en muchos centros<sup>19</sup>.

La arteriografía es el *gold-standard* diagnóstico. Determina el patrón topográfico lesional y posibilita un tratamiento en el mismo acto (angioplastia, stent, vasodilatadores intraarteriales, fibrinólisis o trombectomía percutánea) en algunos casos. También contribuye al diagnóstico diferencial entre trombosis y embolia arterial. Una oclusión arterial afilada o con “signo del menisco”, sin colaterales y con el resto de arterias no patológicas sugiere una etiología embólica; por contra, la trombosis se asocia a

ateromatosis en otras arterias y presencia de abundante colateralidad<sup>13</sup>. En la IAE, sin embargo, puede no observarse contraste en los vasos distales por vasoespasmo o ausencia de colateralidad, por lo que una arteriografía “blanca” no significa en ningún caso imposibilidad de revascularización.

**Tabla 3.** Resumen de las exploraciones complementarias usadas en la IAE, adaptado de las guías de la *European Society for Vascular Surgery*<sup>13</sup>.

MODALIDAD	DISPONIBILIDAD	PRECISIÓN	INVASIVIDAD	PERMITE TRATAR
<b>Eco-doppler</b>	+	++	-	-
<b>AngioTAC</b>	++	+++	-	-
<b>AngioRMN</b>	+	++	-	-
<b>Arteriografía</b>	++	+++	+	+

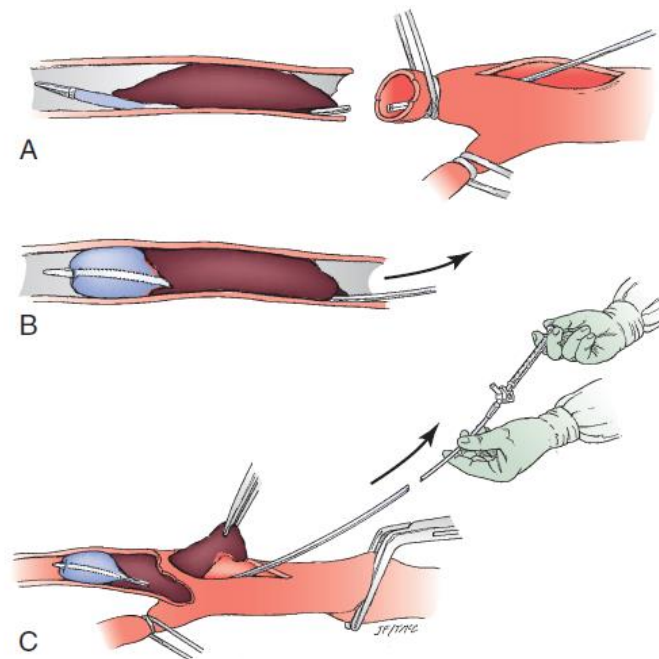
## 1.5. TRATAMIENTO

La IAE suele poner en compromiso la extremidad y la vida del paciente, por lo que además de requerir un diagnóstico precoz, el tratamiento debe ser urgente y, como regla general, consiste en la revascularización de la extremidad. No obstante, existen circunstancias particulares que se escapan a la regla general. En las trombosis arteriales agudas de grado I, bien toleradas, la IAE puede ser tratada de forma conservadora, con analgesia ajustada, anticoagulación y otras medidas generales. Cuando la sospecha etiológica de la IAE es una embolia, sin embargo, la intervención quirúrgica suele realizarse con independencia de la sintomatología, incluso en pacientes en estadio I. En ocasiones, por el contrario, la extremidad no es viable debido a una isquemia irreversible (Rutherford III), y puede ser necesaria una amputación directa para salvar la vida del paciente<sup>35</sup>.

Por último, no son pocos los casos en que la IAE puede ser un epifenómeno del final de la vida, la llamada “trombosis agónica”. La buena praxis clínica debe ayudar a distinguir estos casos de los anteriores y así poder ofrecer las medidas paliativas más adecuadas<sup>36</sup>.

### 1.5.1. Tromboembolctomía

Se realiza cuando la IAE está causada por una embolia arterial. Consiste en la retirada del trombo o émbolo arterial con la ayuda de un catéter de embolectomía (Figura 3). El abordaje suele ser femoral, poplíteo o humeral con acceso a la luz arterial mediante arteriotomía transversa (o longitudinal si la arteria está enferma).

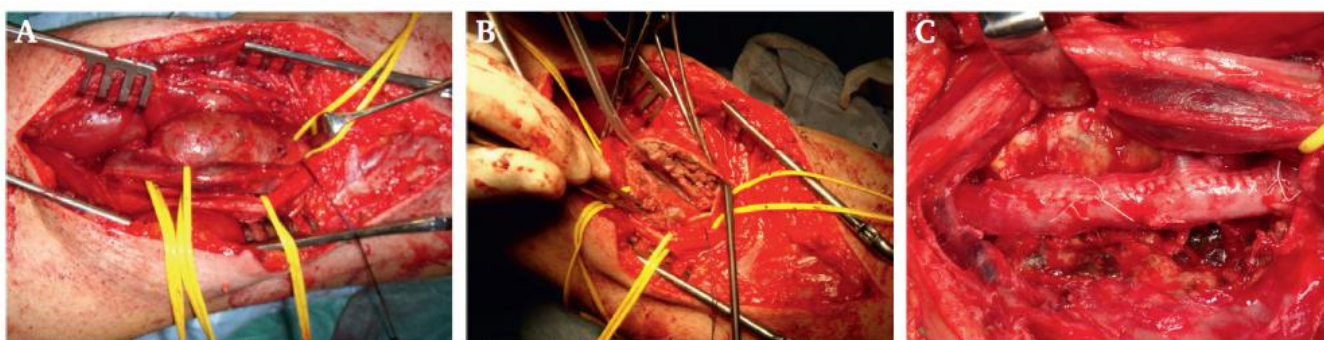


**Figura 3.** Técnica de embolectomía<sup>19</sup>.

### 1.5.2. Bypass

Se suele indicar en trombosis arteriales y desde el punto de vista técnico es similar a la que se utiliza en pacientes con aterosclerosis crónica. Puede realizarse con material autólogo (vena) o sintético. No hay ensayos clínicos comparativos entre bypass protésico y venoso en la IAE, pero los estudios retrospectivos<sup>13,37,38</sup> recomiendan los venosos en el territorio infrainguinal (bypass femoro-poplíteo o distal) y los protésicos para las trombosis arteriales agudas supra-femorales (injerto bifurcado, bypass femoro-femoral, bypass axilo-femoral). Una de las principales dificultades del bypass en la trombosis arterial aguda es la identificación del vaso distal permeable cuando la arteriografía es “blanca”, lo cual obliga a la exploración quirúrgica de arteria poplíteo y troncos distales hasta encontrar un vaso permeable.

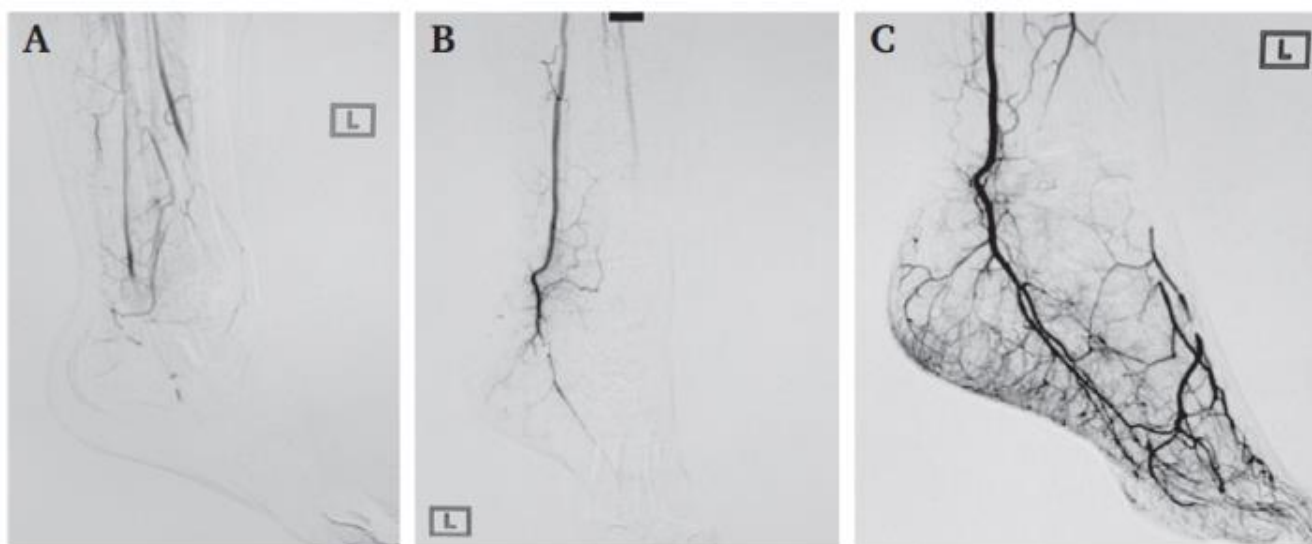
Es de especial interés el manejo del aneurisma poplíteo, en sus variantes de trombosis in-situ o embolización distal. Se recomienda su reparación con bypass de vena autóloga (Figura 4). Se puede asociar trombolisis dirigida por catéter o intraoperatoria de las arterias distales para mejorar el *run-off* del bypass<sup>13</sup>.



**Figura 4.** Aneurisma poplíteo trombosado, arteriotomizado y reconstruido con bypass venoso<sup>13</sup>.

### 1.5.3. Trombolisis

La trombolisis intraarterial locoregional consiste en la lisis de la trombosis que ha ocasionado la IAE y puede estar indicada en las trombosis arteriales agudas (Figura 5). Para ello, es necesario realizar una punción arterial, cateterización de la obstrucción a tratar, perfusión de urokinasa (UK) o alteplasa (rTPA) durante 1-3 días, y posterior tratamiento (endovascular habitualmente) de la lesión arterial de base que desencadenó la trombosis arterial. Se puede aplicar en arteria nativa, bypass, stents o en embolias de aneurismas poplíteos, si bien su indicación principal es en la oclusión de los injertos protésicos femoro-poplíteos<sup>39</sup>. Es una técnica relativamente reciente pero con una base científica robusta y resultados bibliográficos optimistas<sup>40</sup>. De forma global, se han documentado tasas de éxito técnico de hasta el 82% en bypass protésico y del 61% en venoso<sup>13,26,41,42</sup>. No obstante, su mayor complicación, nada despreciable, es la hemorragia mayor, con tasas alrededor del 12.5%<sup>43,44</sup>.



**Figura 5.** Arteriografía antes (A), en el primer control (B) y en el segundo control (C) tras tratamiento con trombolisis<sup>13</sup>.

Varios ensayos clínicos multicéntricos han comparado el tratamiento fibrinolítico frente a la cirugía abierta (bypass) en la trombosis arterial aguda para dilucidar cuál de ellas comporta un mejor pronóstico, en términos de supervivencia y salvamento de extremidad. La heterogeneidad clínica de los pacientes analizados, la metodología y las diferentes técnicas o dosis terapéuticas utilizadas, sin embargo, limitan una comparación detallada de dichos estudios.

*Nilsson et al*<sup>45</sup> fue de los primeros en estudiar los resultados de la trombolisis con rTPA, comparándola con la trombectomía en 20 pacientes con IAE. Determinó que esta técnica es segura y sin complicaciones (0 eventos a 30 días), pudiendo ser un complemento importante de la clásica cirugía. *Ouriel et al*<sup>42</sup> analizaron 114 pacientes con isquemia aguda por embolia o TAA aleatorizados a tratamiento con trombolisis (UK) o cirugía. A pesar de presentar 11% de sangrados (de los cuales 1 paciente falleció por hemorragia cerebral) la trombolisis obtuvo un 70% de éxito técnico inmediato y una alta supervivencia libre de amputación al año (75% respecto al 52% del grupo de bypass, ésta última relacionada principalmente con complicaciones cardiopulmonares perioperatorias). En el estudio TOPAS<sup>26</sup>, multicéntrico con 544 pacientes, no hubieron diferencias significativas en las tasas de mortalidad y amputación entre los grupos de cirugía abierta o trombolisis, presentando ésta última más hemorragias (12,5% vs 5,5%). Los investigadores del grupo STILE<sup>41</sup>, quienes incluyeron de forma conjunta la IAE con la isquemia crónica de menos de 6 meses de duración, determinaron una mejor supervivencia libre de amputación a los 6 meses en los pacientes tratados mediante trombolisis (84,7% vs 62,5% si cirugía), aunque tuvieron que parar el estudio debido a que los pacientes aleatorizados a esta técnica presentaron peores resultados a nivel de isquemia recurrente (54% vs 25,7%), hemorragia mayor (5,6% vs 0,7%) y otras complicaciones vasculares (9,7% vs 3,5%). *Grip et al*<sup>18</sup>, mediante un registro nacional



sueco de 6730 pacientes, objetivó en el grupo de trombolisis una mayor supervivencia al año (79,8% vs 71,4% si cirugía) independientemente de la causa de la isquemia. Por último, la revisión sistemática (Cochrane) de *Darwood et al*<sup>43</sup> detectó mayor incidencia de ictus, hemorragia mayor o embolización distal a los 30 días del tratamiento con trombolisis en IAE, a pesar de que ello no provocara diferencias en mortalidad o amputación a 1, 6 y 12 meses respecto a cirugía abierta.

Las guías clínicas actuales recomiendan considerar la trombolisis como alternativa a la cirugía abierta (en grado Rutherford IIa) o complementando otras técnicas endovasculares<sup>13</sup>. Una de las principales limitaciones de la fibrinólisis loco-regional es el tiempo que requiere para conseguir su efecto, no pudiendo realizarse en pacientes que presentan un déficit neurológico relevante al ingreso<sup>46</sup>.

#### **1.5.4. Trombectomía mecánica percutánea**

Existen nuevos instrumentos que, a diferencia de la trombolisis farmacológica, basan su efectividad de trombectomía en su efecto mecánico añadido al farmacológico. Su principal atractivo es la repermeabilización inmediata de la luz arterial. Existen varias opciones mecánicas: hidrodinámicos (*Angiojet*, inyección pulsátil), rotacionales (*Rotarex* o *Arrow-Treterotola*) o de aspiración (*X-Press-Way*). No obstante, presentan dos complicaciones principales: la hemólisis (que puede provocar bradiarritmias e insuficiencia renal con hemoglobinuria) y la embolización distal (al atravesar el trombo arterial)<sup>47</sup>. Su utilización suele reservarse a las oclusiones de técnicas de revascularización previas y no a la isquemia aguda de arteria nativa.

## 1.6. PRONÓSTICO

### 1.6.1. Salvamento de la extremidad y supervivencia inmediatas

Los resultados inmediatos del tratamiento de la IAE son dispares, explicables por la heterogeneidad de los criterios de inclusión y exclusión, ya sea por la etiología del evento o su gravedad, o por el abanico de tratamientos ofrecidos. A pesar de ello, la mayoría de publicaciones coinciden en describir una importante morbi-mortalidad, reportando tasas de mortalidad y amputación a 30 días de hasta el 45% y 15%, respectivamente<sup>48</sup> (Tabla 4).

Gracias a los ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron la efectividad de la trombolisis, entre otros, se registraron con la mayor evidencia científica los resultados inmediatos de los pacientes con IAE, demostrando su pobre pronóstico. Entre éstos se encuentra el estudio de *Ouriel et al*<sup>42</sup>, que analizó 114 episodios de IAE (24 embolias y 90 trombosis agudas), de los cuales el 55% fueron causados por oclusión de un bypass realizado previamente. Además de comparar la efectividad ya comentada de la trombolisis y la cirugía abierta, obtuvieron a nivel global una mortalidad intrahospitalaria nada despreciable del 14,9% en toda su muestra. A pesar de que no fueron significativas, hallaron diferencias en la mortalidad según la etiología (12,4% en embolias vs 15,6% en trombosis agudas).

Unos años más tarde, en 1998, el mismo Dr. Ouriel analizó la IAE en el estudio TOPAS (*Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery*), un ensayo clínico aleatorizado de 544 pacientes de 113 hospitales de Estados Unidos, Canadá y Europa<sup>26</sup>. Estos eventos isquémicos fueron de causa mayoritariamente trombótica (86%) e implicaban arterias nativas o protésicas a prácticamente partes iguales (45% vs 55%). Sus resultados no

difirieron mucho de los del estudio previo, observando en la muestra una supervivencia libre de amputación al mes del 85%.

El registro nacional sueco de *Grip et al*<sup>18</sup> cuenta con una población de 6730 pacientes con IAE por oclusión de arteria nativa o protésica por debajo del ligamento inguinal (excluyeron causas centrales). La etiología del evento se dividió en embolia (52,8%), trombosis aguda (43,3%) y aneurisma poplíteo complicado (3,9%). Obtuvieron una tasa de supervivencia libre de amputación al mes del 84,8%, la cual fue independiente de la causa del evento isquémico.

Estudios focalizados en aneurismas poplíteos complicados, como el de *Kropman et al*<sup>23</sup>, reportan tasas de amputación mayor a 30 días de hasta un 14,1% (el 20% de las mismas fue una indicación directa por la irreversibilidad evidente de la isquemia); o el de *Jungi et al*<sup>24</sup>, quienes obtuvieron una nada despreciable tasa de mortalidad a 30 días del 18% y de amputación mayor a 90 días del 15%.

El grupo británico de *Earnshaw et al*, muy dedicado al estudio de la IAE e implicado en multitud de trabajos y guías, realizó en 1990 un análisis prospectivo de 119 pacientes (84% trombosis agudas y 16% embolias)<sup>49</sup>. Prácticamente todos los casos eran sobre arteria nativa excepto un 8% de bypass trombosados y el tratamiento ofrecido fue en la mayor parte trombolisis. A pesar de obtener un excelente éxito técnico (87%), las tasas a 30 días de supervivencia (75%) y salvamento de extremidad (81%) fueron preocupantes. Un segundo estudio en 2004, retrospectivo pero con un gran alcance incluyendo 1133 pacientes de hasta 14 hospitales del Reino Unido<sup>50</sup>, todos ellos tratados con trombolisis, obtuvo unas tasas idénticas del 12,4% para mortalidad y amputación, y una supervivencia libre de amputación del 75,2%, todo ello a los 30 días.

Existen varios registros nacionales de gran interés con muestras extensas de pacientes con IAE<sup>51</sup>. Uno de ellos fue el registro prospectivo estadounidense de 45 hospitales<sup>46</sup> y 1480 pacientes con IAE Rutherford IIA-B (excluyendo las isquemias irreversibles), quienes determinaron unas tasas de mortalidad y amputación a 30 días del 7,6% y 8,1%, respectivamente. Por último, un registro realizado en 2021 en Japón<sup>52</sup> comparó 2398 pacientes con IAE y otros 74171 con arteriopatía periférica crónica sintomática, todos ellos tratados de forma endovascular. Obtuvieron mayores complicaciones intrahospitalarias en los pacientes con IAE (6,1% respecto un 2% en los crónicos), las cuales incluían como más importantes la ruptura arterial y hemorragia grave (1,4%) o el fallecimiento del paciente (2,3%).

Por otro lado, existen múltiples trabajos retrospectivos con  $n > 100$  pacientes, que reportan unos resultados que siguen la línea de aquellos con mayor evidencia científica, atribuyendo a la IAE un pronóstico inmediato aciago<sup>24,53-57</sup>. Estos trabajos, a pesar de tener unos criterios de inclusión muy variados (reversibilidad de la isquemia, etiología, etc.) coinciden con las tasas ya mencionadas de mortalidad y amputación a corto plazo alrededor del 5-15%.

**Tabla 4.** Resumen de los principales estudios sobre IAE y pronóstico a corto plazo.

Estudio	Tipo de estudio	Tipo de isquemia	Nº de casos	Intervención	Resultados principales
Ouriel <sup>42</sup>	Ensayo clínico	Arteria nativa y bypass/stent	114	Fibrinólisis o cirugía	14,9% de mortalidad intrahospitalaria
Ouriel <sup>26</sup>	Ensayo clínico	Arteria nativa y bypass/stent	544	Fibrinólisis o cirugía	8,8% de mortalidad intrahospitalaria si trombolisis vs 5,9% si cirugía
STILE trial <sup>41</sup>	Ensayo clínico	Trombosis arterial <6 meses	393	Fibrinólisis o cirugía	4,3% de mortalidad y 5,6% de amputación a 30 días
Grip <sup>18</sup>	Registro nacional	Arteria nativa y bypass/stent	6730	Fibrinólisis o cirugía	8,9% de mortalidad y 7,6% de amputación a 30 días
Earnshaw <sup>49</sup>	Prospectivo	Arteria nativa y bypass/stent	119	Fibrinólisis o cirugía	25% de mortalidad y 19% de amputación a 30 días
Earnshaw <sup>50</sup>	Registro multicéntrico	Arteria nativa y bypass/stent	1133	Fibrinólisis	12,4% de mortalidad y 12,4% de amputación a 30 días
Heilmann <sup>48</sup>	Ensayo clínico	Arteria nativa	174	Cirugía	82% de supervivencia libre de amputación a 4 semanas
Kropman <sup>23</sup>	Revisión sistemática	Aneurisma poplíteo	895	Cirugía ± fibrinólisis	3,2% de mortalidad y 14,1% de amputación a 30 días
Davis <sup>46</sup>	Registro nacional	Rutherford IIA-B	1480	Fibrinólisis o cirugía	7,6% de mortalidad y 8,1% de amputación a 30 días
Tsujimura <sup>52</sup>	Registro nacional	Aguda vs crónica	2398	Endovascular	2,3% de mortalidad intrahospitalaria

Estos resultados de pronóstico a corto plazo deben ser analizados con precaución, sobre todo a la hora de realizar comparaciones entre ellos, debido a posibles sesgos de selección. No obstante, es evidente la grave repercusión que se le atribuye de forma intrínseca a la IAE a nivel de la viabilidad de la extremidad o de la vida del paciente.

A pesar de que tradicionalmente se ha ofrecido uno u otro tratamiento independientemente (o con menor influencia) del pronóstico del paciente, hoy en día se hace necesario el estudio del mismo para indicar con mayor precisión la necesidad de las opciones terapéuticas que se pueden ofrecer, y así también intentar evitar la futilidad de las mismas.

Si bien son escasos los estudios dedicados a factores pronóstico en IAE, se han asociado a peores tasas de amputación la diabetes, la trombosis arterial aguda o la afectación neurológica irreversible de la extremidad isquémica<sup>54,58,59</sup>. Asimismo, los factores asociados a una peor supervivencia incluían la edad, el género femenino o la misma irreversibilidad del miembro afecto<sup>26,54,55,60</sup>.

En el análisis prospectivo de *Earnshaw et al*<sup>49</sup>, se vieron asociados a un peor salvamento de extremidad el déficit neurosensorial (30% vs 72% en los que no lo tenían) y la ausencia de señal doppler en las arterias distales (37% vs 78% en los que sí tenían señal); no obstante, el pronóstico fue independiente del sitio de oclusión o la etiología del evento. El registro finlandés<sup>51</sup> estratificó el pronóstico por etiología y tratamiento, determinando diferencias en la supervivencia a favor de los casos embólicos (89% vs 84% de las trombosis) o peor tasa de amputación en las trombosis agudas reintervenidas (26% vs 10% de las embolias). Asimismo, los factores de riesgo asociados con una peor mortalidad fueron la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal, la enfermedad cerebrovascular y las trombosis arteriales agudas, mientras que aquéllos que implicaron una peor tasa de amputación fueron la trombosis aguda, la diabetes mellitus, la enfermedad cerebrovascular y la edad.

Otros estudios vieron asociada a mortalidad o amputación precoz la edad >80 años, la oclusión arterial proximal (aórtica o ilíaca)<sup>48,61</sup>, el género femenino y la raza<sup>62</sup> o el retraso en el tratamiento > 6 horas y la necesidad de reintervención<sup>63,64</sup>; y mayores complicaciones intrahospitalarias si los pacientes eran sedentarios, con cardiopatía isquémica o con oclusiones arteriales suprapoplíteas<sup>52</sup>. Se resumen los factores pronósticos de la IAE en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Resumen de los principales estudios sobre IAE y factores pronóstico.

Estudio	Tipo de estudio	Nº de casos	Factores con peor tasa de supervivencia	Factores con peor tasa de amputación
Fonseca <sup>62</sup>	Ecológico	195567	Mujer, raza caucásica, edad >50	Raza negra e hispana
Ouriel <sup>26</sup>	Ensayo clínico	544	Raza no caucásica, edad, enfermedad cerebrovascular, neoplasia, insuficiencia cardíaca, bajo peso corporal	
Kuukasjarvi <sup>51</sup>	Registro nacional	509	Cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, trombosis arterial aguda, enfermedad pulmonar	Trombosis arterial aguda, diabetes, enfermedad cardiovascular, edad, necesidad de re-intervención
Dag <sup>63</sup>	Retrospectivo	901		Retraso en el tratamiento > 6 horas, necesidad de re-embolotomía
Earnshaw <sup>49</sup>	Prospectivo	119		Déficit neurosensorial, señal doppler ausente
Earnshaw <sup>50</sup>	Registro multicéntrico	1133	Mujer, edad, oclusión de arteria nativa, embolia, cardiopatía isquémica	Hombres jóvenes, gravedad de la isquemia, oclusión de bypass, trombosis arterial aguda
Heilmann <sup>48</sup>	Ensayo clínico	174	Edad > 80 años, oclusión arterial aortoiliaca*	

*\*factores relacionados con supervivencia libre de amputación*

Por otro lado, son pocos los biomarcadores aprobados y aplicados de forma global en el algoritmo de valoración de estos pacientes. Los más conocidos hasta la fecha son la mioglobina y la creatinina quinasa (CK), asociados directamente con más reintervenciones y amputaciones<sup>65</sup>, así como insuficiencia renal por rhabdmiolisis en el contexto de isquemia y daño por reperfusión<sup>66-68</sup>. Además de los factores pronósticos ya mencionados, se ha determinado una peor tasa de amputación en los pacientes con CK altas (56,2% vs 4,6% si CK normales) y neutrofilia al ingreso<sup>69</sup>.

En la IAE, mediante multitud de mecanismos fisiopatológicos soportados por diferentes teorías, el perjuicio muscular isquémico provoca una cascada de procesos que

desembocan en una importante lesión celular y sus consecuentes desequilibrios de proteínas e iones a nivel de la circulación sistémica<sup>66</sup>. De la misma forma, el efecto rebote de la revascularización desencadena la producción de radicales libres y citoquinas inflamatorias. En el contexto de esta inflamación sistémica, ha aparecido recientemente como marcador asequible y barato el cociente neutrófilo-linfocito (NLR por sus siglas en inglés), el cual se ha visto relacionado con un pobre pronóstico, además de otras patologías como el cáncer, en enfermedades cardiovasculares y en particular en la arteriopatía periférica crónica y la isquemia aguda<sup>66,70</sup>.

### **1.6.2. Salvamento de extremidad y supervivencia tardías**

Como ocurría con los estudios a corto plazo, la heterogeneidad de los eventos isquémicos incluidos en las investigaciones es evidente. No obstante, todos ellos confirman de forma clara que la IAE es una patología grave, con muy mal pronóstico a largo plazo tanto por lo que se refiere a mortalidad como a la tasa de amputación mayor.

Algunos de los ensayos clínicos de trombolisis, igual que en los *outcomes* precoces, muestran unas tasas de mortalidad y amputación mejorables, llegando a supervivencias a los 6 meses del 76,8%<sup>41</sup> o del 70-75% al año<sup>42</sup>. No obstante, algunos de estos estudios sorprenden con tasas del 0% de amputación al año en los casos de IAE por embolia<sup>42,71</sup>.

Otros estudios como el registro nacional sueco<sup>18</sup> o el análisis prospectivo de *Grip et al*<sup>56</sup> registran unas tasas de mortalidad y amputación al año del 15-25% y 14-18%, respectivamente. Algunos trabajos de largo seguimiento ofrecen datos a 5 años, los cuales muestran la fatalidad de la IAE: tasas de mortalidad del 54-59% y de amputación del 26-28%<sup>55,56,72</sup>. El registro finlandés de 1994<sup>51</sup>, constituido por un 63% de embolias y un 37%



de trombosis agudas sobre arteria nativa o bypass venoso, constató en todo su seguimiento una mortalidad del 13% y una tasa de amputación del 16%, incrementándose ésta última cuando una trombosis aguda se trataba con trombectomía en lugar de bypass.

La IAE ha sido estudiada también en cohortes de pacientes con cáncer, lo cual puede condicionar gravemente su pronóstico. Una revisión sistemática del 2021 que incluyó 2899 pacientes con IAE y neoplasia determinó una mortalidad al año del 52,3%<sup>73</sup>. Debido a esta nefasta combinación, el estudio concluye proponiendo que se estudie activamente en este tipo de pacientes la presencia de un proceso maligno que esté en relación con la IAE.

*De Donato et al*<sup>60</sup> analizó una serie de pacientes con IAE de arteria nativa tratada mediante embolectomía o tratamiento endovascular. Las tasas de mortalidad a 1 y 5 años fueron del 4.5% y 3.8%, y de 19.1% y 16%, respectivamente. *Ouriel et al*<sup>42</sup> incluyó pacientes intervenidos mediante cirugía abierta y trombosis. La mortalidad al año en el primer grupo fue del 42%, frente al 16% en el segundo. Es frecuente encontrar estudios que excluyen aquellos pacientes con una isquemia más grave (Rutherford III), lo cual condiciona los resultados finales<sup>55,58</sup>. Aun así, el pronóstico sigue siendo muy negativo, llegando a tasas de amputación mayor al año del 13-31.5% y de mortalidad a 2-3 años del 15-40%.

Por otro lado, para completar el algoritmo preoperatorio y decidir qué tratamiento ofrecer a estos pacientes, muchos estudios han analizado factores pronósticos que puedan ayudar en la toma de decisiones. Si bien ya hemos visto varios de ellos implicando un peor *outcome* precoz, algunos de ellos y otros nuevos también condicionan un peor pronóstico tardío en los pacientes con IAE.

Las variables preoperatorias que se han asociado con una menor supervivencia a largo plazo incluyen la edad, la nefropatía terminal, el cáncer, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>55</sup>, la cardiopatía isquémica<sup>74</sup>, el género femenino, la gravedad de la isquemia y la oclusión de arteria nativa en comparación con una técnica de revascularización previa<sup>54</sup>. No obstante, se han relacionado con mayores tasas de amputación la gravedad de la isquemia (sobre todo si eran clase Rutherford III) y la oclusión de un bypass o stent previos<sup>54,56</sup>.



## **2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



A lo largo de las últimas tres décadas no ha habido apenas cambios en el manejo diagnóstico y terapéutico de la IAE. La última gran aportación al tratamiento de este trastorno fue el desarrollo del tratamiento fibrinolítico locorreional hacia los ochenta. Después de varios ensayos clínicos y estudios post-hoc, se establecieron unas recomendaciones clínicas que han permanecido con escasas variaciones hasta la actualidad. El pronóstico de los pacientes con IAE siempre fue sombrío, con tasas de amputación y muerte del 12-50% y 20-40%, respectivamente<sup>11,57,60</sup>.

Esta escasez de novedades diagnóstico-terapéuticas explica probablemente el número reducido de aportaciones científicas sobre IAE que se observan en la literatura científica de los últimos años. En una simple búsqueda bibliográfica en Medline sobre IAE se obtienen 11, 28 y 65 artículos en 2000, 2010 y 2019, respectivamente. Estas cifras son muy reducidas si se comparan con otras patologías vasculares periféricas igual o menos frecuentes en la práctica diaria, como son la disección aórtica o el aneurisma de aorta abdominal, con un número de artículos en las fechas indicadas de 126, 317 y 643, y de 177, 359 y 489, respectivamente. Tal es esta “escasez” bibliográfica que la última guía de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculal sobre IAE reconoce basarse mayormente en datos epidemiológicos y de pronóstico de estudios publicados hace más de 10 años<sup>13,75-80</sup>.

Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas el perfil clínico y de factores de riesgo del paciente afecto de IAE podría haber cambiado. Clásicamente, las dos grandes etiologías eran representadas por dos grupos de pacientes muy diferentes. Aquéllos con embolia tenían frecuentemente una arritmia o valvulopatía reumática, gran parte de ellos sin otras patologías; mientras que los pacientes con trombosis arterial eran típicamente fumadores con claudicación intermitente previa. Durante los últimos años, no obstante, la anticoagulación sistemática de pacientes afectados de fibrilación auricular<sup>28,29</sup>, las

modificaciones de factores de riesgo o el tratamiento médico con antiagregantes y estatinas en pacientes con aterosclerosis sintomática<sup>72</sup>, pueden haber influido en la incidencia, presentación clínica y resultados del tratamiento de la IAE.

Sin ir más lejos, la clásica diferenciación clínica de estos dos tipos de pacientes puede no ser tan clara como antes. La edad a la que se presentan los episodios de IAE puede haber aumentado y es fácil que características que se consideraban dominantes en un tipo de paciente estén ahora más entremezcladas. De igual forma, aunque no haya habido cambios en los tipos de tratamiento, los resultados y el pronóstico de estos pacientes podría haber cambiado también como consecuencia de variaciones en el perfil clínico o, simplemente, por la inevitable mejora de las prestaciones sanitarias globales, efecto que se observa frecuentemente en estudios que cubren varias décadas. Desgraciadamente, desconocemos estos resultados en la actualidad.

Por otra parte, y a pesar de que tradicionalmente el tratamiento revascularizador de la IAE se ha planteado con bastante independencia del pronóstico del paciente, cada vez más los profesionales, y el sistema sanitario en general, son más sensibles a evitar encarnizamientos terapéuticos a menudo fútiles en pacientes con pronóstico muy limitado.

La experiencia observada hace décadas demuestra que el pronóstico en términos de amputación mayor y, sobre todo, supervivencia tras una IAE es lo suficientemente sombrío como para plantear si ante la concurrencia de varios factores pronóstico de mal resultado no podría ser más deseable una actitud menos intervencionista o incluso paliativa. Nuestro conocimiento sobre estos factores pronóstico, sin embargo, es también limitado. Ocasionalmente, se han considerado como predictores de amputación la diabetes, la trombosis arterial aguda o la afectación neurológica irreversible de la extremidad isquémica<sup>58,59</sup>, y de peor supervivencia la edad, el género femenino o la

irreversibilidad clínica del miembro afecto<sup>54,55,60</sup>. A estos factores cabe añadir la muy anecdótica descripción de algunos biomarcadores como la mioglobina o la creatinina quinasa<sup>65</sup>. No obstante, es necesario un mejor y más actualizado conocimiento de estos factores, incluyendo nuevos biomarcadores de fácil obtención, si queremos que estos factores puedan determinar actitudes prácticas sobre nuestros pacientes.

El cociente neutrófilo-linfocito ha sido recientemente relacionado con ciertas presentaciones clínicas de enfermedad cardiovascular<sup>81-83</sup>. Un NLR elevado ha sido asociado con peor pronóstico en pacientes con disección aórtica aguda, síndrome coronario agudo, valvulopatía cardíaca, insuficiencia cardíaca aguda e ictus<sup>84,85</sup>. En enfermos vasculares periféricos, el NLR también se ha relacionado con una mayor morbimortalidad tras endarterectomía carotídea, reparación de aneurisma de aorta abdominal y revascularización por isquemia crítica de extremidades<sup>85-87</sup>. De todas formas, el papel de este biomarcador en el pronóstico de la IAE ha sido apenas analizado, a pesar de la facilidad con la que puede obtenerse.

En definitiva, y para resumir la justificación de este estudio, ante la escasez de series clínicas publicadas sobre IAE durante las últimas décadas, fruto probablemente de la ausencia de novedades diagnóstico-terapéuticas en este trastorno, y el probable cambio del perfil clínico que ha experimentado el paciente que actualmente tratamos, esta tesis doctoral pretende analizar a partir de una serie contemporánea de casos 1) el perfil clínico actual del paciente con IAE, investigando si la clásica diferenciación entre embolia y trombosis arterial a partir de datos clínicos sigue siendo útil, 2) el pronóstico que se observa en la actualidad en estos pacientes y sus factores determinantes, y 3) la influencia que sobre éste puede ejercer un biomarcador de simple detección como el NLR.





### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



### **3.1. HIPÓTESIS**

**1.** Los avances terapéuticos en el tratamiento de los trastornos clínicos asociados a la isquemia aguda de extremidades podrían haber modificado el perfil actual de factores de riesgo y de patología asociada de estos pacientes.

**2.** Consecuencia de lo anterior, la clásica distinción clínica entre embolia y trombosis arterial ha cambiado en la actualidad.

**3.** Los avances terapéuticos indicados podrían haber contribuido a mejorar el pronóstico actual de supervivencia de los pacientes afectados de isquemia aguda de extremidades.

**4.** Un cociente neutrófilo-linfocito preoperatorio elevado es un factor de riesgo independiente para amputación mayor o muerte tras un episodio de isquemia aguda de extremidades

### 3.2. OBJETIVOS

1. Evaluar si las características actuales de la población que padece una isquemia aguda de extremidades secundaria a una oclusión de arteria nativa son diferentes a las descritas, hace ya más de cuatro décadas, en las principales series clínicas sobre este trastorno.

*Este objetivo se presenta en los artículos 1 y 2.*

2. Evaluar si las variables clínicas tradicionalmente utilizadas para diferenciar la embolia de la trombosis arterial aguda de extremidades inferiores siguen siendo efectivas en el diagnóstico diferencial actual.

*Este objetivo se presenta en el artículo 1.*

3. Describir el pronóstico de salvamento de extremidad y supervivencia del paciente afecto de isquemia aguda de extremidades en la actualidad, así como sus factores predictores.

*Este objetivo se presenta en el artículo 2.*

4. Analizar la asociación existente entre el cociente neutrófilo-linfocito preoperatorio y la mortalidad o amputación tras un episodio de isquemia aguda de extremidades

*Este objetivo se presenta en el artículo 3.*

## **4. METODOLOGÍA**



Las publicaciones que forman parte de este trabajo se realizaron bajo una misma metodología, que se presenta a continuación.

#### **4.1. Diseño**

Estudio transversal (artículo 1).

Estudio de cohorte retrospectiva (artículos 2 y 3).

#### **4.2. Pacientes**

Se incluyó una serie consecutiva de 265 pacientes atendidos por isquemia aguda de extremidades en el Departamento de Cirugía Vascular del Hospital del Mar (Barcelona, España) entre los años 2007 y 2019. El Hospital del Mar es el hospital de referencia de una población de 320.000 habitantes con atención vascular especializada las 24 horas del día. El artículo 1 analiza solamente los eventos isquémicos de las extremidades inferiores mientras que los otros dos incluyen también la isquemia de las extremidades superiores.

El diagnóstico de IAE fue establecido por un cirujano vascular acreditado. Se excluyeron aquellos afectos de IAE secundaria a traumatismo, disección aórtica u oclusión de técnica endovascular o quirúrgica previa. También se excluyeron los pacientes que presentaban síntomas de más de 2 semanas de duración. Los pacientes con IAE secundaria a trombotosis de aneurisma poplíteo se consideraron dentro del grupo de trombotosis arterial aguda.



### 4.3. Variables de interés

Para los objetivos número 1, 2 y 3 se analizaron características demográficas de los pacientes, así como información médica y analítica. Se incluyeron las variables de la Tabla 6. Se evaluó también el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la valoración por un cirujano vascular (<24 horas vs >24 horas), la repercusión neurológica de la extremidad (categorizada según la clasificación Rutherford), el origen del paciente (Urgencias o ingresado por otra razón simultánea a la IAE) y la localización de la isquemia (EESS o EEII).

**Tabla 6.** Variables a estudio.

Edad	Sexo
Diabetes mellitus	Dislipemia
Hipertensión arterial	Arritmia cardíaca
Hábito tabáquico	Antecedente oncológico
Insuficiencia cardíaca	Enfermedad cerebrovascular previa
Enfermedad arterial coronaria	Arteriopatía periférica crónica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	

Los valores de los parámetros bioquímicos que se recogieron fueron de la última analítica sanguínea extraída previa a la intervención. Se analizaron el hemograma, la función renal y las pruebas de coagulación. El NLR (calculado como el cociente entre el número de neutrófilos y linfocitos) fue registrado adicionalmente para completar el **objetivo número 4.**

#### 4.4. Tratamiento

El tratamiento efectuado siguió las siguientes pautas generales: si la sospecha era de embolia, independientemente de la gravedad de la sintomatología, se realizó tromboembolectomía quirúrgica; para cualquier sospecha de trombosis arterial aguda con síntomas leves y sin repercusión neurológica, se indicó anticoagulación en monoterapia; al resto de casos se indicó cirugía de revascularización. En los casos de isquemia irreversible con extremidad no viable se realizó amputación mayor directa. La fibrinólisis perioperatoria se indicó a discreción del equipo tratante como tratamiento complementario, al igual que las fasciotomías, cuando había presencia de síndrome compartimental o alta sospecha de aparecer dada la gravedad y duración de la isquemia aguda. El tratamiento fibrinolítico primario de la IAE se realizó infrecuentemente por limitaciones logísticas de sala angio-radiológica.

El diagnóstico etiológico final de embolia o trombosis arterial aguda fue establecido según el criterio del cirujano tratante en base a los datos clínicos y los hallazgos perioperatorios, incluyendo la imagen angiográfica si la hubiere. Tras la cirugía, los pacientes con embolia recibieron terapia anticoagulante mientras que a los tratados por trombosis arterial se les administró medicación antiagregante o anticoagulante.

#### 4.5. Eventos de interés

Para los **objetivos número 1 y 2** no existieron eventos de interés, puesto que se trata de análisis descriptivos de la cohorte de pacientes y comparaciones con la literatura previa.

Para los **objetivos número 3 y 4** los *endpoints* primarios fueron la amputación mayor y la mortalidad a corto (30 días o alta hospitalaria) y largo plazo.

El seguimiento se realizó revisando los cursos clínicos hospitalarios y de los centros de asistencia primaria, así como de la historia clínica compartida (HC3) del Departament de Salut. Se contactó telefónicamente con los pacientes o familiares cuando fue necesario.

#### **4.6. Análisis estadístico**

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y los datos categóricos como frecuencias y porcentajes. Las curvas de mortalidad y amputación fueron establecidas según el método Kaplan-Meier. Las comparaciones entre las variables categóricas se realizaron con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según corresponda y las variables continuas se compararon con la prueba de la U de Mann Whitney.

Para investigar la asociación de las variables preoperatorias con las causas de IAE (embolia vs trombosis arterial) o su impacto en el criterio de valoración compuesto de amputación mayor y/o muerte se realizaron análisis de regresión logística bivariada. Paralelamente, se analizó la asociación entre NLR y salvamento de extremidad o supervivencia mediante regresión de Cox y un modelo aditivo generalizado de suavizado con *P-spline*.

Para controlar los potenciales factores de confusión, todas aquellas variables asociadas de forma significativa en el análisis bivariado con los *endpoint*, NLR o las causas de IAE estudiadas se incluyeron en su correspondiente análisis multivariado. Aquellas variables estadísticamente no significativas que no modificaban el coeficiente  $\beta$  fueron rechazadas con el objetivo de incrementar el poder estadístico del modelo final. Todos los test estadísticos se basaban en hipótesis de prueba de dos colas, considerando

una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa. Finalmente, la capacidad discriminativa del modelo se valoró mediante el área bajo la curva ROC y la bondad de ajuste con la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Los análisis estadísticos de regresión fueron realizados con el software estadístico SPSS (versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) y las funciones *spline*, con la versión 3.4.2. de R (*spline function, R Survival Package*).



## **5. RESULTADOS**



## 5.1. Artículo 1 – Objetivos 1 y 2

*Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu. Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series. Ann Vasc Surg 2022; 79: 174-81.*

*IF: 1.466*

### 5.1.1. Resumen del artículo

**Introducción:** La IAE es una alteración que amenaza la extremidad y la vida del paciente, cuyo tratamiento depende en gran parte de la causa subyacente. La distinción clásica de sus dos principales causas puede haberse visto modificada con el paso de los años debido a los cambios en la epidemiología de este síndrome. El objetivo de este estudio fue determinar el patrón clínico asociado a las principales etiologías de la IAE en una serie contemporánea de casos.

**Métodos:** Revisamos de forma retrospectiva todos los casos consecutivos de IAE de extremidades inferiores admitidos en un hospital terciario entre 2007 y 2019. Se excluyeron las IAE secundarias a otras causas que no fueran embolia o trombosis arterial aguda (TAA). Se analizó la asociación entre las variables clínicas y la causa de IAE mediante regresión logística múltiple, mientras que el poder discriminativo del modelo clínico resultante se obtuvo a partir del área bajo la curva ROC.

**Resultados:** El grupo de estudio incluyó 243 pacientes (edad media 77.2 años; 52.7% hombres), de los cuales 140 (57.6%) sufrieron una IAE por embolia arterial y 103 (42.4%) por una TAA. De estas últimas, 78 (75.7%) fueron relacionadas con



aterosclerosis y 25 (24.3%) con un aneurisma poplíteo complicado. Los factores de riesgo asociados con embolia fueron la fibrilación auricular (OR 10.26; 95% CI 5.1-20.67) o el género femenino (OR 5.44; 95% CI 2.76-10.71), pero no la gravedad del episodio o la presencia de pulsos contralaterales. Los factores relacionados con TAA fueron la arteriopatía periférica sintomática previa (OR 2.68; 95% CI 1.35-5.35) y acudir a Urgencias > 24 horas tras el inicio de los síntomas (OR 2.57; 95% CI 1.32-5), pero no una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular. Entre los pacientes con TAA, la claudicación intermitente previa (OR 8.34; 95% CI 2.42-28.72) y acudir a Urgencias > 24 horas tras el inicio de los síntomas (OR 4.78; 95% CI 1.48-15.43) fueron más frecuentes en aquéllos relacionados con causa aterosclerótica; mientras que un mayor nivel de hemoglobina (OR 1.60; 95% CI 1.21-2.11) y, de forma no significativa, una historia tabáquica (OR 2.95; 95% CI 0.84-10.36) se relacionaron con las TAA debidas a aneurisma poplíteo. El poder discriminativo de los dos modelos predictivos resultantes para diferenciar embolia de TAA y los dos tipos de TAA (aterosclerosa vs aneurisma poplíteo) fue excelente (0.86 y 0.85, respectivamente).

**Conclusiones:** Ciertas variables clínicas parecen haber perdido su utilidad en la distinción entre embolia y TAA, mientras que otras podrían ayudar en el diagnóstico diferencial actual entre TAA aterosclerosa y por aneurisma poplíteo. Los cirujanos deben ser conscientes de posibles cambios en la presentación de la IAE ya que se debe actuar rápido y los datos clínicos siguen siendo esenciales en el manejo de estos pacientes.

## **5.1.2. Resumen global de los resultados**

### **5.1.2.1. Población de estudio**

Se atendieron 247 pacientes con IAE, de los cuales se excluyeron 4 por etiología desconocida, quedando para análisis 243 casos (edad media 77.2 años; 52.7% hombres). De éstos, a 140 (57.6%) se les atribuyó una causa embólica y a 103 (42.4%), una TAA. De éstos últimos, 25 (24.3%) fueron causados por la trombosis de un aneurisma poplíteo, y los restantes 78 (76.7%) por TAA de causa aterosclerosa.

Las tasas de salvamento de extremidad y supervivencia a corto plazo (ingresados o a 30 días) fueron del 94.7% y 83.1%, respectivamente.

### **5.1.2.2. Variables clínicas de los pacientes con IAE**

Los pacientes con embolia tendían a ser mayores, con mayor frecuencia mujeres y con antecedentes de fibrilación auricular o ictus. Los pacientes con TAA tenían mayor prevalencia de tabaquismo y claudicación intermitente; consultaron con mayor retraso (> 24 horas) tras el inicio de los síntomas y no presentaron mayor prevalencia de diabetes, hipertensión, dislipemia o ausencia de pulsos distales contralaterales cuando se compararon con los pacientes con embolia. Los pacientes con aneurisma poplíteo trombosado se caracterizaban por ser hombres fumadores con pulsos contralaterales que acudían a Urgencias en < 24 horas del inicio de síntomas de IAE.

En el análisis multivariado, los pacientes con arteriopatía periférica sintomática previa (OR 2.68; p=0.005) y que acudieron a Urgencias > 24 horas tras el inicio de los síntomas (OR 2.57; p=0.005) solían presentar una TAA. Por el contrario, los casos de

embolia se relacionaban más con mujeres (OR 5.44;  $p>0.001$ ) y el antecedente de fibrilación auricular (OR 10.26;  $p<0.001$ ).

Paralelamente, derivado del análisis multivariado del grupo de TAA, los pacientes con IAE secundaria a un aneurisma poplíteo trombosado fueron característicamente hombres fumadores (OR 2.95;  $p=0.091$ ) con niveles más altos de hemoglobina (OR por cada mg/dl 1.60;  $p=0.001$ ), mientras que aquéllos con TAA de causa aterosclerosa presentaron una mayor prevalencia de claudicación intermitente (OR 8.34;  $p=0.001$ ) y solicitaron atención médica  $> 24$  horas tras el inicio de los síntomas isquémicos (OR 4.78;  $p=0.009$ ). El poder discriminativo de los dos modelos predictivos resultantes para diferenciar embolia de TAA y los dos tipos de TAA (aterosclerosa vs aneurisma poplíteo) fue excelente (0.86 y 0.85, respectivamente; Figura 1 en el artículo original).

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.



**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

**Artículo 1:**

**“Clinical clues for the current diagnosis of acute lower limb ischemia: a contemporary case series”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Albert Clará, Eduard Casajuana, Lidia Marcos, Lorena Romero, Alina Velescu.

*Annals of Vascular Surgery* 2022; 79: 174-81.

## 5.2. Artículo 2 – Objetivos 1 y 3

*Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará. Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series. World J Surg 2018; 42: 2674-81.*

*IF: 3.352*

### 5.2.1. Resumen del artículo

**Introducción:** El tratamiento de la isquemia aguda de extremidades (IAE) ha variado poco a lo largo de los últimos años. Sin embargo, el uso poblacional progresivo de anticoagulantes, agentes antiagregantes o estatinas podría haber modificado el perfil y el pronóstico de los pacientes afectados de IAE. El objetivo de este estudio fue evaluar los resultados actuales del manejo de la IAE secundaria a oclusión de arteria nativa.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 220 pacientes consecutivos (edad media 78 años, 49% hombres) entre los años 2007 y 2015. Las IAE secundarias a traumatismo u oclusión de técnicas previas como bypass o stent fueron excluidas. El análisis estadístico se realizó mediante regresión logística.

**Resultados:** Un total de 141 casos (64.1%) se atribuyó a embolia y 79 (35.9%) a trombosis arterial aguda. En 135 pacientes (61.4%) hubo afectación neuro-isquémica periférica, siendo grave en 42 (19.1%). El tratamiento de la IAE incluyó anticoagulación (n=27; 12.3%), fibrinólisis regional (n=2; 1%), embolectomía/trombectomía (n=129; 58.6%), angioplastia/stent (n=8; 3.6%), bypass (n=47; 21.3%) o amputación mayor directa (n=7, 3.2%). Las tasas de salvamento de extremidad y supervivencia a 30/90 días

fueron del 95%/95% y 82.3%/74.1%, respectivamente. Los factores de riesgo independientes para amputación mayor fueron la diabetes, afectación neuro-isquémica grave, trombosis arterial aguda y retraso en el tratamiento > 1 día tras la valoración vascular. Por otro lado, la edad, la arteriopatía periférica crónica, cualquier grado de afectación neuro-isquémica y el ingreso simultáneo a la IAE por otra razón se asociaron de forma independiente con la mortalidad.

**Conclusiones:** A pesar de obtener unas tasas de salvamento de extremidad excelentes, los pacientes afectados de IAE en la actualidad, comparados con estudios previos, son mayores que antes y con peores tasas de mortalidad. Los factores de riesgo no parecen ser modificables una vez la IAE tiene lugar, por lo que se deberían priorizar las estrategias de prevención para evitar este tipo de episodios.

## **5.2.2. Resumen global de los resultados**

### **5.2.2.1. Población de estudio**

La muestra incluía 220 pacientes de 78.1 años de edad media, de los cuales el 48.6% eran hombres. El 64.1% (n=141) de las IAE se atribuyó a origen embólico, mientras que el 35.9% restante (n=79) tuvo una trombosis arterial aguda. Los pacientes con embolia tendían a ser mayores y con mayor prevalencia de mujeres, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca; mientras que aquéllos con sospecha de trombosis arterial aguda presentaron mayores frecuencias de tabaquismo y arteriopatía periférica crónica. 151 pacientes (68.6%) fueron tratados el mismo día de la valoración vascular, 56 (25.5%) se intervinieron al siguiente día y los restantes 13 (5.9%), más de 1 día después. Las técnicas de revascularización se detallan en la Tabla 2 del artículo.

### **5.2.2.2. Salvamento de extremidad**

Un paciente (2.4%) con IAE de brazo y 10 con IAE de pierna (5.6%) requirieron una amputación mayor; en 7 de ellos se practicó de forma primaria dado que la extremidad no era viable en el momento de la primera valoración. Las tasas de salvamento de extremidad a 30 y 90 días, incluyendo aquéllos con amputación primaria, fueron del 95% en ambos periodos. Los pacientes con isquemia por trombosis arterial aguda, comparados con aquéllos con embolia, presentaron peores tasas de salvamento de extremidad (88.6% vs 98.6%;  $p=0.006$ ), pero no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la extremidad superior y la inferior (97.6% vs 94.4%;  $p=ns$ ).

Las variables asociadas a amputación mayor a 90 días en el análisis multivariado fueron la diabetes, la parálisis completa o la anestesia de la extremidad afectada, la IAE

secundaria a trombosis arterial aguda y el retraso en el tratamiento > 1 día tras la valoración.

### **5.2.2.3. Supervivencia**

Las tasas de supervivencia a 30 y 90 días fueron del 82.3% y 74.1%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas según la etiología ni la extremidad afecta. Las principales causas de muerte incluyeron enfermedades cardiológicas (12 casos; 21.1%), isquemia mesentérica (6 casos; 10.5%), problemas respiratorios (6 casos, 10.5%), fallo multiorgánico (5 casos, 8.8%) e ictus (4 casos, 7.0%).

En el análisis multivariado la edad, la arteriopatía periférica crónica, la afectación neuro-isquémica de cualquier grado o el hecho de estar ingresado por otra razón en el momento de la IAE se asociaron con mortalidad a 90 días de forma independiente.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.



**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

**Artículo 2:**

**“Acute limb ischemia secondary to native artery occlusion: results of a contemporary case series”**

Autores: Núria Seguí, Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Eduardo Mateos, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*World Journal of Surgery* 2018; 42: 2674-81.

### 5.3. Artículo 3 – Objetivo 4

*Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Andrés Galarza, Laura Calsina, Roberto Elosúa, Albert Clará. The neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic biomarker of mortality among patients with acute limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg 2020; 59: 1036-7.*

*IF: 5.328*

#### 5.3.1. Resumen del artículo

**Introducción:** El coeficiente neutrófilo-linfocito (NLR por sus siglas en inglés) se ha relacionado recientemente con el pronóstico de los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares. Esta asociación se ha analizado escasamente en pacientes con IAE. El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el NLR preoperatorio y el pronóstico de los pacientes con IAE.

**Métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo de 265 pacientes admitidos en Urgencias por IAE entre 2007 y 2017. La relación entre NLR y salvamento de extremidad y supervivencia se analizó mediante *penalized spline smoothing* y regresión de Cox.

**Resultados:** Los episodios de IAE fueron causados por embolia en 172 casos (64.9%) y trombosis arterial aguda en 93 (35.1%). El NLR medio fue de 6.9. Las tasas de salvamento de extremidad y supervivencia a 30 días, 1 y 3 años fueron del 94.4%, 92.6% y 92.6%, y del 84.5%, 66.1% y 52.1%, respectivamente. El NLR se asoció de forma independiente y lineal con la mortalidad (HR por unidad de NLR=1.025; p=0.032) tras ajuste por factores confusores.



**Conclusiones:** En aquellos pacientes afectos de IAE, el NLR se asocia a una peor supervivencia. Sería interesante, por lo tanto, considerarlo de forma rutinaria como un biomarcador pronóstico de fácil y económica disponibilidad.

## 5.3.2. Resumen global de los resultados

### 5.3.2.1. Población de estudio

De los 265 pacientes incluidos (edad media 78 años; 49% hombres, 2.8 años de seguimiento medio), 172 casos (64.9%) fueron causados por una embolia y 93 (35.1%), por una trombosis arterial aguda. El NLR medio fue de 6.9, sin mostrar diferencias significativas según la etiología de la IAE.

### 5.3.2.2. Salvamento de extremidad

De toda la muestra, 17 pacientes requirieron una amputación mayor; 8 de los cuales fueron primarias. Las tasas de salvamento de extremidad a 30 días, 1 y 3 años fueron del 94.4%, 92.6% y 92.6%, respectivamente. No se halló asociación significativa entre NLR y amputación.

### 5.3.2.3. Supervivencia

Durante el seguimiento murieron 153 pacientes, resultando en tasas de supervivencia a 30 días, 1 y 3 años del 84.5%, 66.1% y 52.1%, respectivamente.

La relación entre NLR y supervivencia en el *penalized spline smoothing* fue lineal (Figura 1 artículo original), por lo que no se consideró necesario categorizar la variable. Tras ajuste por edad, diabetes, fibrilación auricular, ictus, niveles de hemoglobina, afectación neuro-isquémica y la hospitalización simultánea por otra razón, todos ellos factores confusores, el NLR fue un factor de riesgo independiente de supervivencia (HR por cada unidad de NLR = 1.025; 95% CI 1.002-1.048).



**Artículo 3:**

**“The neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic biomarker of mortality among patients with acute limb ischaemia”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Andrés Galarza, Laura Calsina, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2020; 59: 1036-7.

**Artículo 3:**

**“The neutrophil to lymphocyte ratio is a prognostic biomarker of mortality among patients with acute limb ischaemia”**

Autores: Carlos Ruiz-Carmona, Alina Velescu, Andrés Galarza, Laura Calsina, Roberto Elosúa, Albert Clará.

*European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2020; 59: 1036-7.

## **6. DISCUSIÓN**



**6.1. Evaluar si las características actuales de la población que padece una isquemia aguda de extremidades secundaria a una oclusión de arteria nativa son diferentes a las descritas, hace ya más de cuatro décadas, en las principales series clínicas sobre este trastorno. Evaluar si las variables clínicas tradicionalmente utilizadas para diferenciar la embolia de la trombosis arterial aguda de extremidades inferiores siguen siendo efectivas en el diagnóstico diferencial actual**  
*(Objetivos 1 y 2)*

La IAE es una emergencia quirúrgica que conlleva una toma de decisiones rápida con el objetivo de reducir las tasas de pérdida de extremidad y de mortalidad del paciente. Su diagnóstico, básico y primordial en el manejo de estos pacientes, se basa en la historia clínica y la exploración física en la mayoría de casos. Las exploraciones complementarias, a veces necesarias, pueden resultar prohibitivas para el pronóstico del paciente. La identificación de la causa de la isquemia es crucial para la planificación del tratamiento.

Nuestra muestra de pacientes incluyó, a diferencia de otros estudios, todo el abanico de grados de isquemia sobre arteria nativa, tanto por embolia como por trombosis arterial aguda. Al comparar las variables preoperatorias del conjunto de estos pacientes con las reportadas en la literatura no se observaron grandes diferencias, a excepción de la edad. Fue sorprendente la avanzada edad de nuestra muestra respecto a la de otros estudios previos (78,1 años frente a 63,7-72,9 años)<sup>42,58,60</sup>, lo cual podría ser debido a la progresiva implementación de las medidas preventivas cardiovasculares en la población general durante las últimas décadas.

La embolia fue la causa más frecuente de IAE hace ya más de 50 años, en relación con la valvulopatía reumática. Desde entonces y durante generaciones de cirujanos se ha usado un mismo diagnóstico diferencial, descrito en todos los textos canónicos, para distinguir entre las principales etiologías de IAE: embolia y trombosis arterial (TA). De



esta forma, la embolia se ha asociado clásicamente a un cuadro súbito y grave en pacientes con historia de fibrilación auricular o infarto de miocardio previo, mientras que la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular o arteriopatía periférica era escasa. Por otro lado, la TA solía ocurrir en pacientes fumadores, diabéticos y con claudicación intermitente previa. Las características de los pacientes con aneurisma poplíteo complicado no se habían descrito en la literatura.

En nuestra serie, los pacientes con embolia fueron, coincidiendo con datos previos, mayoritariamente mujeres mayores que acudieron rápidamente a Urgencias, con alta prevalencia de fibrilación auricular. No obstante, no presentaban característicamente pulsos distales contralaterales palpables ni una grave afectación neurológica a la exploración inicial. Por otro lado, los pacientes con IAE por TA fueron principalmente hombres fumadores con claudicación intermitente previa, aunque las tasas de ausencia de pulsos distales contralaterales, diabetes u otros factores de riesgo cardiovascular fueron sorprendentemente bajas. Así pues, mientras algunos patrones clásicos de diferenciación coinciden en los pacientes actuales, otras como la gravedad de la isquemia, los pulsos distales contralaterales o los factores de riesgo cardiovascular parecen no contribuir de la misma forma en la distinción contemporánea de las dos causas principales de IAE.

A pesar de que son pocos los estudios que analizan detenidamente las diferencias entre las dos principales causas de IAE, existen datos modernos que difieren con los supuestos previamente. En la cohorte embólica, por ejemplo, ya se describieron bajos porcentajes de mujeres y fibrilación auricular así como altas prevalencias de ciertos factores de riesgo cardiovascular y un mayor tiempo de llegada a Urgencias<sup>59,72,88</sup>.

Hoy en día queda lejos aquella mayoría aplastante de embolias, dando lugar en la actualidad a una repartición etiológica más equitativa. La trombosis aguda es la principal protagonista en gran parte de los ensayos clínicos sobre fibrinólisis, los cuales incluyen

la oclusión de técnicas de revascularización previas<sup>26,42,56</sup>. De todas formas, la embolia sigue siendo la principal causa isquémica si hablamos solamente de IAE sobre arteria nativa<sup>48,51</sup>., como bien reflejan los resultados de nuestros estudios.

El patrón clínico del paciente electivo con aneurisma poplíteo ha sido clásicamente el de hombres con hábito tabáquico importante, hipertensión y aneurismas en otras localizaciones. En el caso de IAE secundaria a esta patología, es prácticamente nula la literatura en este tipo de pacientes y se hace necesario por ello deducirles un perfil similar<sup>24</sup>. En el caso de nuestros pacientes, fueron mayoritariamente hombres sin un especial predominio de hipertensión, con una clínica isquémica más aguda que la causada por una TA aterosclerosa.

De todo ello, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren un cambio clínico en el perfil del paciente con IAE en relación a sus principales etiologías, lo cual podría cuestionar la validez del tradicional diagnóstico diferencial. La menor prevalencia de la valvulopatía reumática, el uso generalizado de anticoagulantes en la fibrilación auricular y la prevención de la arteriopatía periférica hayan provocado, entre otros condicionantes, un cambio en la epidemiología de la IAE. No obstante, se hacen necesarios futuros proyectos para definir un diagnóstico diferencial actualizado entre las principales causas de IAE.

## **6.2. Describir el pronóstico de salvamento de extremidad y supervivencia del paciente afecto de isquemia aguda de extremidades en la actualidad, así como sus factores predictores (*Objetivo 3*)**

Nuestra población a estudio incluye una serie muy completa de pacientes con IAE sobre arteria nativa, abarcando todo el rango de gravedad y tratamientos posibles, desde aquéllos que se controlaron con manejo conservador hasta los que requirieron una amputación primaria. Este hecho es francamente raro en la literatura y permite una valoración muy fidedigna de la realidad que uno puede encontrarse en la urgencia de cirugía vascular.

Obtuvimos un salvamento de extremidad del 95% a 30 días, similar al descrito en otros estudios (82-95%)<sup>41,50,54,55</sup>, pese a que incluían muestras muy heterogéneas y unos estratificaban por tratamiento (cirugía abierta vs endovascular<sup>41,54,55</sup> mientras que otros solamente incluían pacientes tratados con trombolisis<sup>50</sup>. En nuestra serie se analizó todo el espectro de pacientes afectados de IAE por oclusión de arteria nativa; desde los más leves hasta aquellos que requirieron una amputación mayor directa, isquemia de extremidades superiores e inferiores, y tanto episodios embólicos como trombóticos.

En cuanto a los factores de riesgo implicados en el salvamento de la extremidad, destacaron la diabetes, la afectación neurológica grave, el retraso en el tratamiento de más de 1 día tras la valoración y la etiología trombótica como la etiología sospechada. Algunos de estos factores ya se habían descrito, como la diabetes<sup>59</sup>, la trombosis arterial aguda<sup>54</sup> y la afectación neurológica severa<sup>54,55</sup>. Por el contrario, otros factores descritos como el género femenino o la insuficiencia renal<sup>53,54,58</sup> no fueron identificados como tales en nuestro estudio. Cabe destacar que el retraso en el tratamiento no suele ser una demora deliberada, sino que en la mayoría de los casos más complejos, cuando neurológicamente es posible, se debe a una mayor necesidad de pruebas complementarias y visitas para la

toma de decisiones, lo cual suele provocar que la cirugía se lleve a cabo más allá del primer día. Es importante destacar también que en pacientes con isquemia irreversible, sobretodo en ancianos, existe una demora evidente en la amputación debido al tiempo necesario para aceptar un evento tan traumático y consensuarlo con la familia, lo cual puede haber influido en estos resultados.

La supervivencia a 30 días en los pacientes con IAE se sitúa entre el 82 y el 96,3%<sup>60,72</sup>, similar a la observada en nuestra muestra aunque en el rango bajo (82,3%). El hecho de que nuestra población fuera de mayor edad probablemente condicionó estos resultados. Sabiendo que existe una diferencia temporal evidente entre los estudios previos y nuestra serie, una posible explicación a dicho envejecimiento es la progresiva generalización de la prevención cardiovascular de las últimas décadas.

Las características clínicas que se asociaron de forma estadísticamente significativa con una mayor mortalidad fueron la ya mencionada edad, la arteriopatía periférica previa, cualquier grado de afectación neurológica y el hecho de estar ingresado por otro motivo en el momento del episodio isquémico. Este último condicionante no había sido reportado en ningún estudio previo, aunque su correlación clínica es obvia: verse afectado con una IAE mientras concurre cualquier problema médico conlleva un pronóstico desfavorable. La asociación entre mortalidad y la edad o la afectación neurológica ya había sido descrita con anterioridad<sup>54,55</sup>.

### **6.3. Analizar la asociación existente entre el cociente neutrófilo-linfocito preoperatorio y la mortalidad o amputación tras un episodio de isquemia aguda de extremidades (Objetivo 4)**

Tras los resultados de nuestro estudio podemos confirmar que existe una relación significativa entre el NLR y la supervivencia de los pacientes que padecen una IAE secundaria a la oclusión de una arteria nativa. No obstante, esta asociación pasa a ser marginal y no consistente entre NLR y salvamento de extremidad. Cabe destacar, además, que dichas relaciones son independientes de la etiología de la isquemia (embolia vs trombosis aguda).

Como se ha visto en el punto anterior, nuestra serie presentó un salvamento de extremidad muy elevado (más del 92% a 3 años) comparado con las tasas observadas en la literatura (entre 72% y 90.6%)<sup>54,89</sup>. Por otro lado, la tasa de mortalidad a corto, medio y largo plazos fue alta (15% a 30 días, 34% a 12 meses y 48% a 3 años), consistente con los estudios previos, que obtenían una tasa de mortalidad a largo plazo entre 53-75%<sup>54,57,89</sup>.

Los neutrófilos y linfocitos, cuya cifra es fácilmente determinable en cualquier analítica rutinaria, son un reflejo de la respuesta inflamatoria sistémica contra las enfermedades vasculares<sup>82,90,91</sup>. Los neutrófilos, en primer lugar, actúan como células proinflamatorias debido a la liberación de proteínas (enzimas proteolíticas) y radicales libres, contribuyendo así al daño endotelial, liderando también la atracción y activación de monocitos, macrófagos y células dendríticas. Además, están involucrados en la historia natural de la placa aterosclerótica, promoviendo su desestabilización y disrupción a través del daño vascular oxidativo, trombosis de microvasos o hipercoagulabilidad<sup>90,92,93</sup>. Por otro lado, la linfopenia está relacionada con una mayor producción de cortisol debido al estrés fisiológico neuroendocrino que provocan los eventos vasculares<sup>81,86,93</sup>.

La asociación entre NLR y un evento cardiovascular fue descrito por primera vez por *Horne et al* en 2005<sup>94</sup>, quienes observaron un mayor riesgo de infarto de miocardio y muerte en los pacientes con un NLR alto. En la misma línea, un NLR elevado se ha asociado con un peor pronóstico en eventos cardiovasculares como el síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, ictus, embolia pulmonar o disección aórtica<sup>84,85</sup>. No obstante, no fue hasta 2010 cuando *Spark et al*<sup>95</sup> analizó su relación con la arteriopatía periférica, determinando peor supervivencia en los pacientes con isquemia crítica de extremidades inferiores y un NLR incrementado. Cabe destacar la amplia aplicabilidad del índice NLR, pues también se ha visto alterado en los pacientes con cirugía oncológica, con mayor riesgo de recurrencia y menor supervivencia<sup>96</sup>.

A pesar de la importancia de la IAE, es importante destacar que solamente existe un estudio que analiza su relación con el NLR<sup>70</sup>. Este estudio, en comparación con el nuestro, incluyó una población más joven (66 vs 78 años de edad media), con menor número de casos atribuidos a trombosis arterial aguda (15% vs 35%) y con una alta tasa de re-embolectomía en las primeras 48 horas (20%). Obtuvieron una relación significativa entre el índice NLR (categorizado en el corte 5.2) y la tasa de amputación mayor a medio plazo, la cual duplica la observada en nuestro estudio (15% vs 7.4%). Es preciso señalar, además, que su población a estudio excluyó las amputaciones primarias. Respecto a la mortalidad, ellos no encontraron relación alguna entre NLR y supervivencia, posiblemente debido a que su muestra era significativamente más joven que la nuestra.

Como resumen final de esta tesis doctoral, la isquemia aguda de extremidades afecta en la actualidad a pacientes más ancianos, lo que probablemente explica la falta de mejoría en el pronóstico vital asociado a esta condición y el hecho de que algunos datos clínicos se solapen más entre sus causas y ya no sirvan para distinguir entre sus dos principales etiologías. El cociente neutrófilo-linfocito puede ser útil para identificar a aquellos pacientes con peor pronóstico vital.

## **7. LIMITACIONES**





Los estudios que forman parte de esta tesis doctoral indican que 1) el patrón clínico de la IAE y la clásica diferenciación entre embolia y trombosis arterial se han modificado respecto a estudios anteriores, 2) que los indicadores pronóstico no han mejorado, probablemente por envejecimiento del paciente que atendemos actualmente, y 3) que, si bien no hay variaciones sensibles en los predictores clínicos de pronóstico, sí podemos disponer con facilidad de un biomarcador muy relacionado con la supervivencia como es el cociente neutrófilo/linfocito. Estos resultados, sin embargo, pueden verse influidos por algunas limitaciones que queremos mencionar.

En primer lugar y como limitación principal de los estudios está su diseño retrospectivo, el cual reduce la calidad y precisión de los datos recogidos así como de su posterior análisis y relación con los resultados obtenidos. Variables de interés como ciertos datos demográficos o algunos biomarcadores (CPK, mioglobina o PCR, entre otros) no han podido ser registrados y podrían haber sido relevantes para el estudio y pronóstico de la IAE, lo cual requeriría estudiarse bajo un diseño prospectivo.

En segundo lugar, el hecho de ser un análisis unicéntrico condiciona la aplicabilidad de los resultados, que podrían no ser extrapolables a otras áreas y requerirían ser confirmados en otras poblaciones en proyectos futuros.

En tercer lugar, la etiología de la IAE fue definida por el cirujano que atendió al paciente, lo cual, a pesar de la acreditación del mismo, implica cierto grado de subjetividad que puede suponer un potencial sesgo.

En cuarto lugar, algunas pérdidas de seguimiento o causa de muerte desconocida pueden haber influido en los resultados, aunque estas faltas de información han sido escasas y creemos que su efecto es limitado.

En quinto y último lugar, el tamaño de la muestra en general y de algunos estratos en particular puede haber condicionado la validez de nuestros análisis. La baja proporción de pacientes con aneurismas poplíteos o aquéllos que eventualmente requirieron una amputación mayor podrían haber limitado la potencia estadística de los modelos predictivos obtenidos, los cuales deben interpretarse con prudencia.

## **8. CONCLUSIONES**



**8.1. CONCLUSIÓN 1:** El principal rasgo diferencial de los pacientes afectos de una isquemia de las extremidades ha sido la edad. Frente a los 63,7-72,9 años descritos en las series clásicas, en nuestro estudio la edad media ha sido de 78,1 años, notablemente superior.

**8.2. CONCLUSIÓN 2:** El antecedente de fibrilación auricular, la arteriopatía periférica sintomática previa y la duración del episodio hasta la llegada del paciente a Urgencias siguen permitiendo, junto al género, diferenciar de forma excelente la embolia de la trombosis arterial aguda. Otras características tradicionalmente utilizadas como la presencia de pulsos contralaterales o los factores de riesgo de aterosclerosis no parecen ser eficaces actualmente para distinguir estas dos condiciones.

**8.3. CONCLUSIÓN 3:** A pesar de unas tasas de salvamento de extremidad excelentes (92,6% al año), el pronóstico vital asociado a una isquemia aguda de extremidades es más sombrío (supervivencia del 66,1% al año). Son factores predictores de amputación mayor la diabetes, la afectación neuro-isquémica grave, la trombosis arterial aguda y el retraso en el tratamiento superior a un día, mientras que lo son de mortalidad la edad, la arteriopatía periférica sintomática previa, la afectación neuro-isquémica en cualquier grado y la aparición del evento isquémico durante una hospitalización por otro motivo.

**8.4. CONCLUSIÓN 4:** Un cociente neutrófilo-linfocito incrementado se asocia de forma lineal e independiente a una peor supervivencia en pacientes con isquemia aguda de extremidades, por lo que podría ser utilizado en su estratificación de riesgo. Un mayor cociente neutrófilo-linfocito no implica peores tasas de salvamento de extremidad.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**





1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:5-67.
2. Earnshaw JJ. Where we have come from: a short history of surgery for acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:169-70.
3. Ismail-Zade IA, Davies B, Earnshaw JJ, Ivan F, Sabaneev (1856-1937). The surgeon who first described thrombolectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;13:261-2.
4. Haimovici H. Peripheral arterial embolism; a study of 330 unselected cases of embolism of the extremities. *Angiology* 1950;1:20-45.
5. Keeley JL, Rooney JA. Retrograde milking; an adjunct in technic of embolectomy. *Ann Surg* 1951;134:1022-6.
6. Pratt GH. Surgical treatment of peripheral embolism and aneurysm. *Bull N Y Acad Med* 1942;18:586-99.
7. Greep JM, Aleman PJ, Jarret F, Bast TJ. A combined technique for peripheral arterial embolectomy. *Arch Surg* 1972;105:869-74.
8. Provan JL, Ransford AO. The role of the Fogarty embolectomy catheter in the treatment of arterial embolism of the limbs. *Br J Surg* 1970;57:59-62.
9. Fogarty TJ, Cranley JJ. Catheter technic for arterial embolectomy. *Ann Surg* 1965;161:325-30.
10. Lozano FS. Aprendiendo de Thomas J. Fogarty y su catéter-balón. *Angiología* 2020;72:111-3.
11. Baril DT, Ghosh K, Rosen AB. Trends in the incidence, treatment, and outcomes of acute lower extremity ischemia in the United States Medicare population. *J Vasc Surg* 2014;60:669-77.

12. Braithwaite BD, Earnshaw JJ. Arterial embolectomy: a century and out. *Br J Surg* 1994;81:1705-6.
13. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Gonçalves FB, Cochenec F, Debus ES, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59:173-218.
14. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med* 2012;366:2198-206.
15. Fluck F, Augustin AM, Bley T, Kickuth R. Current treatment options in acute limb ischemia. *Rofo* 2020;192:319-26.
16. Khan S, Hawkings BM. Acute limb ischemia interventions. *Interv Cardiol Clin* 2020;9:221-8.
17. Panetta T, Thompson JE, Talkington CM, Garrett WV, Smith BL. Arterial embolectomy: a 34-year experience with 400 cases. *Surg Clin North Am* 1986;66:339-53.
18. Grip O, Wanhainen A, Michaëlsson K, Lindhagen L, Björck M. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia. *Br J Surg* 2018;105:1598-606.
19. Cronenwett JL, Johnston KW (Ed. 8, 2014). *Rutherford's Vascular Surgery*. Elsevier Saunders.
20. Klonaris C, Georgopoulos S, Katsargyris A, Tsekouras N, Bakoyiannis C, Giannopoulos A, et al. Changing patterns in the etiology of acute lower limb ischemia. *Int Angiol* 2007;26:49-52.
21. Tawes RL, Harris EJ, Brown WH, Shoor PM, Zimmerman JJ, Sydorak GR, et al. Arterial thromboembolism. A 20-year perspective. *Arch Surg* 1985;120:595-9.

22. Ascher E (Ed. 6, 2012). Haimovici's Vascular Surgery. Wiley-Blackwell.
23. Kropman RHJ, Schrijver AM, Kelder JC, Moll FL, de Vries JPPM. Clinical outcome of acute leg ischaemia due to thrombosed popliteal artery aneurysm: systematic review of 895 cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:452-7.
24. Jungi S, Kuemmerli C, Kissling P, Weiss S, Becker D, Schmidli J, et al. Limb salvage by open surgical revascularization in acute ischaemia due to thrombosed popliteal artery aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:393-8.
25. Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Current management of acute leg ischaemia: results of an audit by the Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. *Br J Surg* 1998;85:1498-503.
26. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS). *N Engl J Med* 1998;338:1105-11.
27. Jivegård L, Wingren U. Management of acute limb ischaemia over two decades: the Swedish experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18:93-5.
28. Kamath S, Lip GYH. Atrial fibrillation in the elderly: Anticoagulation strategies and indications in the very elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:357-62.
29. Akhtar W, Reeves WC, Movahed A. Indications for anticoagulation in atrial fibrillation. *Am Fam Physician* 1998;58:130-6.
30. Callum K, Bradbury A. ABC of arterial and venous disease: Acute limb ischaemia. *BMJ* 2000;320:764-7.
31. Bevan PG. The management of lower limb ischaemia. *Ann R Coll Surg Engl* 1972;51:103-17.

32. Braun R, Lin M. Acute limb ischemia: A case report and literature review. *J Emerg Med* 2015;49:1011-7.
33. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Prepared by the Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery/ North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1986;4:80-94.
34. Elmahdy MF, Mahdy SG, Ewiss EB, Said K, Kassem HH, Ammar W. Value of duplex scanning in differentiating embolic from thrombotic arterial occlusion in acute limb ischemia. *Cardiovasc Revasc Med* 2010;11:223-6.
35. Campbell WB. Non-intervention and palliative care in vascular patients. *Br J Surg* 2000;87:1601-2.
36. Braithwaite BD, Davies B, Birch PA, Heather BP, Earnshaw JJ. Management of acute leg ischaemia in the elderly. *Br J Surg* 1998;85:217-20.
37. Grego F, Antonello M, Stramana R, Deriu GP, Lepidi S. Popliteal-to-distal bypass for limb salvage. *Ann Vasc Surg* 2004;18:321-8.
38. Marqués P, Martínez I, Revuelta S, Hernández MM, Cernuda I, Cabrero M, et al. Results of infrainguinal bypass in acute limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:824-30.
39. Comerota AJ, Gravett MH. Do randomized trials of thrombolysis versus open revascularization still apply to current management: What has changed? *Semin Vasc Surg* 2009;22:41-6.
40. Earnshaw JJ. Thrombolytic therapy in the management of acute limb ischaemia. *Br J Surg* 1991;78:261-9.
41. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial. *Ann Surg* 1994;220:251-66.

42. Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
43. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD002784.
44. Wang JC, Kim AH, Kashyap VS. Open surgical or endovascular revascularization for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2016;63:270-8.
45. Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, Ribbe E, Thorvinger B, Thörne J, et al. Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: A randomised controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:189-93.
46. Davis FM, Albright J, Gallagher KA, Gurm HS, Koenig GC, Schreiber T, et al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization of lower extremity acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2018;51:106-12.
47. Borgia F, Di Sefarino L, Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, De Laurentis M, et al. AngioJet rheolytic thrombectomy for acute superficial femoral artery stent or femoropopliteal by-pass thrombosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2010;74:76-81.
48. Heilmann C, Schmoor C, Siepe M, Schlensak C, Hoh A, Fraedrich G, et al. Controlled reperfusion versus conventional treatment of the acutely ischemic limb: results of a randomized, open-label, multicenter trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:417-27.
49. Earnshaw JJ, Hopkinson BR, Makin GS. Acute critical ischaemia of the limb: A prospective evaluation. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:365-8.
50. Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C. National Audit of Thrombolysis for Acute leg Ischaemia (NATALI): Clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg* 2004;39:1018-25.

51. Kuukasjärvi P, Salenius JP. Perioperative outcome of acute lower limb ischaemia on the basis of the national vascular registry. The Finnvasc Study Group. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:578-83.
52. Tsujimura T, Takahara M, Iida O, Kohsaka S, Soga Y, Fujihara M, et al. In-hospital outcomes after endovascular therapy for acute limb ischemia: A report from a Japanese Nationwide Registry [J-EVT Registry]. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1145-52.
53. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:988-95.
54. Genovese EA, Chaer RA, Taha AG, Marone LK, Avgerinos E, Makaroun MS, Baril DT. Risk factors for long-term mortality and amputation after open and endovascular treatment of acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2016;30:80-92.
55. Taha AG, Byrne RM, Avgerinos ED, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2015;61:147-54.
56. Grip O, Wanhainen A, Acosta S, Björck M. Long-term outcome after thrombolysis for acute lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017;53:853-61.
57. Tosato F, Pilon F, Danieli D, Campanile F, Zaramella M, Milite D. Surgery for acute lower limb ischemia in the elderly population: results of a comparative study. *Ann Vasc Surg* 2011;25:947-53.
58. Kashyap VS, Gilani R, Bena JF, Bannazadeh M, Sarac TP. Endovascular therapy for acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2011;53:340-6.

59. Fagundes C, Fuchs FD, Fagundes A, Poerschke RA, Vacaro MZ. Prognostic factors for amputation or death in patients submitted to vascular surgery for acute limb ischemia. *Vasc Health Risk Manag* 2005;1:345-9.
60. De Donato G, Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, Massaroni R, Setacci C. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:729-36.
61. Batt M, Daune B, Puch J, Hassen-Khodja R, Avril G, Declémy S, et al. Prognosis of acute ischemia of the lower limbs in patients over 80 years of age. A prospective study. *J Chir* 1990;127:580-4.
62. Fonseca JH, Gusmão A, Bouzas A, Borba MM. In-hospital mortality in patients with acute limb ischemia over a 12-year period in the Brazilian public health-care system. *J Vasc Bras* 2022;20:e20210107.
63. Dag O, Kaygin MA, Erkut B. Analysis of risk factors for amputation in 822 cases with acute arterial emboli. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:673483.
64. Vakhitov D, Hakovirta H, Saarinen E, Oksala N, Suominen V. Prognostic risk factors for recurrent acute lower limb ischemia in patients treated with intra-arterial thrombolysis. *J Vasc Surg* 2020;71:1268-75.
65. Ljungman C, Eriksson I, Ronquist G, Roxin LE, Venge P, Wistrand P. Muscle ATP and lactate and the release of myoglobin and carbanhydrase III in acute lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Surg* 1991;5:407-14.
66. Watson JDB, Gifford SM, Clouse WD. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage. *Semin Vasc Surg* 2014;27:176-81.
67. Adiseshiah M, Round JM, Jones DA. Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patients with acute limb ischaemia and claudicants treated by revascularization. *Br J Surg* 1992;79:1026-29.



68. Brow TD, Kakkar VV, Das SK. The significance of creatine kinase in cardiac patients with acute limb ischaemia. *J Cardiovasc Surg* 1999;40:637-44.
69. Currie IS, Wakelin SJ, Lee AJ, Chalmers RT. Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:733-9.
70. Taşoğlu I, Çiçek OF, Lafci G, Kadiroğullari E, Sert DE, Demir A, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28:606-13.
71. Bulvas M, Sommerová Z, Vaněk I, Weiss J. Prospective single-arm trial of endovascular mechanical debulking as initial therapy in patients with acute and subacute lower limb ischemia: One-year outcomes. *J Endovasc Ther* 2019;26:291-301.
72. Kempe K, Starr B, Stafford JM, Islam A, Mooney A, Lagergren E, et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg* 2014;60:702-7.
73. Govsyeyev N, Malgor RD, Hoffmann C, Harroun N, Sturman E, Al-Musawi M, et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes after acute limb ischemia in patients with cancer. *J Vasc Surg* 2021;74:1033-40.
74. Ansel GM, Botti Jr CF, Silver MJ. Treatment of acute limb ischemia with a percutaneous mechanical thrombectomy-based endovascular approach: 5-year limb salvage and survival results from a single center series. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:325-30.
75. Korabathina R, Weintraub AR, Price LL, Kapur NK, Kimmelstiel CD, Iafrati MD, et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation* 2013;128:115-21.

76. Dryjski M, Swedenborg J. Acute ischemia of the extremities in a metropolitan area during one year. *J Cardiovasc Surg* 1984;25:518-22.
77. Ljungman C, Adami HO, Bergqvist D, Sparen P, Bergström R. Risk factors for early lower limb loss after embolectomy for acute arterial occlusion: a population-based case-control study. *Br J Surg* 1991;78:1482-5.
78. Ljungman C, Holmberg L, Bergqvist D, Bergström R, Adami HO. Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischaemia. Time trends in a defined Swedish population. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:176-82.
79. Davies B, Braithwaite BD, Birch PA, Poskitt KR, Heather BP, Earnshaw JJ. Acute leg ischaemia in Gloucestershire. *Br J Surg* 1997;84:504-8.
80. Campbell WB, Ridler BM, Szymanska TH. Two-year follow-up after acute thromboembolic limb ischaemia: The importance of anticoagulation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:169-73.
81. 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:e56745.
82. González-Fajardo JA, Brizuela-Sanz JA, Aguirre-Gervás B, Merino-Díaz B, Del Río-Solá L, Martín-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.
83. 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;20:645-50.
84. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: A review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:871-5.

85. 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.
86. Luo H, Yuan D, Yang H, Yukui M, Huang B, Yang Y, et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation. *Clinics* 2015;70:273-7.
87. Belaj K, Pichler M, Hackl G, Rief P, Eller P, Hafner F, et al. Association of the derived neutrophil-lymphocyte ratio with critical limb ischemia. *Angiology* 2016;67:350-4.
88. Mutirangura P, Ruangsetakit C, Wongwanit C, Sermsathanasawadi N, Chinsakchai K. Clinical differentiation between acute arterial embolism and acute arterial thrombosis of the lower extremities. *J Med Assoc Thai* 2009;92:891-7.
89. De Athayde R, Fernando M, Brochado FC, Martins MV, Duque R, De Jesus M, et al. Analysis of the results of endovascular and open surgical treatment of acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2019;69:843-9.
90. 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;64:371-6.
91. Clark EJ, Connor S, Taylor MA, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Preoperative lymphocyte count as a prognostic factor in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *HPB* 2007;9:456-60.
92. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger A, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: A novel biomarker for critical limb ischemia in PAOD patients. *Int J Clin Pract* 2014;68:1483-7.

93. Wang Q, Liu H, Sun S, Cheng Z, Zhang Y, Sun X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is effective prognostic indicator for post-amputation patients with critical limb ischemia. *Saudi Med J* 2017;38:24-9.
94. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638-43.
95. Spark JJ, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;52:632-6.
96. Mohri Y, Tanaka K, Toiyama Y, Ohi M, Yasuda H, Inoue Y, et al. Impact of preoperative neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative infectious complications on survival after curative gastrectomy for gastric cancer: A single institutional cohort study. *Medicine* 2016;95:e3125.