

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

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:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

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>

FACTORES PREDICTORES DE EVENTO
ADVERSO TRAS REVASCULARIZACIÓN
POR ISQUEMIA CRÓNICA
AMENAZANTE DE MIEMBROS
INFERIORES: IMPLICACIONES PARA LA
PRÁCTICA CLÍNICA.

Claudia Daniela Sosa Aranguren
para obtener el título de Doctor

Directores:

Dr. Albert Clarà Velasco

Dra. Alina Velescu

Dr. Lluís Grande Posa

Tutor:

Dr. Lluís Grande Posa

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Departamento de Cirugía, Universidad Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2024

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona



Parc
Recerca
Biomèdica
Barcelona

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Albert Clarà** por haberme introducido en el mundo de la Cirugía Vasculuar y ser un mentor y pieza fundamental durante mi formación. Siempre te tendré con aprecio en mi corazón.

A **Alina** por su constancia, dedicación y paciencia, las cuales han sido indispensables para ver los frutos de este trabajo. Sin ti no hubiese sido posible.

Al **Dr. Lluís Grande** por sus consejos y experiencia, para mi es un honor haber podido gozar de su sabiduría estos últimos años. La Cirugía tiene en usted una figura inigualable.

A **mi familia**, a quienes tengo en la distancia, pero que me acompañan en cada paso que doy. Sin ellos no sería nadie. Son la estrella que me guía.

A ti madre, por ser el motor que me mueve e impulsa cada día, por entenderme y darme las herramientas para ser mi mejor versión ¡Esto va por ti!.

A mis amigos y hermanos de vida, **Fer y David**, por ser mi segunda familia y mi hogar. Gracias por el calor que me dan, tanto en los momentos dulces como en los amargos. A **Eze y Albert**, por ser fuente de energía y enseñarme que siempre hay motivos para sonreír y ser feliz.

A **ti**, por darme el impulso final y demostrarme que hay barreras que se pueden cruzar, aunque parezcan imposibles. T'estim!

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AFC = Arteria femoral común

AFP = Arteria femoral profunda

AFS = Arteria femoral superficial

AIC = Arteria ilíaca común

AIE = Arteria ilíaca externa

AI = Aorto-ilíaco

AIP = Arterias infrapoplíteas

AII = Arteria ilíaca interna

AngioTC = Angiotomografía o Tomografía Computarizada con contraste

ASD = Angiografía por sustracción digital

ATP = Angioplastia transluminal percutánea

AUC = Área bajo la curva

CI = Claudicación intermitente

Cr = Creatinina

DE = Desviación estándar

DLP = Dislipemia

DM = Diabetes Mellitus

EAC = Enfermedad arterial coronaria

EAP = Enfermedad arterial periférica

ECV = Enfermedad cardiovascular

ED = Ecografía Doppler

EOAI = Enfermedad oclusiva aorto-ilíaca

EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ERC = Enfermedad renal crónica

ERT = Enfermedad renal terminal

ESVS = *European Society for Vascular Surgery*

FP = Fémoro-poplíteo

GLASS = Sistema Global de Clasificación Anatómica de Miembros

Hb = Hemoglobina

Hcto = Hematocrito

HD = Hemodiálisis

IAM = Infarto agudo de miocardio

IC = Intervalo de confianza

ICAMI = Isquemia crónica amenazante de miembros inferiores

ICM = Isquemia crítica de miembros inferiores

IDB = Índice dedo-brazo

IMC = Índice de masa corporal

IP = Infrapoplíteo

ITB = Índice tobillo-brazo

MBE = Medicina basada en la evidencia

NLR = Cociente Neutrófilo-Linfocito

PAT = Tiempo de aceleración pedal

PSD = Presión sistólica digital

PLR = Cociente Plaqueta-Linfocito

PREVENT III = P III

PST = Presión sistólica en el tobillo

RM = Resonancia magnética

SLAM = Supervivencia libre de amputación mayor

SVS = *Society for Vascular Surgery*

TASC = *Documento de Consenso Inter-Sociedades Transatlántico*

WIFI = *Wound, Ischemia, and foot infection* (herida, isquemia e infección en el pie)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación TASC de las lesiones aorto-ilíacas.

Figura 2. Clasificación TASC de las lesiones fémoro-poplíteas.

Figura 3. Clasificación TASC de las lesiones infrapoplíteas.

Figura 4. Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas.

Figura 5. Algoritmo para la revascularización basada en la evidencia propuesto por la ESVS “PLAN”.

Figura 6. Distribución de las técnicas de revascularización según el sector arterial tratado.

Figura 7. Área bajo la curva ROC que relaciona las probabilidades predichas por el modelo con el resultado real de amputación mayor y/o muerte (0,75; IC 95%=0,68-0,81).

Figura 8. Análisis de Spline entre el NLR y la amputación mayor.

Figura 9. Análisis de Spline entre el PLR y la amputación mayor.

Figura 10. Análisis de Spline entre el NLR y la supervivencia.

Figura 11. Análisis de Spline entre el PLR y la supervivencia.

Figura 12. Área bajo la curva ROC que relaciona las probabilidades predichas por el modelo con la amputación mayo y/o muerte (0,75; IC 95% 0,68-0,81).

Figura 13. Distribución de las técnicas de revascularización según el sector arterial tratado.

Figura 14. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación (0,777; IC 95% 0,648-0,906).

Figura 15. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación añadiendo el $NLR > 5,5$ (0,824; IC 95% 0,709-0,939).

Figura 16. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación añadiendo el NLR como variable continua (0,823; IC 95% 0,712-0,934).

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sistema de clasificación Wifi.

Tabla 2. Tabla comparativa entre los sistemas de clasificación de ICAMI.

Tabla 3. Tabla comparativa de los principales aspectos de las diferentes escalas y modelos predictivos.

Tabla 4. Área bajo la curva ROC de cada una de las escalas y modelos.

Tabla 5. Características basales de la población de estudio.

Tabla 6. Tipo de procedimiento de revascularización según el segmento arterial tratado.

Tabla 7. Factores de riesgo asociados con amputación mayor y/o muerte a 90 días.

Tabla 8. Tabla descriptiva de las variables del modelo incluyendo el NLR continuo, NLR >5.5, PLR continuo y el PLR >170.

Tabla 9. Modelo de regresión logística ajustado por todas las variables asociadas a mortalidad y/o amputación mayor a 90 días: edad, IAM, anemia preoperatoria, grado IV de Fontaine y revascularización distal.

Tabla 10. Variables que se asociaron con amputación mayor y/o muerte a 90 días en la regresión logística.

Tabla 11. Análisis multivariable añadiendo NLR como variable continua.

Tabla 12. Análisis multivariable añadiendo NLR como variable dicotómica (NLR>5,5).

Tabla 13. Modelo de regresión logística ajustado por todas las variables asociadas a mortalidad y/o amputación mayor a 90 días.

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 19 |
| ABSTRACT | 23 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 27 |
| 1.1. Definición de Isquemia Crónica Amenazante de Miembros Inferiores | 27 |
| 1.2. Antecedentes históricos | 28 |
| 1.3. Epidemiología | 33 |
| 1.4. Etiología y factores de riesgo | 34 |
| 1.4.1. Factores de riesgo intrínsecos (no modificables) | 34 |
| 1.4.2. Factores de riesgo extrínsecos (modificables)..... | 35 |
| 1.4.3. Rol de la inflamación..... | 37 |
| 1.5. Clasificación | 40 |
| 1.6. Diagnóstico | 44 |
| 1.6.1. Historia clínica, anamnesis y exploración física | 44 |
| 1.6.2. Estudio hemodinámico no invasivo..... | 45 |
| 1.6.3. Pruebas de imagen | 46 |
| 1.7. Tratamiento..... | 47 |
| 1.7.1. Tratamiento médico | 47 |
| 1.7.2. Tratamiento quirúrgico | 48 |
| Enfoque actual de la cirugía abierta (bypass) vs tratamiento endovascular (angioplastia y stent)..... | 48 |
| 1.7.3. Amputación mayor | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 1.7.4. Tratamientos alternativos | 50 |
| 1.7.5. Decisión terapéutica | 51 |
| 1.8. Pronóstico de los pacientes afectos de ICAMI | 54 |
| 1.8.1. Salvamento de extremidad y supervivencia inmediata (30 días) | 55 |
| 1.8.2. Salvamento de extremidad y supervivencia tardías | 57 |
| 1.9. Escalas de riesgo y modelos predictivos | 58 |
| 1.9.1. Escalas de riesgo específicas para ICAMI | 59 |
| 1.9.1.1. Escala Finnvasc | 59 |
| 1.9.1.2. Escala de riesgo PREVENT III (P III) | 61 |
| 1.9.1.3. Escala CRAB (Comprehensive Risk Assesment for Bypass) | 63 |
| 1.9.1.4. BASIL..... | 65 |
| 1.9.1.5. ERICVA | 67 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 73 |
| 3. HIPÓTESIS..... | 77 |
| 4. OBJETIVOS | 79 |
| 4.1. Objetivo principal..... | 79 |
| 4.2. Objetivos secundarios | 79 |
| 5. METODOLOGÍA..... | 81 |
| 5.1. Diseño del Estudio | 81 |
| 5.2. Población | 81 |
| Criterios de Inclusión | 81 |
| Criterios de Exclusión | 82 |
| 5.3. Variables de interés | 82 |

| | |
|--|------------|
| 5.4. Objetivo principal..... | 85 |
| 5.5. Análisis estadístico | 85 |
| 6. RESULTADOS | 87 |
| 6.1. Análisis descriptivo de la muestra global de pacientes | 87 |
| 6.2. Reintervenciones, amputación mayor de extremidades y/o muerte | 92 |
| 6.3. Descripción de la cohorte de validación | 105 |
| 6.4. Reintervenciones, amputación mayor de extremidades y/o muerte en la cohorte de validación..... | 106 |
| 6.5. Validación del modelo | 107 |
| 7. DISCUSIÓN..... | 109 |
| 8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN | 125 |
| 9. CONCLUSIONES | 127 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 129 |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los crecientes avances en las técnicas abiertas y endovasculares han llevado a una indicación generalizada de revascularización en la mayoría de los pacientes con isquemia crónica amenazante de miembros inferiores (ICAMI). Sin embargo, algunos casos todavía tienen un resultado desalentador a corto plazo. Identificar las variables preoperatorias que caracterizan a estos pacientes podría ser importante para evitar decisiones inútiles.

OBJETIVOS: 1) Identificar las variables preoperatorias asociadas a un mayor riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras un procedimiento de revascularización (quirúrgico o endovascular) por ICAMI y establecer un modelo de predicción a este intervalo de tiempo. 2) Evaluar si existe una asociación independiente entre los cocientes neutrófilo-linfocito (NLR) y plaquetas-linfocito (PLR) preoperatorios y el riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras revascularización por ICAMI. 3) Determinar si la incorporación del NLR y/o PLR al modelo de predicción basal mejora su capacidad de discriminación y, 4) Validar los modelos predictivos anteriores de riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días de la revascularización en una nueva cohorte de pacientes con ICAMI del mismo centro.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo. Cohorte 1: Pacientes consecutivos revascularizados mediante cirugía arterial directa o endovascular por ICAMI en el Departamento de Cirugía Vascular del Hospital del Mar (Barcelona, España) entre enero de 2005 y diciembre de 2015. Cohorte 2 de validación: Pacientes consecutivos sometidos a procedimientos de cirugía abierta o endovascular por ICAMI en el mismo centro entre enero 2016 y diciembre 2018. Se excluyeron las reintervenciones y los casos de isquemia aguda.

RESULTADOS: Cohorte 1: Se incluyeron 515 pacientes consecutivos (edad media 72,72 años; 73,4% hombres) con dolor en reposo (171 casos; 33,2%) o lesiones isquémicas (344 casos; 66,8%). Del conjunto de casos, 287 pacientes fueron sometidos a un procedimiento de revascularización endovascular (55,7%) y 228 a una cirugía arterial directa (44,3%). Las tasas globales de amputación, mortalidad o eventos combinados a los 90 días fueron 4,1% (n=21), 9,1% (n=47) y 12,8% (n=66), respectivamente. No encontramos diferencias significativas entre la cirugía abierta y la endovascular en cuanto al endpoint compuesto. Los factores de riesgo asociados con un evento combinado a 90 días fueron la edad (OR=1,04; p=0,014), la anemia preoperatoria (OR=0,80; p=0,003), el historial de infarto agudo de miocardio (OR=2,68; p=0,007), las úlceras isquémicas (OR=2,57; p=0,014) y la revascularización de arterias infrapoplíteas (OR=2,20; p=0,007). La discriminación del modelo fue buena (área bajo la curva ROC=0,75). El análisis de spline penalizado reveló asociación lineal entre el NLR y PLR y el riesgo de amputación mayor y/o mortalidad. Al añadir el NLR y PLR, solo el NLR mantuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de mortalidad y/o amputación mayor a los 90 días después de la intervención, además mejorando la reclasificación según el NRI y el IDI. También mejoró el área bajo la curva ROC a 0,777 (IC 95% 0,71-0,83) con el NLR continuo y a 0,768 (IC 95% 0,70-0,83) con el NLR >5,5, pero no de forma estadísticamente significativa. Cohorte de validación: 170 pacientes (edad media de 73,7 años; 70,6% hombres), con dolor en reposo (28 pacientes; 16,5%) o lesiones isquémicas (142 pacientes; 83,5%). De estos 98 fueron sometidos a un procedimiento de revascularización endovascular (57,6%) y 72 a una cirugía arterial directa (42,4%). No encontramos diferencias significativas entre la cirugía abierta y la endovascular en cuanto al endpoint compuesto. Al aplicar el modelo en una cohorte de validación de nuestro

centro, el análisis estadístico reveló una capacidad de discriminación de 0,777 y de 0,824 al añadir el NLR.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio ha desarrollado un modelo predictivo de riesgo de amputación mayor y/o muerte tras un procedimiento de revascularización en pacientes con ICAMI, siendo el primero en estimar este riesgo a 90 días. Un NLR incrementado se asocia a una peor supervivencia y tasas de salvamento de extremidad a 90 días en pacientes con ICAMI, por lo que podría ser utilizado en su estratificación de riesgo. La incorporación del NLR en nuestro modelo predictivo basal ha demostrado una mejora significativa en la reclasificación y una tendencia a mejora en capacidad de discriminación y del mismo. La validación de nuestro modelo en una nueva cohorte de pacientes del mismo centro ha confirmado su robustez y capacidad de generalización, sin embargo, precisa de trabajos de validación externa fuera del entorno geográfico-poblacional donde se ha desarrollado para poder garantizar su fiabilidad.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The growing advancements in open and endovascular techniques have led to widespread indications for revascularization in most patients with chronic limb-threatening ischemia (CLTI). However, some cases still have a discouraging short-term outcome. Identifying preoperative variables that characterize these patients could be important to avoid futile decisions.

OBJECTIVES: 1) To identify preoperative variables associated with a higher risk of major amputation and/or death at 90 days following revascularization (open surgical or endovascular) for CLTI and to establish a predictive model for this time interval. 2) To evaluate whether there is an independent association between preoperative neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) and the risk of major amputation and/or death at 90 days following revascularization for CLTI. 3) To determine whether the incorporation of NLR and PLR into the baseline predictive model improves its discriminatory capacity and, 4) To validate the previous predictive models for the risk of major amputation and/or death at 90 days of revascularization in a new cohort of patients with CLTI from the same center.

METHODS: Retrospective study. Cohort 1: Patients undergoing revascularization procedures for CLTI at the Vascular Surgery Department of Hospital del Mar (Barcelona, Spain) between January 2005 and December 2015 were consecutively included in this study. These procedures included both open surgical bypass and endovascular techniques. For external validation, a second cohort comprised of consecutive patients who underwent open or endovascular procedures for CLTI at the same institution between January 2016 and December 2018 was utilized. Re-interventions and cases of acute limb ischemia were excluded from both cohorts.

RESULTS: Cohort 1: A total of 515 consecutive patients (mean age 72.72 years; 73.4% male) presenting with rest pain (171 cases; 33.2%) or ischemic lesions (344 cases; 66.8%). Among these patients, 287 (55.7%) underwent endovascular revascularization and 228 (44.3%) underwent open surgical bypass. The overall rates of major amputation, mortality, or combined events at 90 days were 4.1% (n=21), 9.1% (n=47), and 12.8% (n=66), respectively. No significant differences were found between open and endovascular surgery concerning the composite endpoint. Risk factors associated with a combined event at 90 days included age (OR=1.04; p=0.014), preoperative anemia (OR=0.80; p=0.003), history of acute myocardial infarction (OR=2.68; p=0.007), ischemic ulcers (OR=2.57; p=0.014), and below-the-knee revascularization (OR=2.20; p=0.007). The model's discrimination was robust (area under the ROC curve=0.75). Penalized spline analysis demonstrated a linear association between NLR and PLR and the risk of major amputation and/or death. When NLR and PLR were incorporated, only NLR maintained a statistically significant association with the risk of mortality and/or major amputation at 90 days following intervention. Moreover, NLR demonstrated enhanced reclassification based on NRI and IDI metrics. Continuous NLR improved the area under the ROC curve to 0.777 (95% CI 0.71-0.83), while an NLR >5.5 yielded an AUC of 0.768 (95% CI 0.70-0.83), though the difference was not statistically significant.

External validation cohort: This cohort comprised 170 patients with a mean age of 73.7 years; mostly men (70.6%), presenting with either rest pain (28 patients; 16.5%) or ischemic lesions (142 patients; 83.5%). Among them, 98 patients underwent endovascular revascularization (57.6%), and 72 patients underwent open surgical bypass (42.4%). No significant differences were noted in the composite endpoint between open and endovascular techniques. Applying the model to the external validation cohort from

our center, statistical analysis revealed a discrimination capacity of 0.777, which improved to 0.824 with the addition of NLR.

CONCLUSIONS: This study has developed a predictive model for the risk of major amputation and/or death following a revascularization procedure in patients with CLTI, being the first to estimate this risk at 90 days. Elevated NLR is associated with decreased survival and lower rates of limb salvage at 90 days in CLTI patients, suggesting its potential utility in risk assessment. Incorporating NLR into the baseline predictive model has demonstrated a significant improvement in reclassification and a trend towards improved discriminatory capability. The external validation of our model in a new cohort of patients from the same institution has confirmed its robustness and generalizability. Nonetheless, validation beyond the original geographic and population context is essential to ensure its reliability.

1. INTRODUCCIÓN

La arteriopatía ocliterante crónica de miembros inferiores, forma de presentación clínica más frecuente de la enfermedad arterial periférica (EAP), constituye un trastorno clínico cada vez más común y que genera costos crecientes de atención médica en todo el mundo(1). Sus formas clínicas más graves, reunidas recientemente bajo la denominación de Isquemia Crónica Amenazante de Miembros Inferiores (ICAMI), se asocian a dolor de difícil control y amputación, con la consiguiente disminución en la calidad de vida y aumento de la mortalidad.

1.1. Definición de Isquemia Crónica Amenazante de Miembros Inferiores

La ICAMI se define por la presencia de dolor en reposo o lesiones isquémicas, habitualmente en el pie, ya sean úlceras o gangrena, de más de dos semanas de evolución y atribuibles a una arteriopatía ocliterante crónica objetivamente demostrada(2).

En las últimas décadas, las formas de EAP que se asociaban a riesgo de pérdida de extremidad se reunían bajo el nombre de “Isquemia Crítica de Miembros Inferiores”. Sin embargo, según la guía más reciente de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculat (ESVS)(3), debe evitarse esta denominación debido a que no logra abarcar a todos los casos que son evaluados y tratados por una isquemia crónica que amenaza la extremidad en la práctica clínica. En esta guía se propone el término de ICAMI para incluir a un grupo más amplio y heterogéneo de pacientes con diversos grados de isquemia, desde aquellos con retraso en la cicatrización de heridas o úlceras hasta aquellos con un riesgo claro de amputación mayor.

La ICAMI, por otra parte, excluye ciertas situaciones clínicas, como las úlceras

puramente venosas, la isquemia aguda de miembros, el "trash foot" agudo por siembra microembólica, la isquemia secundaria a émbolos, la lesión vascular traumática o la extremidad catastrófica, así como aquellas lesiones tróficas relacionadas con condiciones no ateroscleróticas, como las vasculitis, enfermedades del colágeno, enfermedad de Buerger, neoplasias, dermatosis y arteritis por radiación(3).

1.2. Antecedentes históricos

La primera aproximación al concepto de isquemia crónica de miembros inferiores que podía asociarse a riesgo de pérdida de la extremidad fue propuesta por René Fontaine en 1954, cuando clasificó a este trastorno en cuatro estadios clínicos, de los cuales los dos últimos (III: dolor en reposo o IV: lesión trófica isquémica), correspondían a una EAP grave con riesgo para la extremidad. La clasificación era exclusivamente clínica, sin atender a criterio hemodinámico alguno (4).

En 1986, la primera guía clínica de la *Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery (SVS/ISCVS)* sobre la isquemia crónica de miembros inferiores incluyó una clasificación conocida como la *Clasificación de Rutherford* (5), revisada en 1997(6). Esta clasificación, en su forma original, añadió a la presentación clínica parámetros hemodinámicos objetivos, como el registro pletismográfico de las ondas de volumen de pulso o las mediciones de la presión sistólica en el tobillo y dedo, con el fin de mejorar la categorización de los pacientes. Rutherford organizó la isquemia crónica en 4 grados (0-III) y 7 categorías (0-6), situándose en riesgo de pérdida de la extremidad los pacientes de las categorías 4 a la 6.

Varios años más tarde, catorce sociedades científicas, representando las disciplinas de medicina, cirugía vascular, radiología intervencionista y cardiología en Europa y América del Norte, publicaron un documento de consenso sobre la clasificación

y tratamiento de los pacientes con EAP. Su enfoque incluyó recomendaciones prácticas para el cribado de la EAP, su evaluación clínica, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El documento resultante fue denominado el "*Documento de Consenso Inter-Sociedades Transatlántico*" (TASC, por sus siglas en inglés) (7). En 2007, se actualizó el consenso involucrando a representantes de Australia, Sudáfrica y Japón, que se conoció como *TASC II*(2). Si bien TASC II aborda todos los aspectos de la EAP, la clasificación anatómica detallada en TASC II ha recibido considerables críticas, debido a que se asignan algoritmos de tratamiento específicos (quirúrgicos frente a endovasculares) según la clasificación de las lesiones. Más allá de esta polémica, el TASC II divide la distribución anatómica de las lesiones oclusivas en aorto-ilíacas y fémoro-poplíteas (Figuras 1 y 2), por lo que años más tarde, en 2015, se le añadió un suplemento para la clasificar las lesiones del sector infrapoplíteo (Figura 3)(8). Los patrones de lesión se agrupan desde la letra A hasta la letra D en función del grado de estenosis u oclusión de la arteria implicada. Este consenso utiliza también las clasificaciones de Fontaine y Rutherford, por lo que no cambian los criterios previos hemodinámicos y clínicos que definen la ICAMI, y además introduce la valoración de úlceras en el pie de los pacientes diabéticos, dividiéndolas en tres categorías generales: úlceras isquémicas, neuroisquémicas y neuropáticas.

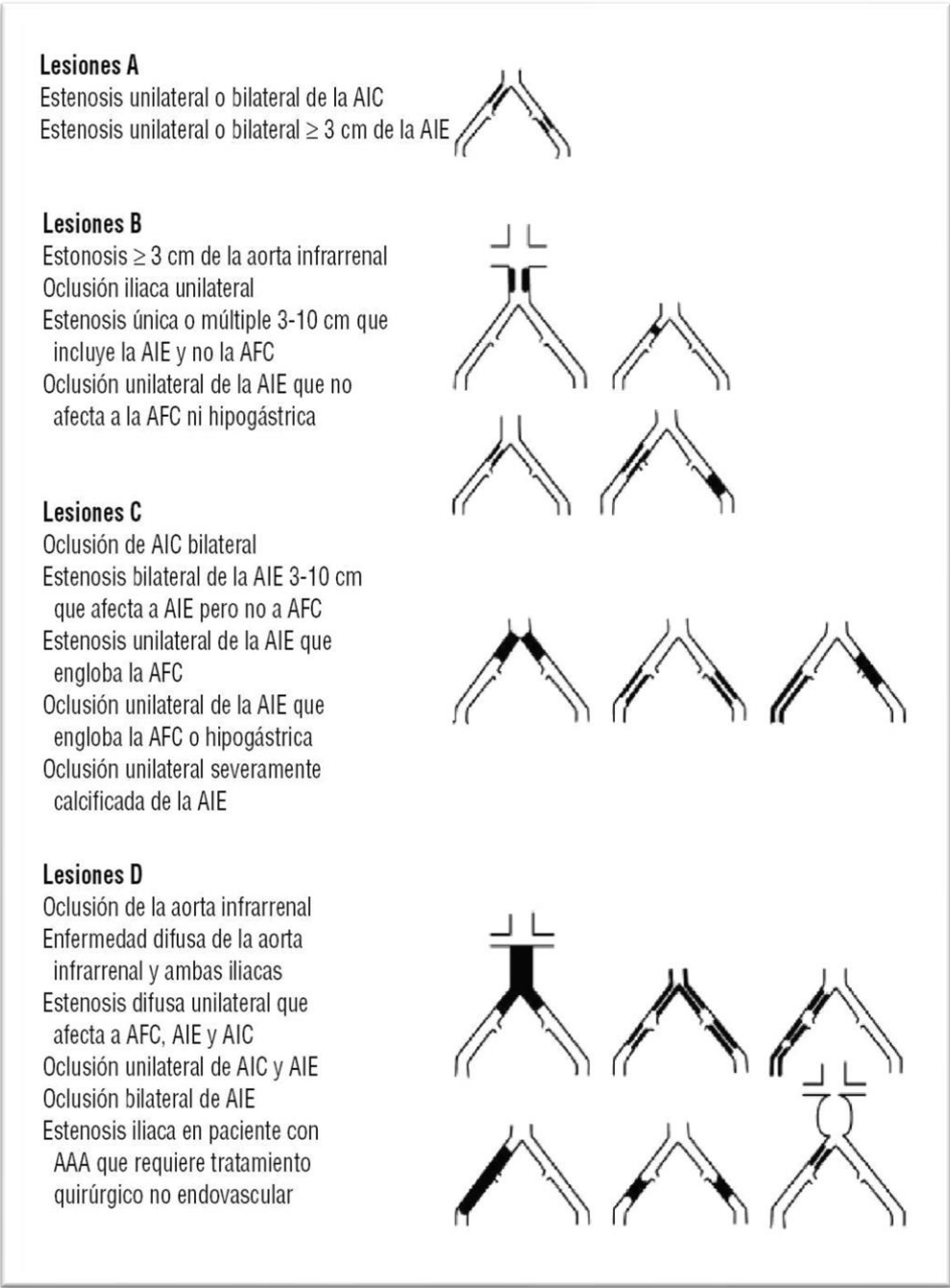


Figura 1. Clasificación TASC de las lesiones aorto-iliacas.

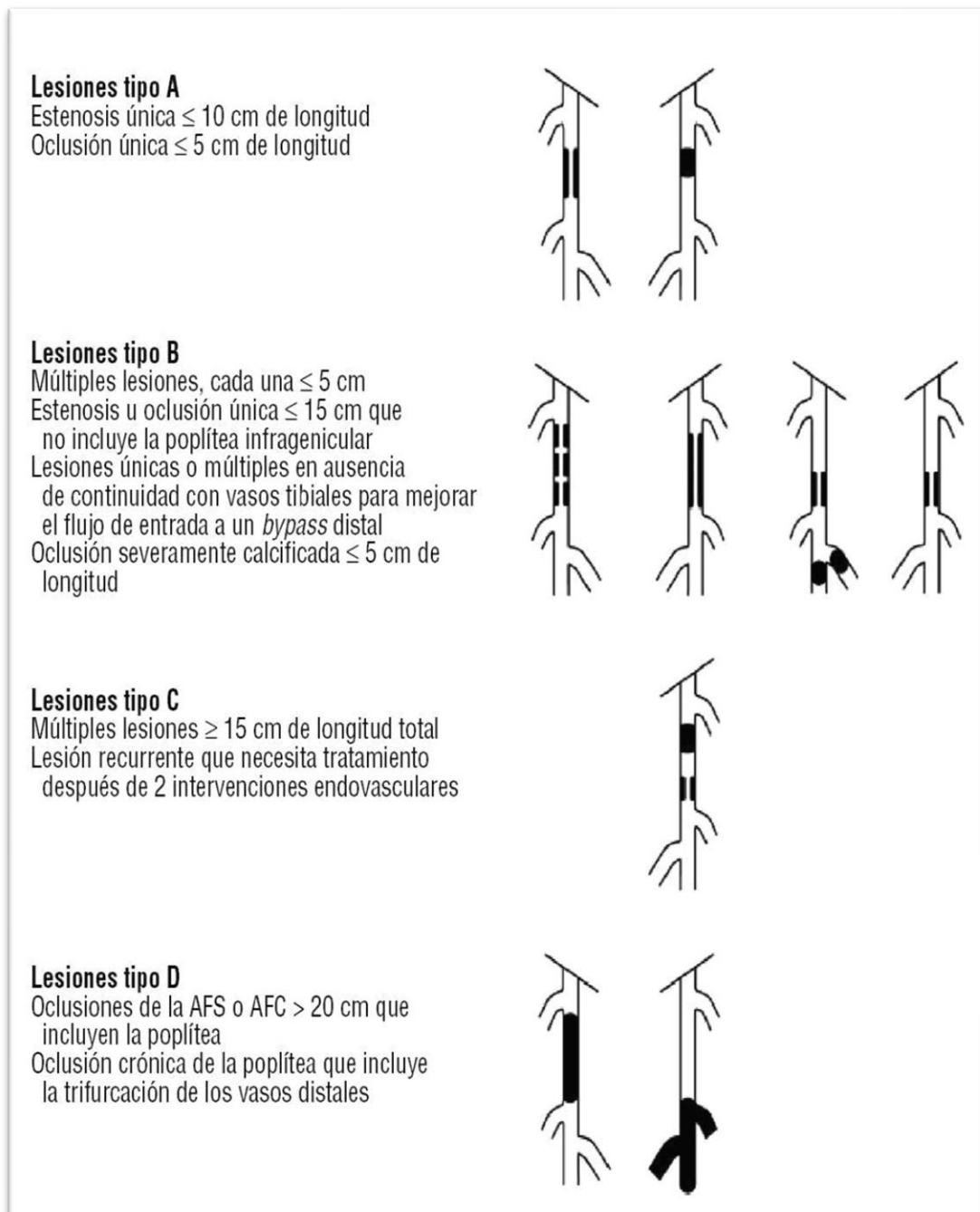


Figura 2. Clasificación TASC de las lesiones fémoro-poplíteas.

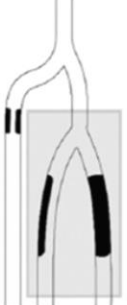
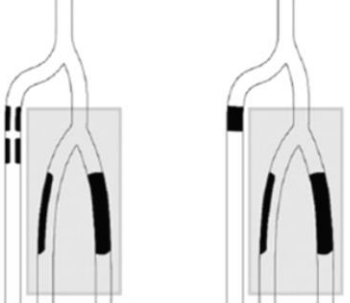
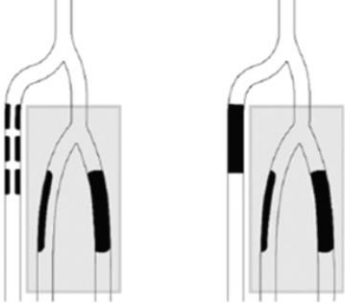

| | |
|---|--|
| <p>Lesiones TASC A</p> <p>Estenosis unifocales, ≤ 5 cm de longitud, en la arteria tibial objetivo con oclusión o estenosis de severidad similar o peor que en las otras arterias tibiales.</p> |  |
| <p>Lesiones TASC B</p> <p>Estenosis múltiples, cada una de ≤ 5 cm de longitud, o con longitud total ≤ 10 cm, o una sola oclusión de ≤ 3 cm de longitud, en la arteria tibial objetivo con oclusión o estenosis de severidad similar o peor que en las otras arterias tibiales.</p> |  |
| <p>Lesiones TASC C</p> <p>Estenosis múltiples en la arteria tibial objetivo y/o una sola oclusión con longitud total de la lesión ≥ 10 cm con oclusión o estenosis de severidad similar o peor que en las otras arterias tibiales.</p> |  |
| <p>Lesiones TASC D</p> <p>Múltiples oclusiones que involucran la arteria tibial objetivo con longitud total de la lesión ≥ 10 cm o calcificación densa de la lesión o no visualización de colaterales. Las otras arterias tibiales ocluidas o con calcificación densa.</p> |  |

Figura 3. Clasificación TASC de las lesiones infrapoplíteas.

1.3. Epidemiología

En 2010, se estimaba que más de 200 millones de personas en todo el mundo padecían EAP, representando un aumento del 23.5% desde 2000(9). Este incremento se cree que se debe en gran medida al envejecimiento de la población y al incremento de la prevalencia de ciertos factores de riesgo, especialmente la diabetes mellitus (DM). Se piensa que estas cifras subestiman casi con certeza la verdadera carga de la enfermedad, ya que se basan en gran medida en estudios comunitarios que definen la EAP en función de la disminución del ITB. De forma paralela, aunque es una creencia generalizada que la ICAMI constituye un problema creciente en la atención médica a nivel mundial, los datos epidemiológicos específicos son extremadamente limitados.

Estimaciones recientes sugieren que se diagnostican hasta 1000 casos nuevos de ICAMI por millón de habitantes cada año en Europa y América del Norte, con una tasa de amputación mayor del 20% en el primer año (10). Se han revelado tasas de mortalidad tan elevadas como del 20% a los 6 meses del diagnóstico y superan el 50% a los 5 años(11). Estas altas tasas de mortalidad superan las de cualquier otra forma de enfermedad cardiovascular, incluida la enfermedad coronaria sintomática, y reflejan la gran carga aterosclerótica sistémica asociada con las formas más graves de la EAP. Además de la escasa tasa de supervivencia, el pronóstico con respecto a la preservación de las extremidades en pacientes con ICAMI puede ser desfavorable, especialmente en pacientes que no tienen opción a ninguna técnica de revascularización, donde se han registrado tasas de amputación mayor de hasta 40% a los 6 meses (12). Asimismo, la ICAMI conlleva una disminución en la calidad de vida y costos de tratamiento elevados, especialmente cuando la amputación es inevitable. Se estima que la incidencia de ICAMI en la sociedad occidental está en constante aumento en concordancia con el aumento de factores de riesgo cardiovascular, representando una carga muy relevante para los

proveedores de atención médica y los recursos(13).

1.4. Etiología y factores de riesgo

1.4.1. Factores de riesgo intrínsecos (no modificables)

- **Edad:** es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EAP, con una relación lineal entre la edad y la EAP y con un mayor riesgo en el grupo de edad >70 años (14). La edad promedio de los pacientes con ICAMI es de aproximadamente 75 años(7). En pacientes con más de 75 años, la ICAMI a menudo ocurre en el contexto de otras condiciones comórbidas relacionadas también con la edad, como insuficiencia renal crónica y diabetes(15,16).
- **Sexo:** Se asume que la prevalencia de la EAP, basada en el índice tobillo-brazo (ITB), es igual en ambos sexos. Esto se debe probablemente al hecho de que las mujeres presentan con mayor frecuencia un ITB limítrofe y períodos más prolongados sin síntomas en comparación con los hombres(17–19). En pacientes con claudicación intermitente (CI), aproximadamente dos tercios son hombres(20,21). Pese a estos datos, hay muy poca evidencia científica en cuanto el riesgo de padecer ICAMI en función del sexo. Según la escasa literatura(22,23), la prevalencia es solo ligeramente menor en mujeres en comparación con hombres y solo un estudio(21) reporta más prevalencia en hombres, en los que además su pronóstico es peor. Se trata de una cohorte retrospectiva de 199.953 pacientes afectados de ICAMI tratados en el sistema público alemán. Dentro de los pacientes hospitalizados, las mujeres representan una proporción menor (43% vs. 57%; $p < 0,001$) y durante la hospitalización inicial, éstas se sometieron con menor frecuencia a angiografías diagnósticas (67 vs. 70%) y procedimientos de

revascularización (61 vs. 65%; ambas $p < 0,001$). Además, al realizar una regresión de Cox, se observó que el sexo femenino se asociaba con un aumento en la supervivencia global (RR 0,95; IC 95% 0,94–0,96) y en la supervivencia libre de amputación (CR 0,84; IC 95% 0,83–0,85; ambos $p < 0,001$). Por otra parte, diversos estudios han demostrado que las mujeres diagnosticadas de ICAMI son de mayor edad comparando con los hombres(24,25).

1.4.2. Factores de riesgo extrínsecos (modificables)

- **Tabaquismo:** La asociación entre tabaco y EAP se ha establecido desde hace mucho tiempo, con una relación lineal entre la cantidad de cigarrillos fumados y la gravedad de la EAP (26). Por otra parte, los fumadores tienen 4 veces más riesgo de padecer ICAMI que los no fumadores, y aquellos que han dejado de fumar experimentan una disminución en esta incidencia(14,27). El humo del cigarrillo está implicado en procesos inflamatorios que impulsan el desarrollo de lesiones ateroscleróticas(28,29). Además, se ha implicado al humo del cigarrillo en la activación y deposición de plaquetas en la pared vascular, lo que finalmente lleva a la aterosclerosis(30,31). Es decir, fumar puede impulsar el desarrollo de la ICAMI a través de vías que son independientes de la diabetes, por lo tanto, los fumadores con diabetes concurrente experimentarán los efectos combinados de ambos factores al aumentar el riesgo de ICAMI.
- **Diabetes:** La prevalencia de EAP en individuos diabéticos oscila entre el 20% y el 30%(32,33). La probabilidad de padecer EAP aumenta hasta un 26% por cada aumento de 1% en la hemoglobina glicosilada (HbA1c). La duración y gravedad de la diabetes se correlacionan con la incidencia y extensión de la EAP (34) de tal forma que los diabéticos tienden a tener formas más agresivas de EAP, lo que

resulta una necesidad de amputación de 5 a 10 veces mayor que en los no diabéticos. Se cree que la patogénesis subyacente está impulsada por la formación de productos finales de glicación avanzada inducida por la glucosa(35), que aumentarían la captación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en los macrófagos. Estos habrían de evolucionar a células espumosas y acumularse en la capa subendotelial de la pared arterial para formar lesiones ateroscleróticas (36). Además, se sabe que la diabetes afecta preferentemente a los pequeños vasos distales que son menos susceptibles a la revascularización quirúrgica, lo que predispone aún más a estos pacientes a la amputación de miembros inferiores(37,38). Este factor de riesgo es tan significativo que las recomendaciones actuales de detección incluyen un ITB cada 5 años en todos los pacientes con diabetes (14,26,27)

- **Hipertensión arterial:** Un estudio en población asiática (39)mostró por primera vez que, aunque la hipertensión arterial y el aumento del índice de masa corporal (IMC) pueden ser factores de riesgo de ICAMI, estos dos factores pueden no tener un efecto adicional en el riesgo de amputación en presencia de diabetes. Pese a ello, otros estudios sobre la etiología de la EAP han propuesto una vía común para la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad a través de la formación de productos finales de glicación avanzada y el aumento de la captación de lipoproteínas de baja densidad en los macrófagos (40) Por lo tanto, es probable que estos tres factores compartan vías comunes en el desarrollo de la ICAMI.
- **Dislipemia:** La teoría lipídica de la aterosclerosis data de hace más de un siglo (41)Se ha estudiado con profusión la asociación entre dislipemia y progresión de la aterosclerosis hacia formas más graves y existen múltiples evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas que sustentan esta asociación (42–48).

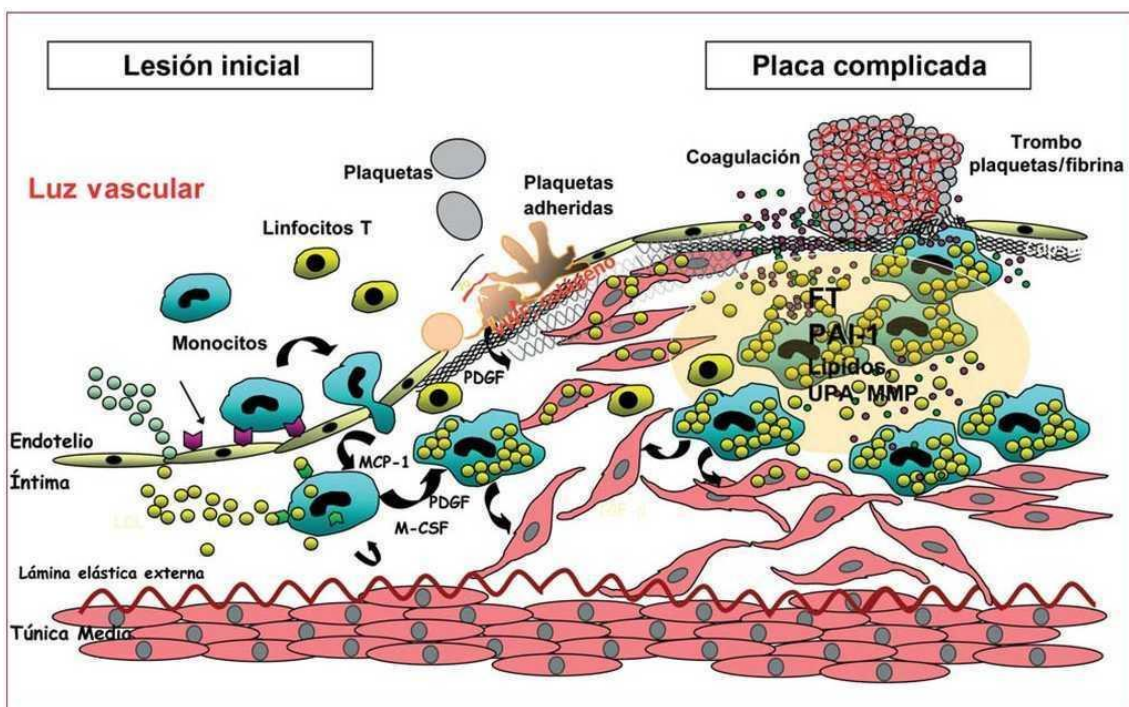
Los niveles elevados de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos son factores de riesgo independientes para la EAP, mientras que niveles reducidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) también parecen estar asociados con un aumento de la mortalidad en pacientes con EAP (45). Aunque la hipertrigliceridemia parece ser aterogénica, su papel en el desarrollo y progresión de la EAP aún no está completamente definido (49). El estudio de Framingham informó que un nivel de colesterol en ayunas superior a 125 mg/dl resultó en el doble de incidencia de EAP (27,42)

- **Enfermedad renal crónica (ERC):** Especialmente la enfermedad renal crónica en etapa terminal es un significativo factor de riesgo para EAP y la pérdida de extremidades, especialmente en asociación con la DM. Los pacientes afectados suelen tener arterias intensamente calcificadas y un patrón de enfermedad arterial distal (20)

1.4.3. Rol de la inflamación

La aterosclerosis, la entidad subyacente de la ICAMI, es un proceso inflamatorio crónico que involucra diferentes células como los neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas (31,50,51). La activación celular en la placa aterosclerosa, particularmente la activación e interacción entre plaquetas y leucocitos (especialmente neutrófilos), es crucial para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis y la trombosis. Las plaquetas se activan en respuesta a la exposición de colágeno y proteínas subendoteliales, adhiriéndose al sitio de la lesión y liberando mediadores que amplifican la activación y agregación plaquetaria. Los neutrófilos se activan por citoquinas proinflamatorias y, a su vez, inducen la activación plaquetaria mediante la liberación de proteasas y especies reactivas de oxígeno (Figura 4). La formación de agregados neutrófilo-plaquetas aumenta

la inflamación y el riesgo de oclusión vascular, contribuyendo a su vez a la progresión de la placa aterosclerosa y su potencial ruptura (44). Esta interacción perpetúa la inflamación crónica, debilita la capa fibrosa de la placa y favorece la formación de trombos, incrementando el riesgo de eventos isquémicos graves como infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares (50)



* FT: factor tisular; M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos; MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas; PAI-1: inhibidor del del plasminógeno tipo-1 activado; PDGF: factor de crecimiento plaquetario; UPA: activador del plasminógeno tipo uroquinasa.

Figura 4. Representación esquemática de la evolución de la placa aterosclerótica desde etapas iniciales de disfunción endotelial a etapas avanzadas con la presencia de placas complicadas(44).

Debido a este proceso inflamatorio crónico característico de los pacientes con EAP, el número de neutrófilos habitualmente está elevado. En este contexto, se ha asociado un

aumento en el Cociente Neutrófilo-Linfocito (NLR), calculado a partir del recuento de glóbulos blancos, con un mayor riesgo de progresión a ICAMI y una mayor mortalidad(52). Un NLR elevado sugiere un desequilibrio de células inflamatorias (dominio desproporcionado de neutrófilos sobre linfocitos), y puede ser el reflejo de un desequilibrio más profundo en la respuesta inmunológica, con un predominio de las células efectoras sobre las células reguladoras, principalmente las células T auxiliares CD4+ (53)

Por otro lado, la validez del uso del Cociente Plaqueta-Linfocito (PLR) como marcador inflamatorio es secundaria al efecto proinflamatorio ejercido por las plaquetas. Inicialmente investigado en diversos ensayos clínicos oncológicos (54,55), este biomarcador ha ganado una validez cada vez mayor como predictor de declive funcional moderado a severo en pacientes con EAP, ya que niveles elevados se asocian con un alto riesgo de ICAMI (56)

Sin embargo, a la luz de la literatura actual, no hay datos suficientes para respaldar la formulación de un modelo conceptual o fisiopatológico que vincule ambos.

Tras realizar una revisión sistemática de la literatura disponible, destaca la escasa cantidad de contribuciones científicas en las últimas tres décadas relacionadas con estos marcadores y la ICAMI. Por ejemplo, al realizar una búsqueda en PubMed sobre la asociación entre la ICAMI y el NLR, se identificaron solo 18 artículos (10,51,56–74), siendo del 2010 el más antiguo y del 2022 el más reciente. Menos aún son las publicaciones que asocian el PLR y la ICAMI, encontrándose solo 9 artículos en total, habiendo estado el primero publicado en 2013 y el más reciente en 2021 (53,60,66–68,70,75,76). Estas cifras son muy reducidas si se comparan con otras patologías vasculares igual o menos frecuentes en la práctica diaria.

A pesar de esta brecha, sabemos que la aterosclerosis es principalmente una

enfermedad inflamatoria, y las terapias efectivas en la actualidad, especialmente las estatinas y antiagregantes, se asocian con la disminución de la respuesta inflamatoria (77)

1.5. Clasificación

Con el objetivo de personalizar el tratamiento y optimizar los resultados de la revascularización, se han empleado diversas clasificaciones para los pacientes con EAP, en particular para aquellos con ICAMI. Entre las clasificaciones más reconocidas se encuentran las de Fontaine, Rutherford, TASC, TASC II, Wifi y GLASS.

La clasificación de la enfermedad en pacientes con ICAMI sigue siendo un desafío debido a la amplia topografía y complejidad de las lesiones, especialmente en pacientes cada vez más añosos y con condiciones comórbidas. Aunque los sistemas que se centran en segmentos topográficos arteriales, como el TASC, resultan útiles para evaluar el rendimiento específico de un tratamiento según la topografía de la lesión (Figura 1-3), presentan limitaciones en la toma de decisiones clínicas. Otra limitación adicional es que la mayoría de las clasificaciones no incorporan la anatomía del pie en su evaluación.

| Grado | W I fi | | | | Estimación del riesgo de amputación / necesidad de revascularización |
|-------|--|---|--|---|--|
| | Úlcera | Gangrena | Isquemia | Infección | Estadio |
| 0 | No Dolor en reposo | No | ITB >0,8 PST >100mmHg PSD, TcPO2 >60mmHg | No | 1: Muy bajo riesgo |
| 1 | Úlcera superficial, sin compromiso óseo, excepto si está limitado a falange distal | No | ITB 0,6-0,79 PST 70-100mmHg PSD, TcPO2 40-59mmHg | Infección local leve, afectando solo la piel y el tejido subcutáneo, eritema > 0,5 a ≤ 2 cm. | 2: Bajo riesgo |
| | | | | | Implica pérdida menor de tejido, salvable con amputación digital (1-2 dedos). |
| 2 | Úlcera profunda con exposición ósea. Sin compromiso del calcáneo | Gangrena limitada a los dedos | ITB 0,4-0,59 PST 50-70mmHg PSD, TcPO2 30-39mmHg | Infección local moderada, con eritema >2 cm o que afecta estructuras más profundas. | 3: Riesgo moderado |
| | | | | | Implica mayor pérdida de tejido, salvable con amputación digital múltiple (>3 dedos) o amputación TMT. |
| 3 | Úlcera profunda que compromete antepié y/o mediopié y/o calcáneo | Gangrena extensa de antepié y/o mediopié y/o calcáneo | ITB < 0,39 PST < 50mmHg PSD, TcPO2 <30mmHg | Infección local grave con SIRS, definido por 2 o más de los siguientes: 1. Temperatura >38°C o <36°C 2. FC >90 lpm 3. FR >20 rpm o PaCO2 <32mmHg 4. Leucocitos >12.000 o <4.000 c/mm o formas inmaduras < 10% | 5: Irrecuperable |
| | | | | | Implica pérdida extensa de tejido, salvable solo mediante reconstrucciones complejas del pie (TMT atípica, Chopart o Lisfranc) +/- cobertura + manejo complejo de las heridas. |

* ITB: índice tobillo/brazo; PST: presión sistólica en el tobillo; PSD: presión sistólica en el dedo; SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica; FC: Frecuencia Cardíaca; lpm: latidos por minuto; FR: Frecuencia Respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; PaCO2: Presión arterial de dióxido de carbono; TcPO2: Presión Transcutánea de Oxígeno.

Tabla 1. Sistema de clasificación Wifi.

| Sistema de clasificación | Dolor en reposo | Úlcera | Gangrena | Isquemia | Infección | Puntos clave |
|--------------------------|-------------------|--|---|---|-----------|--|
| Fontaine (1954) | Sí, Grado III/IV | Grado IV/IV; úlcera y/o gangrena | Grados IV/IV; úlcera y/o gangrena | Sí, diagnóstico clínico | No | <ul style="list-style-type: none"> - Modelo de isquemia pura. - No hay definiciones claras del espectro hemodinámico. - Omite la infección de herida. |
| Rutherford (1997) | Sí, Categoría 4/6 | Categoría 5: Pérdida menor de tejido - úlcera que no cicatriza, gangrena focal con isquemia difusa del pie | Categoría 6: Pérdida mayor de tejido - se extiende por encima del nivel del tarso, pie funcional no recuperable, aunque en la práctica, a menudo se refiere a gangrena extensa, posiblemente recuperable con esfuerzos significativos | <p>Sí; puntos de corte para la ICAMI.</p> <p>Categoría 4: PST <40 mm Hg; PSD <30 mm Hg</p> <p>Categoría 5 y 6: PST <60 mm Hg; PSD <40 mm Hg</p> | No | <ul style="list-style-type: none"> - Modelo de isquemia pura. - Las categorías 4-6 se basan en valores de corte para la ICAMI. - No hay un espectro de isquemia. - No reconoce la posible necesidad de revascularización. - No está destinado a pacientes con diabetes. - Los tipos de heridas no están detallados. - Omite la infección. |

| | | | | | | |
|--------------------------------------|---|--|--|--|--|--|
| TASC (2000) | Sí, si la PST <50 mmHg o PSD <30 mm Hg | Sí, si se cumplen los criterios de isquemia con una PST <70 mm Hg o una PSD <50 mm Hg | Sí, si se cumplen los criterios de isquemia con una PST <70 mm Hg o una PSD <50 mm Hg | Sí, si se cumplen los criterios anteriores, sin diferenciación entre diabéticos y no diabéticos | No | Centrado principalmente en la anatomía arteriográfica sin una estratificación detallada de la extremidad en sí misma. Las heridas y las infecciones no se clasifican. |
| TASC II (2007) | Sí, si la PST <50 mmHg o PSD <30 mm Hg | Sí, si se cumplen los criterios de isquemia con una PST <70 mm Hg o una PSD <50 mm Hg | Sí, si se cumplen los criterios de isquemia con una PST <70 mm Hg o una PSD <50 mm Hg | Sí, pero se señala que no hay un consenso respecto a los parámetros hemodinámicos vasculares necesarios para realizar el diagnóstico de ICAMI | No | Centrado principalmente en la anatomía arteriográfica sin una estratificación detallada de la extremidad en sí misma. Las heridas y las infecciones no se clasifican; se señalan problemas con los criterios hemodinámicos. |
| Clasificación WIFI SVS (2014) | Sí, si se confirma mediante criterios hemodinámicos | Sí: grados 0-3 Agrupados por profundidad, ubicación y tamaño, así como la magnitud del procedimiento de cobertura de heridas necesario para lograr la curación | Sí: grados 0-3 Agrupados por profundidad, ubicación y tamaño, así como la magnitud del procedimiento de cobertura de heridas necesario para lograr la curación | Sí: grados de isquemia 0- 3 Hemodinámica con espectro alterado en la perfusión; sin valor de corte para ICAMI Grado 0 poco probable que necesite revascularización | Sí: sistema de la IDSA (grados 0-3); los grados se correlacionan con el riesgo de amputación | Incluye EAP +/- diabetes con una variedad de heridas, isquemia e infección, clasificadas de 0 a 3; no hay un solo punto de corte para la ICAMI ya que se considera un espectro de enfermedad; la necesidad de revascularización depende del grado de isquemia, la gravedad de la herida y la infección; las úlceras se categorizan por la extensión y complejidad de la cirugía. |

*PST: Presión sistólica en el tobillo, PSD: Presión sistólica en el dedo, EAP: Enfermedad arterial periférica.

Tabla 2. Tabla comparativa entre los sistemas de clasificación de ICAMI.

1.6. Diagnóstico

1.6.1. Historia clínica, anamnesis y exploración física

El diagnóstico de ICAMI se establece a partir de la presencia de dolor isquémico en reposo, que afecta principalmente el antepié y empeora por la noche, a menudo requiriendo analgesia opiácea. Este dolor puede estar acompañado o no de una úlcera isquémica de más de dos semanas de duración, junto con evidencia de parámetros hemodinámicos gravemente afectados (2,78). Las úlceras isquémicas suelen localizarse en los dedos de los pies, el antepié o el talón, pero en pacientes con neuropatía diabética y deformidades en el pie, pueden afectar otras áreas. Estas úlceras son muy dolorosas, con un fondo pálido o necrótico y sin tejido de granulación, y necesitan un diagnóstico diferencial frente a otras úlceras (venosas, mixtas, hipertensivas, neuropáticas o neuroisquémicas) (2)

Además de una historia detallada de los síntomas presentados en la extremidad, es crucial registrar detalles relacionados con los factores de riesgo cardiovascular, medicación habitual, antecedentes de procedimientos de revascularización previos, así como eventuales amputaciones. Asimismo, la evaluación de la fragilidad, el estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud también reviste gran importancia.

Todos los pacientes con sospecha de ICAMI deben someterse a un examen físico completo (79,80). La palpación de los pulsos de las extremidades inferiores puede ayudar a determinar la probable distribución de la enfermedad arterial (81–85). Aunque pueden ser inespecíficas, características como la frialdad, piel seca, la atrofia muscular, la pérdida del pelo y las uñas distróficas son comunes. La palidez del pie al elevarlo, y el rubor al descender, así como un tiempo de relleno capilar aumentado (superior a los 5 segundos),

también son indicativos(84). En pacientes con sospecha de ICAMI que tienen una úlcera en el pie, es importante realizar una prueba de sondaje óseo para evaluar la profundidad y la probabilidad de osteomielitis subyacente (86,87)

1.6.2. Estudio hemodinámico no invasivo

El estudio hemodinámico no invasivo ofrece varias herramientas valiosas para evaluar a los pacientes afectados de ICAMI. **El índice tobillo-brazo (ITB)** es sencillo de realizar y rápido, recomendándose como la prueba hemodinámica no invasiva de primera línea en todos los pacientes con sospecha de ICAMI(88). Un ITB marcadamente reducido ($<0,4$) es sugestivo de ICAMI. Un ITB $>1,4$ se debe considerar como calcificación arterial y no puede valorar el grado real de isquemia. En estos casos se deberían realizar otras mediciones hemodinámicas(89), como el **índice dedo-brazo** o **la presión transcutánea de oxígeno**. Esta última evalúa la oxigenación tisular local, útil para planificar tratamientos y predecir la cicatrización de heridas, aunque puede ser afectada por condiciones cutáneas y requiere tiempo para estabilizarse. En conjunto, estas pruebas proporcionan una evaluación integral de la hemodinámica, aunque cada una tiene sus propias limitaciones y consideraciones específicas anormales. Una PSD <30 mmHg generalmente se asocia con isquemia avanzada (78,90–92).

Recientemente, se ha descrito el tiempo de aceleración pedal (PAT por sus siglas en inglés)(93). El PAT se define como el espacio de tiempo, en la curva de flujo arterial Doppler, entre el inicio de la sístole y su punto de máxima aceleración. Se mide en milisegundos (ms). Esta medición puede llevarse a cabo obteniendo la curva de flujo arterial mediante la realización de una ecografía Doppler estándar en un laboratorio vascular acreditado. El PAT evalúa en cinco arterias pedales: arteria arcuata, arteria metatarsal dorsal, arteria plantar medial, arteria plantar lateral y arteria plantar profunda.

Proporciona información fisiológica en tiempo real sobre el estado hemodinámico y puede aportar también conocimientos sobre la perfusión de los distintos angiosomas del pie. Un valor superior a 220ms es indicativo de necesidad de revascularización en pacientes con ICAMI.

1.6.3. Pruebas de imagen

Una vez establecido el diagnóstico hemodinámico, suele plantearse un diagnóstico morfológico para delimitar la mejor estrategia de revascularización.

La **ecografía Doppler** además de proporcionar información morfológica sobre la topografía lesional, ofrece información hemodinámica valiosa sobre la repercusión hemodinámica de las lesiones arteriales. Presenta una sensibilidad del 88% y una especificidad del 94%, comparado con la angiografía (92,94), lo que la convierte en una herramienta eficaz y confiable para la evaluación de la enfermedad arterial periférica. Las principales desventajas son que requiere tiempo y depende en gran medida del operador, y no produce un mapa continuo de lesiones.

Clásicamente, el diagnóstico morfológico de la EAP se ha realizado mediante angioTAC, angioRMN o angiografía convencional. La **angiografía por tomografía computarizada (angioTAC)** proporciona imágenes detalladas y de rápida adquisición, pero puede estar limitada en casos de alergia al yodo o insuficiencia renal. La **angio resonancia magnética (angioRMN)**, que no emplea radiación ionizante y utiliza contraste no yodado, es útil en pacientes con alergias al yodo, aunque puede ser menos precisa en áreas con movimiento, y también está limitada en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica(95,96). La **arteriografía con contraste yodado** ha constituido tradicionalmente la prueba “gold standard” para los pacientes con ICAMI, ofreciendo imágenes de alta resolución y

permitiendo intervenciones terapéuticas simultáneas, pero implica riesgos de nefrotoxicidad y reacciones alérgicas(97,98). Por último, **la arteriografía con CO2** es una alternativa segura para pacientes con insuficiencia renal o alergia al yodo, aunque su uso está limitado a ciertas áreas anatómicas debido a su limitada contrastación(98). Cada técnica tiene sus propias ventajas y limitaciones, y la elección depende del estado clínico del paciente y las consideraciones específicas del caso.

1.7. Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con ICAMI comienza con un enfoque médico integral. Es fundamental para mejorar los síntomas, prevenir la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. Los objetivos terapéuticos en el abordaje de la ICAMI son: controlar los factores de riesgo cardiovascular, aliviar el dolor asociado a la isquemia, controlar la infección, conseguir la cicatrización de las lesiones, evitar la pérdida de la extremidad y prolongar la supervivencia del paciente.

Este enfoque incluye varios componentes clave:

1.7.1. Tratamiento médico

Incluye administrar antiagregantes plaquetarios, controlar los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, y modificar el estilo de vida (renunciar al tabaquismo, realizar una dieta baja en colesterol y grasas saturadas y rica en fibras y realizar ejercicio físico) ya que gran parte de la mortalidad en este subgrupo poblacional es por eventos cardiovasculares (2,7).

El control del dolor isquémico incluye analgésicos hasta opioides en casos severos y medicamentos específicos para el dolor neuropático como la gabapentina o pregabalina.

El cuidado meticuloso de las heridas es esencial para prevenir infecciones y promover la cicatrización. Esto incluye desbridamiento regular de las heridas, uso de apósitos especializados y antibióticos cuando sea necesario.

Este enfoque integral en el tratamiento médico de ICAMI no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también puede retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la necesidad de intervenciones invasivas.

1.7.2. Tratamiento quirúrgico

Enfoque actual de la cirugía abierta (bypass) vs tratamiento endovascular (angioplastia y stent)

La revascularización del miembro afectado es el objetivo principal del tratamiento de la ICAMI. Existen distintas opciones para revascularizar el miembro, básicamente la cirugía abierta (actualmente bypass) y la endovascular (recanalización, angioplastia y eventualmente implantación de stent), cuya indicación depende tanto de la localización anatómica de la enfermedad oclusiva como de aspectos técnicos (disponibilidad de vena, longitud de la lesión, flujo distal, etc). La determinación del mejor método de revascularización debe ser individualizado en cada caso, y debe basarse en un balance entre el riesgo de la técnica y el grado y durabilidad de la mejoría esperable.

Según la literatura actual, no resulta sencillo establecer si la revascularización debe efectuarse en primer lugar de forma endovascular o mediante cirugía abierta en pacientes con ICAMI (99,100). Un argumento que se utiliza a menudo para elegir una estrategia endovascular primero es que después del fracaso de una terapia endovascular, la cirugía de bypass sigue siendo factible; sin embargo, esto no se basa en datos objetivos

y también hay evidencia de que la cirugía de bypass después de una intervención endovascular puede ser más compleja y asociarse a un pronóstico peor que la cirugía de bypass inicial (15,37,38) Además, la superioridad relativamente tardía de la cirugía abierta sobre la intervención endovascular a veces se considera irrelevante en los casos de ICAMI debido a las altas tasas de mortalidad a largo plazo de estos pacientes.

El estudio BASIL-1 demostró resultados similares en términos de supervivencia libre de amputación entre ambos tratamientos a corto plazo, aunque los pacientes que recibieron bypass con injerto venoso mostraron una mejor supervivencia a largo plazo(101). Esto sugiere que los pacientes con buena expectativa de vida y adecuada vena safena podrían beneficiarse más del bypass, mientras que aquellos con múltiples comorbilidades y menor expectativa de vida podrían optar por un tratamiento endovascular menos invasivo e igualmente efectivo a corto plazo. Sin embargo, los recientes ensayos clínicos BEST-CLI (102) y BASIL-2 (103) han aportado nuevas perspectivas. El BEST-CLI (Mejor Terapia Endovascular versus Mejor Terapia Quirúrgica para Pacientes con Isquemia Crítica de las Extremidades) asignó aleatoriamente a los pacientes en dos cohortes independientes: la primera cohorte (1620 sujetos) consistió en pacientes con una vena safena mayor adecuada para bypass; la segunda cohorte (480 sujetos) incluyó a los pacientes que no tenían vena safena mayor adecuada. Encontró que el bypass redujo significativamente las amputaciones mayores y la mortalidad en comparación con el tratamiento endovascular en pacientes con vena apta para bypass, mientras que BASIL-2 mostró resultados mixtos, con ventajas en la supervivencia libre de amputación para el tratamiento endovascular en la revascularización infrapoplítea. Estos estudios subrayan la importancia de considerar la anatomía vascular del paciente, su estado general de salud y las características específicas de la enfermedad al decidir la estrategia de tratamiento más adecuada(104).

Es probable que la revascularización en pacientes con ICAMI se vuelva más individualizada en el futuro, basándose en modelos de decisión multifactoriales, al menos incluyendo el riesgo sistémico, la gravedad de la isquemia de las extremidades y la anatomía vascular (39).

1.7.3. Amputación mayor

La amputación mayor del miembro (definida como cualquier amputación por encima del tobillo) está indicada en pacientes con ICAMI no susceptibles de revascularización, o en aquellos en los que la revascularización haya resultado infructuosa. En estos casos, se considera la amputación cuando existe una infección activa que no responde al tratamiento médico y amenaza la vida del paciente, cuando el dolor en reposo no puede ser controlado con analgésicos, o cuando existe una extensa necrosis con pérdida de la viabilidad del pie(7,105)

El objetivo principal de una amputación mayor es lograr la cicatrización primaria en el nivel más distal posible. Al decidir el nivel de amputación (infracondílea o supracondílea), es crucial evaluar el riesgo de no cicatrización y el estado funcional previo del paciente(106–108). Conservar la rodilla ofrece más posibilidades de volver a caminar con una prótesis, lo que implica un menor gasto energético. Sin embargo, a medida que el nivel de amputación se vuelve más proximal, aumenta la tasa de cicatrización primaria(106).

1.7.4. Tratamientos alternativos

Aunque el tratamiento óptimo e ideal para la ICAMI es, sin duda, la revascularización, lamentablemente, una proporción significativa de pacientes no son aptos para la revascularización debido a razones anatómicas o fisiológicas. Mientras que

la amputación mayor puede ser adecuada para algunos de estos pacientes, queda claro que hay un número significativo que podría beneficiarse de tratamientos basados en la no revascularización, principalmente para paliar el dolor. Sin embargo, existe una escasez de evidencia sólida con respecto a estas opciones de tratamiento, tales como el uso de vasodilatadores, prostanoïdes, la simpatectomía lumbar y la estimulación de la médula espinal, pero hasta ahora no hay suficiente evidencia que respalde su uso común y que muestre su eficacia a largo plazo(109)

1.7.5. Decisión terapéutica

La tendencia actual de las guías vasculares a nivel mundial destaca cada vez más la importancia de clasificar a los pacientes con ICAMI con el fin de optimizar los resultados del tratamiento y mejorar la comparación de los resultados. En concreto, la última guía de la Sociedad Europea de Cirugía Vasculat (ESVS)(9) tiene como objetivo mejorar la toma de decisiones estructurada en la ICAMI al proporcionar un algoritmo para la revascularización basada en la evidencia. Este algoritmo se compone de tres dimensiones: 1) la evaluación del riesgo del paciente (Patient risk), 2) la estadificación de la amenaza del miembro (Limb threat) y 3) el patrón anatómico lesional (ANatomy of vascular disease), y se denomina "PLAN". Los componentes de cada una de esas tres dimensiones son respectivamente: el modelo de predicción de la Iniciativa de Calidad Vasculat (VQI) para determinar el riesgo general del paciente(110), WiFi para la estadificación del riesgo del miembro y, el Sistema Global de Clasificación Anatómica de Miembros (GLASS por sus siglas en inglés) para identificar diferentes patrones anatómicos de enfermedad y la probabilidad relacionada de éxito de la revascularización.

Así pues, ante un paciente con ICAMI lo primero es estadificar el grado de amenaza del miembro aplicando la escala Wifi. Si se trata de un paciente con bajo riesgo (Wifi 1),

se recomienda tratamiento conservador mediante cuidados de la lesión trófica y vigilancia. Por el contrario, si se trata de un paciente con riesgo intermedio o alto ($Wifi > 2$), debemos plantear si el miembro es salvable o no. Si es salvable, hay que estimar el riesgo operatorio y si la supervivencia es mayor a 2 años, preguntarnos si es tributario a cirugía de revascularización. En caso afirmativo, se debe valorar la afectación arterial mediante el sistema de estadificación anatómica global GLASS y si la revascularización es factible y el paciente es de riesgo quirúrgico estándar o asumible, ofrecer cirugía de revascularización abierta en presencia de una vena apta disponible. De lo contrario, habría que optar por un tratamiento endovascular (Figura 5).

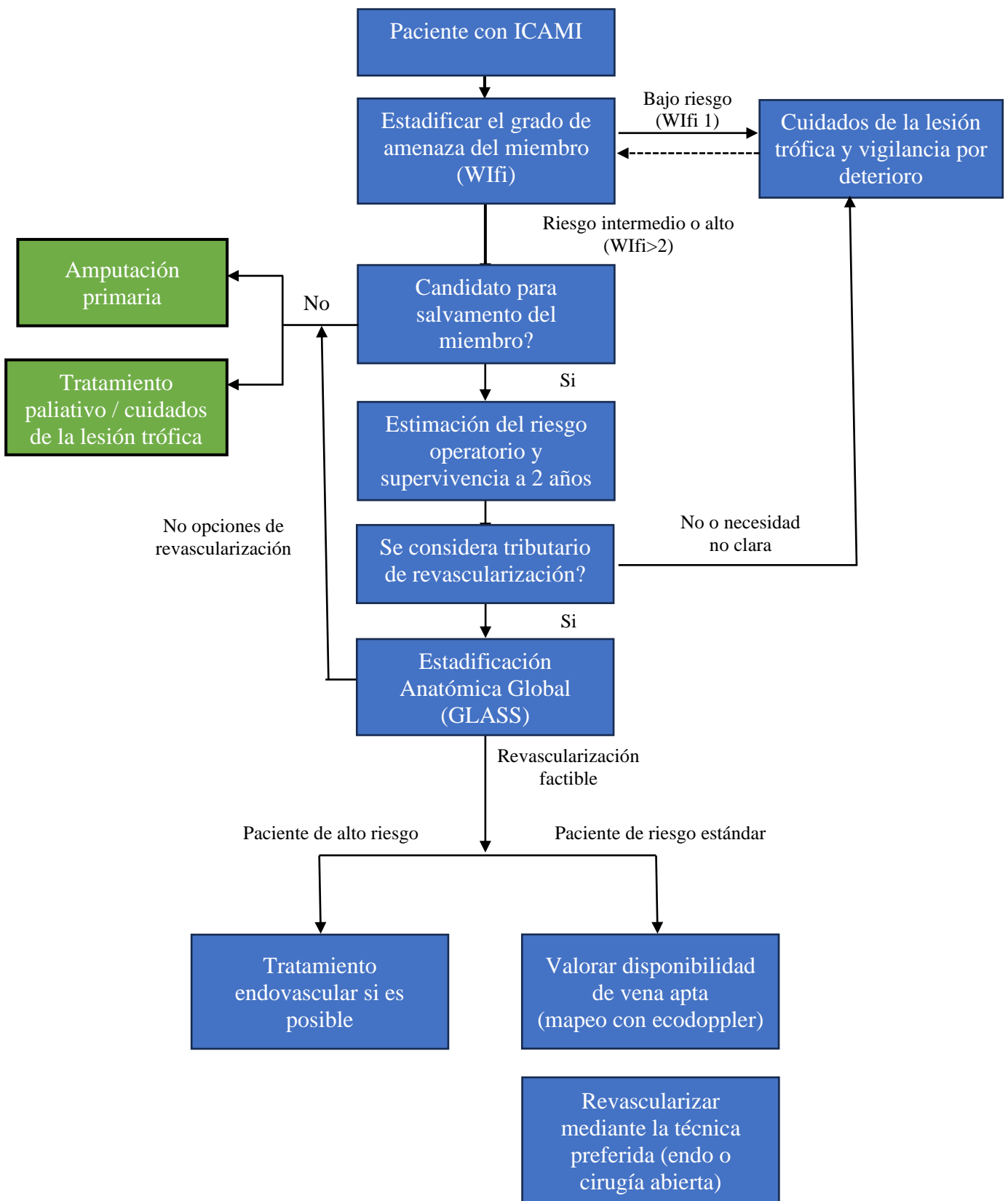


Figura 5. Algoritmo para la revascularización basada en la evidencia propuesto por la ESVS “PLAN”.

1.8. Pronóstico de los pacientes afectados de ICAMI

El pronóstico general y de las extremidades en los pacientes afectados de ICAMI es adverso, pues están en riesgo continuo de un evento cardiovascular mayor, amputación mayor y muerte. Se considera que cuando un individuo recibe por primera vez un diagnóstico de ICAMI, el riesgo de mortalidad es alrededor del 20-25% en un año, y alrededor del 60% en cinco años. Esta situación se ve agravada cuando la ICAMI se asocia con diabetes mellitus, pues se estima que hasta el 50% de todos los pacientes con ICAMI son diagnosticados con DM, y en ellos las tasas de éxito en la revascularización son menores, peor cicatrización de heridas y mayores tasas de amputación y mortalidad en comparación con aquellos sin diabetes (111)

Según un estudio del registro nacional holandés, las tasas de mortalidad por todas las causas y cardiovascular a 5 años en pacientes con ICAMI fueron el doble de altas (57% y 29%, respectivamente) en comparación con los pacientes con claudicación intermitente (31% y 15%, respectivamente) (112). Así pues, la ICAMI puede considerarse muy similar a una enfermedad terminal por cáncer. Pocas enfermedades connotan una tasa de mortalidad más alta. Los datos recopilados del Centro de Estadísticas del Cáncer de Estados Unidos muestran que, entre 22 tipos diferentes de neoplasias malignas, solo 6 tienen una tasa de mortalidad a cinco años más alta que la del ICAMI(113).

En términos generales, se sabe que de los pacientes con ICAMI, el 25% son tratados mediante amputación primaria, el 25% mediante tratamiento médico y en torno al 50% mediante revascularización; al año sólo el 25% está vivo sin síntomas de isquemia, mientras que el 25% ha fallecido, otro 20% sigue con ICAMI no resuelta y el 30% restante está vivo, pero amputado(2)

Según el documento de consenso europeo, la presencia de lesión trófica parece asociarse a un peor pronóstico en comparación al dolor en reposo, por lo que los pacientes con lesiones tróficas tendrían el doble de probabilidades de amputación de la extremidad. En un estudio de Dormandy et al., se refiere que más de la mitad de los pacientes sometidos a una amputación infracondílea por ICAMI no habían presentado síntomas de isquemia en los seis meses previos a la intervención (105).

1.8.1. Salvamento de extremidad y supervivencia inmediata (30 días)

Existen varios estudios focalizados en la mortalidad y la amputación mayor inmediata en pacientes revascularizados por ICAMI, y en la mayoría el seguimiento es a 30 días (54,114,115). Los dos ensayos clínicos más recientes son el BEST-CLI y el BASIL-2 (102,103), ambos explicados en párrafos anteriores.

El ensayo BEST-CLI, reportó una mortalidad a los 30 días del 1,7% vs 1,3% (grupo quirúrgico vs endovascular) con un HR de 1,54 (0,64-3,68 no significativo) en la primera cohorte. Como evento conjunto muerte por cualquier causa y/o evento adverso mayor a nivel de la extremidad (MALE por sus siglas en inglés), que incluye amputación mayor o reintervención a 30 días, obtienen una tasa de 20,2% en el grupo quirúrgico vs 34,7% en el grupo endovascular con un HR de 0,53 (0,43 – 0,65) para la cohorte 1. En la cohorte 2, los eventos adversos mayores en la extremidad ocurrieron en el 3,3% de los casos a los 30 días, no encontrando diferencias significativas entre los grupos. Mientras que el resultado combinado MALE y/o muerte por cualquier causa ocurrió en el 42,8% para el grupo quirúrgico y en el 47,7% para el grupo endovascular (HR 0,79; IC 95% 0,58 a 1,06; p=0,12) (102).

Por su parte, el ensayo BASIL-2, revela una morbilidad del 46% y una mortalidad del 6% a los 30 días para el grupo de bypass con vena, y una morbilidad del 42% y una mortalidad del 3% para el grupo de tratamiento endovascular (103).

Otro estudio amplio es la cohorte retrospectiva publicada en 2020 y dirigida por Tsay C. et al. que incluyó 5304 pacientes estratificados en 2 grupos: dolor en reposo vs lesión trófica. El objetivo fue la mortalidad y la amputación mayor a 30 días. La tasa de mortalidad obtenida fue del 3,8% en los pacientes con lesión trófica, y del 1,3% en los pacientes con dolor en reposo. De igual forma la tasa de amputación mayor a 30 días fue significativamente más elevada en los pacientes con lesión trófica 1,8% frente a 0,7% en los pacientes con dolor en reposo (116).

Otros autores han publicado datos similares, como el estudio realizado por Vierthaler et al., que analizó los resultados a corto plazo de la intervención endovascular en pacientes con ICAMI, obteniendo tasas de mortalidad y amputación mayor a los 30 días del 2,8% y 2,2% respectivamente (117). En concordancia con estos hallazgos, el registro italiano CLIMATE, en un estudio observacional multicéntrico y retrospectivo sobre 2399 pacientes tratados por ICAMI, presentó una mortalidad general del 3,1% a los 30 días (118)

Actualmente, existen solo 2 modelos de riesgo en pacientes intervenidos por ICAMI que evalúan la mortalidad y riesgo de amputación mayor a los 30 días de la intervención, el Finnvasc (54) y el CRAB (se desarrollarán más adelante) (119)

El modelo Finnvasc, derivado del registro nacional finlandés de intervenciones vasculares en pacientes con ICAMI, obtuvo una tasa de mortalidad postoperatoria del 3,1%, una tasa de amputación mayor a 30 días del 6,3% y una tasa combinada de mortalidad postoperatoria y/o amputación mayor a 30 días del 9,2%. Por su parte el modelo americano CRAB publicó una tasa de morbilidad mayor del 19,1% y una tasa de

mortalidad a 30 días del 2,9%, mientras que la tasa combinada de morbilidad mayor/mortalidad (M&M) fue del 10,1%.

1.8.2. Salvamiento de extremidad y supervivencia tardías

A pesar de los avances en las técnicas de revascularización, los pacientes afectados de ICAMI siguen teniendo un riesgo significativo de amputación mayor, especialmente si presentan comorbilidades como diabetes mellitus.

En términos de supervivencia, los pacientes con ICAMI tienen una tasa de mortalidad elevada a largo plazo debido a la naturaleza sistémica de la aterosclerosis, que afecta múltiples lechos vasculares, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. A los 5 años, la mortalidad alcanza hasta el 50%, lo que refleja la gravedad de la enfermedad subyacente(113)

Un estudio alemán sobre una cohorte retrospectiva que comparó los resultados de pacientes con ICAMI con y sin revascularización en un período entre 2009 y 2011, mostró que la revascularización está asociada con resultados significativamente mejores a corto y largo plazo en términos de amputación de extremidades (40,4% vs. 46,5% respectivamente) y mortalidad global (42,6% vs. 48,2% respectivamente)(120).

En cuanto a los modelos de riesgo que evalúan la mortalidad y riesgo de amputación al año de la intervención en pacientes intervenidos por ICAMI, existen tres: el ERICVA (121), el PREVENT III (122) y el Finnvasc (54), que han registrado tasas de mortalidad al año de 17%, 11,54% y 26,3% respectivamente, y tasas de amputación mayor al año de 24%, 17,24% y 14,8% respectivamente.

1.9. Escalas de riesgo y modelos predictivos

La estratificación del riesgo quirúrgico busca estimar de manera realista los resultados de los procedimientos considerando las diferencias individuales entre los pacientes(123). Entre las herramientas clave en la evaluación del riesgo se encuentran los modelos predictivos, que se dividen en dos categorías principales: los aditivos (también conocidos como escalas) y los logísticos(124).

Las escalas de riesgo son de uso sencillo, ya que implican asignar una puntuación a cada factor de riesgo presente en el paciente y luego sumarlos. Por ejemplo, factores como la edad, el estado de salud general, las comorbilidades y los resultados de pruebas diagnósticas pueden recibir una puntuación específica. Posteriormente, estas puntuaciones se suman para obtener una puntuación total que refleja el riesgo general del paciente. Aunque el resultado no es una estimación directa de la variable dependiente (como la mortalidad), sí se correlaciona con ella. Las escalas de riesgo son herramientas valiosas en la evaluación preoperatoria y pueden ayudar a informar a los pacientes y guiar las decisiones clínicas al proporcionar una estimación cuantitativa del riesgo para el paciente.

En contraste, los modelos logísticos implican una mayor complejidad en su cálculo. Estos modelos estiman directamente la variable dependiente, como la probabilidad de complicaciones postoperatorias o la mortalidad, mediante una ecuación que incluye coeficientes de regresión para cada factor de riesgo presente en el paciente. Aunque más complicados de aplicar, los modelos logísticos pueden proporcionar una estimación más precisa del riesgo y son útiles en situaciones donde se requiere una evaluación detallada y específica del riesgo, como en procedimientos quirúrgicos de alto riesgo o en pacientes con múltiples comorbilidades. Es importante destacar que la

mayoría de estos modelos se desarrollan en un momento específico y pueden volverse obsoletos con el tiempo debido a los cambios en la población atendida y las prácticas clínicas.

Estos modelos son útiles tanto a nivel individual como poblacional. A nivel individual, permiten estimar de forma cuantitativa el riesgo de un paciente antes de la cirugía, lo que orienta al médico en la toma de decisiones clínicas y proporciona información realista al paciente y sus familiares para que comprendan y acepten el riesgo. A nivel poblacional, son herramientas importantes para la gestión y mejora de la calidad asistencial. Al ajustar la gravedad y la comorbilidad, se eliminan las diferencias inherentes al paciente al comparar resultados entre diferentes centros o servicios, lo que permite atribuir las diferencias en los resultados a la calidad del servicio prestado(123,125).

En resumen, tanto los modelos aditivos como los logísticos son herramientas valiosas en la evaluación del riesgo preoperatorio. La elección entre ellos dependerá de la situación clínica específica, la disponibilidad de datos y la complejidad del caso.

1.9.1. Escalas de riesgo específicas para ICAMI

Hasta el momento, se han descrito cinco escalas de riesgo destinadas específicamente a predecir resultados adversos tras la revascularización de extremidades inferiores en pacientes con ICAMI: Finnvasc derivada del registro vascular finlandés, PREVENT III basada en el ensayo clínico PREVENT, la escala CRAB, el modelo de riesgo predictivo del estudio BASIL y recientemente el modelo ERICVA.

1.9.1.1. Escala Finnvasc, se publicó en 2007 y su objetivo principal fue desarrollar una herramienta clínica objetiva y de fácil aplicación para predecir mortalidad

y/o amputación mayor a 30 días tras revascularización quirúrgica infrainguinal por ICAMI. Incluyó en el estudio 3952 pacientes intervenidos entre 1991 y 1999 de endarterectomía de AFC, bypass fémoro-poplíteo o bypass fémoro-distal. Dividieron la muestra en 2 grupos: uno para el cálculo y otro para la validación interna. Los factores de riesgo significativos para la mortalidad postoperatoria y/o amputación mayor de extremidades inferiores a 30 días identificados fueron: diabetes mellitus, enfermedad coronaria, insuficiencia renal, gangrena del pie e intervención urgente. Estos factores de riesgo, junto con el tipo de revascularización quirúrgica, se incluyeron en la regresión logística, resultando como predictores independientes significativos de mortalidad postoperatoria y/o amputación mayor de extremidades inferiores a 30 días: diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria (EAC), gangrena del pie e intervención urgente. Se asignó 1 punto a cada uno de los predictores independientes resultando en valores de 0 a 4 y se evaluó el puntaje de riesgo aditivo en el conjunto de datos de validación reportando un área bajo la curva ROC de 0,605 (IC 95% 0,560–0,649; $p < 0,0001$). Asimismo, reportó una tasa de mortalidad postoperatoria y amputación mayor a 30 días del 3,1% y 6,3%, respectivamente, mientras que la tasa combinada de mortalidad postoperatoria y/o pérdida de extremidad a 30 días fue de 9,2% (54).

En 2008 se llevó a cabo una validación externa de la escala Finnvasc con una cohorte retrospectiva de 512 pacientes finlandeses afectados de ICAMI e intervenidos de forma endovascular en el sector infrainguinal. En el análisis multivariable la presencia de insuficiencia renal se identificó como factor de riesgo independiente para la mortalidad y/o amputación a 30 días, además de las 4 variables ya conocidas. Como consecuencia los autores sugirieron una modificación de la escala incluyendo este parámetro. Añadiendo la insuficiencia renal el área bajo curva ROC aumentaba a 0,670 (IC 95% 0,61-0,73) (55).

Por lo tanto, hasta la fecha la validez de la escala Finnvasc se ha confirmado para predecir mortalidad y/o amputación mayor a 30 días en pacientes intervenidos por ICAMI tanto en el tratamiento endovascular, como en el quirúrgico abierto, aunque se ha limitado al sector infrainguinal.

1.9.1.2. La escala de riesgo PREVENT III (P III), originada en 2008, se basa en los hallazgos del ensayo *PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection III*. Se trata de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico (83 hospitales comunitarios y universitarios en Canadá y Estados Unidos), aleatorizado, doble ciego y controlado que incluyó 1404 pacientes intervenidos de bypass infrainguinal con vena por ICAMI. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de un tratamiento farmacológico específico, el edifoligide (molécula de ADN modificada), para prevenir la oclusión de los injertos venosos en pacientes sometidos a bypass infrainguinal. El objetivo primario fue la supervivencia libre de amputación mayor (SLAM), u hubo en segundo objetivo compuesto, definido como la libertad de amputación mayor ipsilateral y la libertad de mortalidad por todas las causas. Se evaluó el tiempo hasta el fallo del injerto, estimado como la revisión del injerto o la necesidad de una amputación mayor dentro de los 12 meses posteriores. No se observó beneficio alguno del tratamiento, pero con los datos obtenidos se elaboró una escala de riesgo, dividiendo la muestra de pacientes en dos grupos: dos tercios de la cohorte (n=953) fueron seleccionados aleatoriamente para formar el grupo para construir la escala, mientras que el otro tercio (n=451) constituyó el grupo de validación. La tasa estimada de SLAM al año en la cohorte de derivación fue del 76,3% y en la cohorte de validación del 72,5%. El modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox identificó cinco predictores estadísticamente significativos de SLAM y a cada factor se le asignó una puntuación para crear una escala: dependencia de

diálisis (4 puntos), pérdida tisular (3 puntos), edad ≥ 75 años (2 puntos), hematocrito $\leq 30\%$ (2 puntos) y antecedentes de enfermedad arterial coronaria (EAC) avanzada (1 punto). El total de puntos define tres categorías: bajo riesgo (puntuación ≤ 3), riesgo medio (puntuación 4-7), o alto riesgo (puntuación ≥ 8). Basados en esta categoría, el modelo predice la probabilidad de sobrevivir un año después de la cirugía sin sufrir una amputación mayor de la siguiente manera: bajo riesgo $\geq 86\%$, riesgo medio $\geq 73\%$, alto riesgo $\geq 45\%$.

Dentro del mismo estudio, se creó una cohorte de validación externa, formada por 716 paciente de tres hospitales distintos, y al aplicar la escala al subgrupo de derivación y al grupo de validación externa, hallaron una fuerte correlación entre las puntuaciones altas de la escala con la muerte y/o amputación mayor (126).

Según la magnitud de los HR, el predictor más fuerte de muerte y/o amputación mayor al año de la cirugía fue la dependencia de diálisis (HR 2,81; IC 95% 1,97-3,99). La pérdida de tejido como indicación para la revascularización estuvo asociada con un HR de 2,22; IC 95% 1,43-3,44. La edad ≥ 75 años y el hematocrito $\leq 30\%$ cada uno presentaron un riesgo mayor de 1,5 veces para una disminución en la SLAM (HR 1,64; IC 95% 1,21-2,22 y HR 1,61; IC 95% 1,11-2,34, respectivamente) y el antecedente de EAC avanzada estuvo asociada con un HR de 1,41; IC 95% 1,05-1,88.

En el año 2009 los mismos autores publicaron otro trabajo que buscó validar este modelo de estratificación de riesgo, aplicando la escala en una cohorte de 1166 pacientes con ICAMI sometidos a bypass autólogo infrainguinal entre los años 2003 y 2007 procedentes de 11 hospitales distintos, demostrando de nuevo la asociación entre altas puntuaciones de la escala y un elevado riesgo de muerte y/o amputación mayor al año(127).

Por último, en el año 2010, los autores que desarrollaron la escala Finnavasc, aplicaron la escala P III y Finnavasc en una cohorte de 1425 pacientes con ICAMI a los que se les realizó revascularización quirúrgica infrainguinal (47,6%) o endovascular (52,4%). Utilizó el análisis del área bajo la curva ROC para estimar el valor predictivo de estos modelos, observando que el modelo Finnavasc reportó un área bajo la curva de 0,609 (IC 95% 0,549-0,677) para la amputación a 30 días, mientras que el PREVENT III registró un área bajo la curva ROC de 0,533 (IC 95% 0,457-0,609). Con relación a la predicción de SLAM a los 30 días, el área bajo la curva ROC fue de 0,622 (IC 95% 0,573-0,671) para el sistema de puntuación Finnavasc y de 0,588 (IC 95% 0,533-0,642) para el PREVENT III. Por su parte, la predicción de SLAM al año mostró una ligera mejora, alcanzando un área de 0,630 (IC 95% 0,597-0,663; $p < 0,0001$) para el Finnavasc y de 0,634 (IC 95% 0,600-0,667; $p < 0,0001$) para el PREVENT III (128).

Estos resultados confirman el valor predictivo de la escala P III en la población finlandesa, distinta de la población norteamericana donde fue diseñada e indican una utilidad moderada de ambos puntajes en la predicción de resultados a corto y largo plazo en pacientes sometidos a revascularización infrainguinal por ICAMI.

1.9.1.3. La Escala CRAB (Comprehensive Risk Assessment for Bypass) publicada en 2013 en Estados Unidos, se originó a partir de información del National Surgical Quality Improvement Program. Su finalidad fue estimar el riesgo de mortalidad y morbilidad mayor a 30 días después de un bypass infrainguinal en pacientes con ICAMI. A diferencia de otras escalas, la CRAB no incorpora el concepto de SLAM, limitándose a predecir la supervivencia general, ya sea con o sin amputación. Por ello, no es idónea para evaluar específicamente el riesgo de amputación mayor. Para su creación, se analizaron datos de 4.985 pacientes sometidos a cirugía de revascularización entre

2007 y 2009. De estos, 3.275 casos (2/3) se usaron para el desarrollo de la escala y 1.620 (1/3) para su validación interna. El proceso incluyó un análisis univariante de variables preoperatorias y la selección inicial de estas, que luego se incorporaron en un modelo de regresión logística multivariable para definir los ítems de la escala, siendo estos: edad >75 años (3 puntos), amputación o revascularización previa (3 puntos), pérdida de tejido o presencia de lesión trófica (3 puntos), hemodiálisis (4 puntos), enfermedad cardíaca severa (angina reciente o IAM) (4 puntos), intervención urgente (6 puntos), dependencia funcional parcial (3 puntos) y la dependencia funcional total (6 puntos). La puntuación asignada a cada variable está basada en la magnitud de su contribución a eventos adversos en modelos multivariados y la suma de las puntuaciones para cualquier paciente dado permite obtener la puntuación CRAB.

La tasa de mortalidad general fue del 2,9%. La tasa de morbilidad mayor fue del 19,1%, siendo las más frecuentemente asociadas con la muerte: la sepsis 33,3%, las complicaciones cardíacas 44% y las complicaciones pulmonares mayores, que ocurrieron en el 37,5% de las muertes. Las tasas de mortalidad para pacientes con estas complicaciones fueron del 19%, 33% y 42%, respectivamente. La tasa general de morbilidad mayor/mortalidad (M&M) fue del 10,1% (119).

En comparación con otros modelos generalizados y específicos para la ICAMI en el conjunto de datos de validación, el CRAB ofreció mejor discriminación en la probabilidad de mortalidad, M&M y morbilidad mayor que otros modelos, con un índice C de 0,77 para mortalidad, 0,68 para M&M y 0,61 para morbilidad mayor. No obstante, cabe cuestionar la comparación directa entre escalas diseñadas para predecir resultados distintos, como la supervivencia sin amputación frente a la supervivencia sin morbilidad. Hasta la fecha, no se ha realizado una validación externa de la escala CRAB ni se ha

evaluado su fiabilidad para períodos mayores a 30 días o en pacientes con ICAMI sometidos a tratamiento endovascular.

1.9.1.4. Modelo predictivo de supervivencia derivado del ensayo clínico BASIL (Bypass versus Angioplasty in Severe Ischemia of the Leg). El BASIL es un estudio aleatorizado, prospectivo, controlado y multicéntrico publicado en 2005, en el que participaron 27 hospitales del Reino Unido, y fue diseñado para averiguar que tratamiento era mejor en pacientes con ICAMI, si el endovascular o el quirúrgico convencional. Reclutó 452 pacientes con ICAMI, de los cuales 228 fueron aleatorizados para ser tratados mediante bypass en primer lugar y otro grupo de 224 pacientes fue dirigido al tratamiento endovascular como primera opción terapéutica, los pacientes fueron seguidos durante 5 años y medio, presentando resultados similares entre los grupos de tratamiento (bypass vs endovascular) en cuanto a la supervivencia sin amputación a 1 y 3 años de seguimiento. Los pacientes asignados al grupo de bypass que sobrevivieron más de 2 años después del procedimiento inicial tuvieron una mayor supervivencia sin amputación (HR ajustado 0,37; IC 95% 0,17–0,77; p=0,008) y una reducción en la mortalidad por todas las causas (HR ajustado 0,34; IC 95% 0,17–0,71; p=0,004). Aunque este estudio no se diseñó específicamente con este propósito, sugiere un beneficio de la cirugía de bypass en el subgrupo de pacientes con ICAMI que gozan de buena expectativa de vida y pocos factores de riesgo y el tratamiento endovascular beneficiará a pacientes en peor estado general, con más comorbilidades y peor expectativa de vida. Solo un 25% de los pacientes recibieron tratamiento sobre el sector infrapoplíteo en ese estudio. Cabe destacar que, del total de pacientes reclutados, el 50% fue tratado de forma conservadora y, de los pacientes revascularizados (el 50% restante), solo el 30% fue candidato real a la distribución aleatoria, debido principalmente a extremidades que no eran aptas para

angioplastia y cirugía de bypass al mismo tiempo. Es este uno de los puntos más controvertidos y cuestionables del BASIL, la extrapolación de los resultados a todos los pacientes con ICAMI por enfermedad infrainguinal (99).

En el año 2010, en base a estos hallazgos, los mismos autores desarrollaron un modelo predictivo utilizando los datos de los pacientes del ensayo para estimar la probabilidad de supervivencia a dos años. Este modelo se construyó identificando los factores preoperatorios que influían en la supervivencia mediante un análisis de regresión de Cox y posteriormente empleando un modelo paramétrico de Weibull para predecir la supervivencia a los 6, 12 y 24 meses después del tratamiento (129).

Los factores que contribuyeron al modelo predictivo de Weibull fueron la edad, la pérdida de tejido, la creatinina sérica, el tabaquismo, el número de mediciones detectables de presión arterial máxima en el tobillo, la presión arterial máxima en tobillo, antecedente de IAM o angina, antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, la puntuación del angiograma de Bollinger por debajo de la rodilla y el índice de masa corporal. Cabe destacar que este modelo se centró únicamente en la supervivencia, sin considerar la probabilidad de amputación mayor ni la supervivencia sin amputación.

Hasta la fecha, se ha realizado un único estudio de validación externa del modelo predictivo BASIL aplicándolo a una muestra de 342 pacientes tratados con angioplastia o bypass en un hospital universitario en el Reino Unido entre 2008 y 2010. Las principales medidas de resultado fueron la mortalidad por todas las causas y la SLAM a los 3, 6, 12 y 24 meses después de la intervención. Las tasas de mortalidad por todas las causas fueron del 11,6%, 17,9% y 26,8% a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente, en comparación con las puntuaciones promedio del modelo de predicción del 14,1%, 21,6% y 32%. La mortalidad perioperatoria (a 30 días) fue del 3,6% mientras que la SLAM fue del 90,2%

a los 30 días y del 71,9% a los 12 meses. Se aplicaron el predictor de supervivencia BASIL, el modelo Finnvasc y el P III, y se utilizó el análisis de la curva característica de operación del receptor (ROC) para evaluar su poder predictivo. El poder predictivo del modelo BASIL a los 6, 12 y 24 meses mostró un área bajo la curva ROC de 0,700 (IC 95% 0,60-0,80; $p < 0,001$), 0,651 (IC 95% 0,56-0,74; $p < 0,003$) y 0,681 (IC 95% 0,59-0,74; $p < 0,001$), respectivamente. En comparación con los otros modelos, este estudio llegó a la conclusión de que el modelo BASIL tiene una capacidad moderada para predecir la mortalidad a corto y medio plazo y es comparable a los otros puntajes predictivos validados(130).

1.9.1.5. Por último, la escala ERICVA, de publicación más reciente (2016), se obtuvo de un estudio retrospectivo observacional de pacientes que se sometieron a revascularización (abierta o endovascular) en un centro hospitalario español entre 2005 y 2010, cuyo objetivo principal fue la SLAM al año. La muestra se dividió en dos categorías, la muestra de derivación (para desarrollar la escala de riesgo ERICVA) y la muestra de validación (para aplicar las escalas y comparar sus resultados). Se realizó un análisis univariante, en la muestra de derivación, para establecer la relación entre las distintas variables preoperatorias recogidas y la SLAM ipsilateral. Las variables que se asociaron a la mortalidad y/o a la amputación en la regresión de Cox multivariante y se incluyeron en la escala ERICVA fueron: enfermedad cerebrovascular, amputación mayor contralateral previa, DM, diálisis, EPOC, neoplasia activa en los últimos 5 años, Hcto $< 30\%$, NLR > 5 , ausencia de señal de Doppler arterial en el tobillo, admisión desde urgencias y estadio 6 de Rutherford. Posteriormente se realizó la validación interna de la escala. Con el objetivo de simplificar aún más el modelo de riesgo, facilitando su aplicabilidad en la práctica clínica habitual, se desarrolló una versión más sencilla de la

escala, denominada ERICVA simplificada. Se escogieron los cinco ítems de mayor peso específico de la escala ERICVA, asignándole a cada uno de ellos el valor de un punto, obteniendo una escala aditiva con valores que pueden oscilar entre cero y cinco puntos: diálisis (1 punto), neoplasia activa en los últimos 5 años (1 punto), Hcto <30% (1 punto), NLR >5 (1 punto) y estadio 6 de Rutherford (1 punto). Basándose en la SLAM al año de la muestra de derivación, se categorizó la escala ERICVA simplificada en bajo riesgo (cero puntos), riesgo medio (un punto) y riesgo elevado (dos o más puntos). La SLAM fue del 84,8% a los 30 días y del 63,1% al año. Hasta la fecha, esta es la primera y única escala que incluye el NLR como predictor de SLAM al año.

En primer lugar, se aplicaron las escalas de riesgo ERICVA y ERICVA simplificada a la muestra de derivación con el propósito de objetivar su valor predictivo de muerte y/o amputación mayor ipsilateral al año en la serie de pacientes utilizada para el desarrollo del modelo de riesgo. Al calcular el área bajo la curva ROC, arrojó un valor de 0,737 para la escala ERICVA y de 0,684 para la escala ERICVA simplificada. Posteriormente se realizaron las mismas operaciones con las escalas P III y Finnvasc. La escala P III aplicada a la muestra de derivación obtuvo un valor de área bajo la curva de 0,579; mientras que para Finnvasc obtuvo un valor de 0,579.

En segundo lugar, aplicaron las mismas escalas de riesgo al grupo de validación interna, obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,708 para ERICVA, de 0,763 para ERICVA simplificada, de 0,707 para P III y finalmente de 0,541 para Finnvasc, siendo la única que no alcanzó significación estadística ($p=0,478$).

Concluyeron así que, las escalas ERICVA y ERICVA simplificada mostraron una mayor capacidad predictiva del riesgo de muerte y/o amputación mayor al año que las escalas P III y Finnvasc(121).

Este modelo ha sido validado externamente por un grupo irlandés liderado por Azhari Mohamed publicado en 2021, cuyo estudio validó la puntuación en pacientes tratados de manera conservadora o mediante revascularización, siguiendo este enfoque de puntuación en la toma de decisiones antes de determinar la opción de tratamiento óptima. Los resultados demostraron tasas comparables de SLAM al año entre pacientes tratados de manera conservadora y aquellos tratados con intervención quirúrgica o endovascular. El área bajo la curva ROC fue de 0,63 y 0,61 para el puntaje completo y simplificado, respectivamente, siendo más baja que la reportada por los desarrolladores de la puntuación, lo que puede estar relacionado con diferencias significativas en las características basales entre las dos poblaciones. Las puntuaciones tuvieron una alta especificidad, pero muy baja sensibilidad, por lo que no respaldan su uso como único predictor de SLAM(131).

Tabla 3. Tabla comparativa de los principales aspectos de las diferentes escalas y modelos predictivos.

| ESCALAS | Variables | Objetivo primario | Tiempo del evento | Intervenciones incluidas | Población de estudio |
|---------------------------|---|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Finnvasc (2007) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus 2. Gangrena 3. EAC 4. Intervención urgente | SLAM | 30 días 1 año | Bypass infrainguinal | Registro finlandés multicéntrico |
| PREVENT III (2008) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diálisis 2. Pérdida de tejido 3. Edad ≥ 75 años 4. Hcto $\leq 30\%$ 5. EAC | SLAM | 1 año | Bypass infrainguinal con vena | USA |
| CRAB (2013) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad ≥ 75 años 2. Amputación o revascularización previa 3. Pérdida de tejido 4. Dependencia funcional parcial 5. Hemodiálisis 6. Angina o infarto reciente 7. Intervención urgente 8. Dependencia funcional total | Morbilidad mayor y mortalidad | 30 días | Bypass infrainguinal | USA |

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|---------------|--------|--|------------------------------------|
| BASIL (2010) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida de tejido 2. Tabaquismo 3. Edad 4. IMC 5. Creatinina 6. Puntuación angiográfica de Bollinger 7. Historia de ECV 8. Número de PAM en el tobillo 9. PAM en el tobillo 10. Antecedente de IAM o angina | Supervivencia | 2 años | Bypass y/o angioplastia infrainguinal | Registro Europeo multicéntrico |
| ERICVA (2016) | <ol style="list-style-type: none"> 1. ECV 2. Amputación mayor contralateral previa 3. Diabetes mellitus 4. Diálisis 5. EPOC/Asma 6. Neoplasia activa en los últimos 5 años 7. Hcto < 30% 8. NLR > 5 9. Ausencia de flujo Doppler distal 10. Ingreso urgente 11. Estadio 6 Rutherford | SLAM | 1 año | Todas las intervenciones (bypass y/o endovascular de sector supra e infrainguinal) | Registro español de un solo centro |
| ERICVA Simplificada (2016) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Diálisis 2. Neoplasia activa en los últimos 5 años 3. Hcto < 30% 4. NLR > 5 5. Estadio 6 Rutherford | SLAM | 1 año | Todas las intervenciones (bypass y/o endovascular de sector supra e infrainguinal) | Registro español de un solo centro |

* EAC=Enfermedad arterial coronaria, IRC=Insuficiencia renal crónica, Hcto=Hematocrito, IMC=Índice de masa corporal, PAM=Presión arterial máxima, IAM=Infarto agudo de miocardio, ECV=Enfermedad cerebrovascular, EPOC=Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, NLR=cociente neutrófilo/linfocito, SLAM=Supervivencia libre de amputación mayor.

| ESCALA | Área bajo la curva ROC (estadístico C) | IC 95% | <i>p</i> |
|--|--|------------------------|----------|
| Finnvasc | 0,605 | 0,560-0,649 | 0,003 |
| PREVENT III | 0,533 | 0,457-0,609 | <0,001 |
| CRAB <i>Mortalidad</i> <i>M&M</i> <i>Morbilidad mayor</i> | 0,77 0,68 0,61 | | <0,001 |
| BASIL <i>12 meses</i> <i>24 meses</i> | 0,651 0,681 | 0,56-0,74 0,59-0,74 | <0,001 |
| ERICVA | 0,737 | 0,690-0,784 | <0,001 |
| ERICVA simplificado | 0,684 | 0,634-0,734 | <0,001 |

Tabla 4. Área bajo la curva ROC de cada una de las escalas y modelos.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las guías publicadas hasta la actualidad respaldan las técnicas de revascularización tanto abierta como endovascular en pacientes con ICAMI para aliviar el dolor en reposo, curar las úlceras y prevenir la amputación mayor. El creciente avance en estos procedimientos ha permitido que hoy en día la práctica totalidad de pacientes con ICAMI puedan ser potencialmente revascularizables desde un punto de vista técnico. Sin embargo, que eso sea posible no evita que, en algunos casos, incluso siendo la revascularización exitosa, el resultado a corto plazo en términos de salvamiento de extremidad y/o supervivencia sea sombrío. Identificar estos pacientes es clave para una correcta indicación terapéutica.

Esta situación ha impulsado la necesidad de reconsiderar la actuación hacia los pacientes, buscando alternativas que se alejen de los enfoques tradicionales y rígidos, especialmente en casos de pronóstico limitado. Es por ello que, los profesionales de la salud están adoptando cada vez una postura más sensible, cuestionando la pertinencia de ciertas intervenciones terapéuticas que a menudo resultan inútiles o innecesarias, surgiendo la inquietud de que, si se logran identificar ciertos factores que sugieren un mal pronóstico a corto plazo, se podría plantear la posibilidad de optar por estrategias menos invasivas o incluso por cuidados paliativos.

Este problema ha despertado un gran interés recientemente y, como hemos visto, ha llevado a la creación de diversos modelos predictivos de supervivencia y salvamiento de extremidad entre los pacientes sometidos a revascularización por ICAMI: Finnvasc, PREVENT III, CRAB, BASIL y ERICVA. La mayoría de estos estudios, sin embargo, no son adecuados para identificar a los pacientes con un resultado sombrío a corto plazo.

Primero, porque muchos muestran algún tipo de sesgo de selección y su población de estudio no es representativa de una serie consecutiva de pacientes atendidos y tratados por ICAMI. Por ejemplo, Shiraki et al., investigaron variables asociadas con el resultado después de la revascularización por ICAMI, pero excluyeron a los malos candidatos para la intervención, como pacientes con comorbilidades graves o aquellos con deterioro a nivel funcional, cognitivo o social (132). Chisci et al. excluyeron a los pacientes que se sometieron a amputación primaria y a todas las muertes operatorias. De manera similar, Brizuela et al. descartaron las muertes dentro de las primeras 24 horas postoperatorias (121). Biancari et al. y Schanzer et al. incluyeron solo a pacientes sometidos a revascularización quirúrgica(54,117,133), mientras que Vierthaler et al. analizaron solo procedimientos endovasculares (117).

En segundo lugar, cuando se analizaron los resultados a corto plazo, se utilizó principalmente como punto de corte los 30 días (CRAB y Finnvasc), pero este breve período de tiempo parece ser inadecuado o insuficiente para evaluar la recuperación de la extremidad en pacientes con lesiones isquémicas en quienes la curación, incluso después de la revascularización, suele ser más duradera. Además, dado que muchos de estos pacientes son dados de alta a centros sociosanitarios, la cifra real de mortalidad hospitalaria se vuelve más esquiva. Por su parte, los demás modelos como el PREVENT III, BASIL y ERICVA han sido diseñados sobre la base de un resultado a largo plazo (BASIL supervivencia a los 2 años; ERICVA, Finnvasc y PREVENT III al año), limitando el uso que se pueda hacer de ellos en la indicación terapéutica.

La clave de identificar a los pacientes con riesgo de mal resultado después de la intervención y su implicación en la práctica clínica radica en el corto plazo, en un periodo suficientemente corto para que inequívocamente la identificación de un mal pronóstico pueda comportar cambios en la indicación terapéutica, pero a la vez suficientemente largo

para que el periodo post-procedimental inmediato pueda darse por terminado con relativa garantía. El periodo de 30 días considerado clásicamente en cirugía para reportar los resultados inmediatos parece por tanto inadecuado en los pacientes con ICAMI, que con gran frecuencia van a requerir un traslado a centros sociosanitarios, donde el ingreso ‘real’ se mantiene durante varias semanas, y planes de curas prolongados para úlceras o cicatrices de amputaciones menores. Poner, por otro lado, el punto de mira a 1 o 2 años de la revascularización puede ser interesante desde el punto de vista científico, pero inadecuado para convenir que a un paciente es mejor no someterlo a un tratamiento de revascularización sobre la base de un mal resultado a tan largo periodo. En estos momentos, el plazo de tiempo que mejor se adaptaría a la necesidad de un score predictivo en pacientes con ICAMI serían los primeros 90 días, a pesar de que hasta la fecha no ha sido estudiado en modelo predictivo alguno.

Para el diseño del modelo, es necesario incluir variables clínicas habituales y, quizás, algunos marcadores biológicos de fácil obtención que podrían ser de utilidad en la selección de los pacientes que más pueden beneficiarse de una revascularización. En este sentido, y tal como se explicó anteriormente, el papel de los marcadores inflamatorios como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido ampliamente estudiado. Estudios recientes sugieren que el recuento de células blancas podría tener un valor predictivo en pacientes con aterosclerosis, donde un aumento en el NLR se asoció con un mayor riesgo de desarrollar ICAMI y un aumento en la mortalidad(1,70). En concordancia con esta afirmación, el modelo ERICVA destaca por ser pionero en la inclusión del NLR como un componente crucial en su escala de riesgo, y en comparación con los modelos PREVENT III y Finnvasc, el ERICVA ha demostrado una mayor eficacia como predictor de SLAM a un año después de la revascularización por ICAMI.

Por otra parte, el efecto proinflamatorio ejercido por las plaquetas, inicialmente investigado en diversos ensayos clínicos oncológicos que demuestran peor pronóstico en pacientes con niveles elevados de PLR(67,134), ha dado validez a este marcador, que actualmente está ganando espacio en la literatura como predictor de declive funcional en pacientes con EAP, ya que niveles elevados se asocian con la severidad de la EAP, peor pronóstico, y mayor riesgo de readmisión a un año(68).

A la vista de estas consideraciones, esta tesis doctoral pretende evaluar la capacidad predictiva de un modelo propio basado en datos clínicos estándar de pacientes con ICAMI revascularizados sobre la aparición de un evento adverso vital o sobre la extremidad a 90 días de la intervención, y determinar si la incorporación de marcadores biológicos de fácil obtención como el NLR o el PLR mejoran la capacidad predictora de SLAM durante este periodo.

3. HIPÓTESIS

1. Determinadas variables clínicas basales se asocian a un mayor riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras la revascularización, en pacientes tratados por ICAMI mediante cirugía arterial directa o endovascular. Con estas variables puede construirse un modelo de predicción que ayude al cirujano a desestimar la indicación de revascularización en pacientes con alto riesgo de un mal resultado a corto plazo.
2. Existe una asociación independiente entre los cocientes neutrófilo-linfocito (NLR) y plaquetas-linfocito (PLR) preoperatorios y el riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días después de la revascularización.
3. La inclusión del NLR y PLR en el modelo de predicción anterior (Hipótesis 1) aumentará su capacidad de discriminación, mejorando el área bajo la curva operador-receptor y la reclasificación, tanto para valores continuos de los cocientes como para puntos de corte específicos basados en el mejor índice de Youden.
4. El modelo predictivo desarrollado para pronosticar amputación mayor y/o muerte a los 90 días en pacientes intervenidos por ICAMI mantiene su capacidad de discriminación tras ser aplicado a una población diferente a la utilizada originalmente para su creación.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

Identificar las variables preoperatorias asociadas a un mayor riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras un procedimiento de revascularización (quirúrgico o endovascular) por isquemia crónica amenazante de extremidades inferiores (ICAMI) y determinar la capacidad de discriminación del modelo predictivo integrado por éstas.

4.2. Objetivos secundarios

1. Evaluar si existe una asociación independiente entre los cocientes neutrófilo-linfocito (NLR) y plaquetas-linfocito (PLR) preoperatorios y el riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras revascularización por ICAMI.
2. Determinar si la incorporación del NLR y/o PLR al modelo de predicción basal (objetivo 1) mejora su capacidad de discriminación.
3. Validar los modelos predictivos anteriores (objetivos 1 y 3) de riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días de la revascularización en una nueva cohorte de pacientes con ICAMI del mismo centro.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del Estudio

Retrospectivo

5.2. Población

Criterios de Inclusión

Objetivos 1, 2 y 3

Cohorte de pacientes consecutivos con ICAMI revascularizados mediante cirugía arterial directa o endovascular en el Departamento de Cirugía Vascular del Hospital del Mar (Barcelona, España) entre enero de 2005 y diciembre de 2015.

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. Se obtuvo la aprobación ética del Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestra institución (2016/7103/I).

Objetivo 4

Cohorte de pacientes consecutivos con ICAMI revascularizados mediante cirugía arterial directa o endovascular en el Departamento de Cirugía Vascular del Hospital del Mar (Barcelona, España) entre enero de 2016 y diciembre de 2018.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico o endovascular por indicaciones distintas a la ICAMI como:

- Claudicación intermitente.
- Aneurismas poplíteos no asociados con ICAMI.
- Isquemia aguda de miembros. Esta última se consideró en todos los casos en los que los síntomas aparecieron dentro de las dos semanas previas a la intervención.
- Dentro del periodo de estudio, los procedimientos iterativos en la misma extremidad o nuevos procedimientos en la extremidad contralateral no se incluyeron como nuevos casos en la base de datos.
- Para el objetivo 2, se excluyeron los pacientes con neutrofilia > 90% por riesgo de interferencia de un proceso séptico con repercusión sistémica.

5.3. Variables de interés

Se recogieron las variables preoperatorias siguientes de acuerdo con las definiciones que se indican:

Datos demográficos y antecedentes

- Edad.
- Sexo.
- Hábito tabáquico: Los pacientes fueron clasificados como fumadores (activos o exfumadores <1 año), exfumadores (cese hace >1 año) o no fumadores.
- La hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia se consideraron si ya habían sido diagnosticadas por un médico o estaban bajo tratamiento.

- Índice tobillo-brazo (ITB).
- Creatinina sérica basal (definidos como la última medida obtenida antes de la intervención).
- Necesidad de hemodiálisis.
- Anemia preoperatoria: se definió según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS): hemoglobina <13g/dL en hombres y <12g/dL en mujeres.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): se consideró si el paciente había requerido hospitalización o estaba bajo tratamiento médico con broncodilatadores o corticoides.
- Enfermedad arterial coronaria (EAC): antecedentes de angina y/o infarto de miocardio.
- Otras cardiopatías (no coronarias): valvulopatías, insuficiencia cardíaca, arritmias.
- Enfermedad cerebrovascular: antecedente de accidente cerebrovascular isquémico y/o ataque isquémico transitorio.
- Cáncer: pacientes en los que se hubiese establecido el diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna, habiendo recibido o no tratamiento específico para ello.
- Recuento total de leucocitos totales, neutrófilos y linfocitos.
- Recuento total de plaquetas.
- Isquemia crónica amenazante de extremidades inferiores y procedimientos de revascularización:
- Grado clínico: dolor en reposo isquémico ó lesión trófico-isquémica.

Los pacientes fueron sometidos a cirugía abierta o endovascular según las siguientes indicaciones generales: 1) Los pacientes con lesiones aorto-ilíacas TASC A-C fueron

tratados principalmente mediante intervención endovascular (de lo contrario, cirugía abierta); 2) Los casos que requerían reparación de la arteria femoral común se intervinieron con cirugía arterial directa en todos los casos; 3) Los pacientes con lesiones oclusivas de la arteria femoral superficial >20cm u oclusión poplítea, en condiciones médicas apropiadas y con disponibilidad de un injerto de vena apto, se trataron preferentemente mediante bypass (de lo contrario, endovascular); 4) Los pacientes que necesitaban un procedimiento de revascularización en las arterias infrapoplíteas, con condiciones médicas apropiadas y vena apta, se trataron principalmente mediante bypass (de lo contrario, endovascular); 5) A efectos de análisis, los procedimientos de revascularización se categorizaron según su condición de cirugía abierta o endovascular y la participación o no de las arterias debajo de la rodilla.

Los pacientes sometidos a procedimientos híbridos se consideraron dentro del grupo de cirugía abierta. Por consiguiente, la categorización se estableció:

- Procedimiento de revascularización: cirugía arterial directa (incluyendo procedimientos híbridos) o endovascular.
- Sector arterial tratado: intervenciones abiertas o endovasculares que engloban troncos infrapoplíteos vs procedimientos más proximales (aorto-ilio-fémoro-poplíteo).

Después de una revascularización abierta los pacientes recibieron antiagregación simple, mientras que aquellos que se sometieron a tratamiento endovascular recibieron doble terapia antiplaquetaria durante los primeros 4 meses, seguida de terapia única indefinida.

5.4. Objetivo principal

Para todos los objetivos, la variable dependiente fue el evento combinado amputación mayor y/o muerte a los 90 días del procedimiento de revascularización.

El seguimiento se realizó mediante la revisión de historias clínicas y de atención primaria.

En caso necesario, se contactó a los pacientes o sus familiares por teléfono.

5.5. Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y los datos categóricos como frecuencias y porcentajes (%). Las curvas de supervivencia y de supervivencia libre de amputación se obtuvieron mediante el método de Kaplan-Meier.

Para el objetivo 1, las comparaciones entre las variables basales y el objetivo principal del estudio se realizaron mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y la prueba U de Mann-Whitney para variables continuas. Se realizaron análisis de regresión logística univariante y multivariante para investigar la asociación de las variables preoperatorias sobre el objetivo compuesto de amputación mayor y/o muerte a 90 días. Todas las variables asociadas con el evento de estudio en el análisis bivariable fueron incluidas en los modelos multivariados. Aquellas variables estadísticamente no significativas que no modificaban el coeficiente β fueron rechazadas con el objetivo de incrementar el poder estadístico del modelo final.

Para el objetivo 2, la asociación entre NLR y PLR preoperatorios y salvamento de extremidad o supervivencia a 90 días se analizó mediante regresión logística. Para controlar los potenciales factores de confusión, todas aquellas variables asociadas de forma significativa en el análisis bivariado con NLR o PLR, y con mortalidad y amputación mayor a 90 días, se incluyeron en el análisis multivariado. Aquellas variables estadísticamente no significativas que no modificaban el coeficiente β fueron rechazadas

con el objetivo de incrementar el poder estadístico del modelo final. Tanto el NLR como el PLR se incluyeron en los modelos multivariados como variables continuas o categorizadas según el mejor índice de Youden. Para ello se aseguró la linealidad de la relación entre PLR y NLR con el objetivo del estudio mediante splines penalizados.

Para el objetivo 3, se incluyeron el NLR y el PLR en el modelo predictivo basal (Objetivo 1) y se calcularon los incrementos del área bajo la curva ROC y los índices de reclasificación continuo que se derivaban de dicha inclusión.

Finalmente, para el objetivo 4, se calculó el área bajo la curva ROC de predicción de amputación mayor y/o muerte a 90 días de los modelos predictivos obtenidos en los objetivos 1 y 3 a una cohorte diferenciada de pacientes revascularizados por ICAMI.

Todos los test estadísticos se basaban en hipótesis de prueba de dos colas, considerando una $p < 0,005$ como estadísticamente significativa. Los análisis estadísticos de regresión fueron realizados con el software estadístico SPSS (versión 20, SPSS Inc., Chicago, IL, EEUU) y las funciones spline, las áreas bajo la curva y el índice de reclasificación con la versión 3.4.2. del programa estadístico R.

6. RESULTADOS

6.1. Análisis descriptivo de la muestra global de pacientes

Para desarrollar el objetivo 1, se incluyeron 515 pacientes consecutivos (edad media 72,72 años; 73,4% hombres) con dolor en reposo (171 casos; 33,2%) o lesiones isquémicas (344 casos; 66,8%). Las características basales de los pacientes incluidos en el registro se muestran en la Tabla 5, destacando como es de esperar, una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo el hábito de fumar actual o pasado (65,5%), hipertensión (81,7%), diabetes (62,7%) y dislipemia (63,1%). Asimismo, se observó que el 57,4% de los pacientes tenía enfermedad cardíaca (coronaria y no coronaria), el 63,1% anemia y el 8,9% enfermedad renal terminal dependiente de diálisis.

| Casos | |
|-----------------------------------|-------------|
| N=515 (%) | |
| Edad* | 72,7 ± 10,9 |
| Sexo | |
| Femenino | 137 (26,6%) |
| Masculino | 378 (73,4%) |
| Hipertensión arterial | 421 (81,7%) |
| Dislipemia | 325 (63,1%) |
| Hábito tabáquico | |
| Exfumador | 206 (40%) |
| Fumador activo | 132 (25,5%) |
| Diabetes mellitus | 323 (62,7%) |
| Enfermedad arterial coronaria | 98 (19%) |
| IAM | 61 (11,8%) |
| Otras cardiopatías (no coronaria) | 137 (26,6%) |
| EPOC | 88 (17,1%) |
| Cancer | |
| Libre de enfermedad | 60 (11,7%) |
| Bajo tratamiento | 20 (3,9%) |
| Enfermedad cerebrovascular | 63 (12,2%) |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 1,42 ± 1,31 |
| Diálisis | 46 (8,9%) |
| Hemoglobina (mg/l) | 11,9 ± 2,1 |
| Anemia (Clasificación OMS) | 325 (63,1%) |
| Estadio clínico | |
| Dolor en reposo | 171 (33,2%) |
| Lesión trófica | 344 (66,8%) |

* Media ± DE; EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM = Infarto agudo de miocardio; OMS = Organización mundial de la salud.

Tabla 5. Características basales de la población de estudio.

Del conjunto de casos, 287 pacientes fueron sometidos a un procedimiento de revascularización endovascular (55,7%) y 228 a una cirugía arterial directa (44,3%). Las características de los procedimientos de revascularización relacionados con los sectores arteriales involucrados se muestran en la Tabla 6.

| | EV | Cirugía abierto | Híbrido | Total |
|---|-----|--------------------|---------|-------------|
| Sector aortoiliaco | 80 | 29 | 5 | 114 (22,1%) |
| - Stent ilíaco | 80 | - | - | |
| - Bypass aorto bifemoral | - | 14 | - | |
| - Bypass axilo (bi) femoral | - | 4 | - | |
| - Bypass fémoro-femoral cruzado | - | 11 | - | |
| - Bypass fémoro-femoral cruzado + stent ilíaco | - | - | 5 | |
| Sector femoral (AFC/AFP) | 0 | 32 | 10 | 42 (8,2%) |
| - Endarterectomía femoral | - | 11 | - | |
| - Bypass femoral | - | 21 | - | |
| - Cirugía femoral + stent ilíaco | - | - | 10 | |
| Fémoro-poplíteo | 169 | 56 | 5 | 230 (44,7%) |
| - Angioplastia fémoro- poplíteo +/- stent | 169 | - | - | |
| - Bypass fémoro-poplíteo | - | 56 | - | |
| - Bypass fémoro-poplíteo + | - | - | 5 | |

| | | | | |
|--|----------------|----------------|-----------|-------------|
| stent ilíaco | | | | |
| Segmento fémoro-distal | 19 | 90 | 1 | 110 (21,4%) |
| - PTA +/- stent fémoro-distal | 19 | - | - | |
| - Bypass fémoro-distal | - | 90 | - | |
| - Bypass fémoro-distal + stent ilíaco | - | - | 1 | |
| Distal aislado | 19 | 0 | 0 | 19 (3,7%) |
| Total | 287 (55,7%) | 207 (40,2%) | 21 (4,1%) | 515 |

EV = Endovascular; AFC = Arteria femoral común; AFP = Arteria femoral profunda; PTA = Angioplastia.

Tabla 6. Tipo de procedimiento de revascularización según el segmento arterial tratado.

Las técnicas de revascularización involucraron el sector aorto/ilíaco en el 22% de los pacientes, femoral común y/o profunda en el 8,2%, femoral superficial con o sin participación de la arteria poplítea en el 44,7%, mientras que el 25,1% de los casos se sometió a una intervención que involucraba arterias infrapoplíteas (Figura 6).

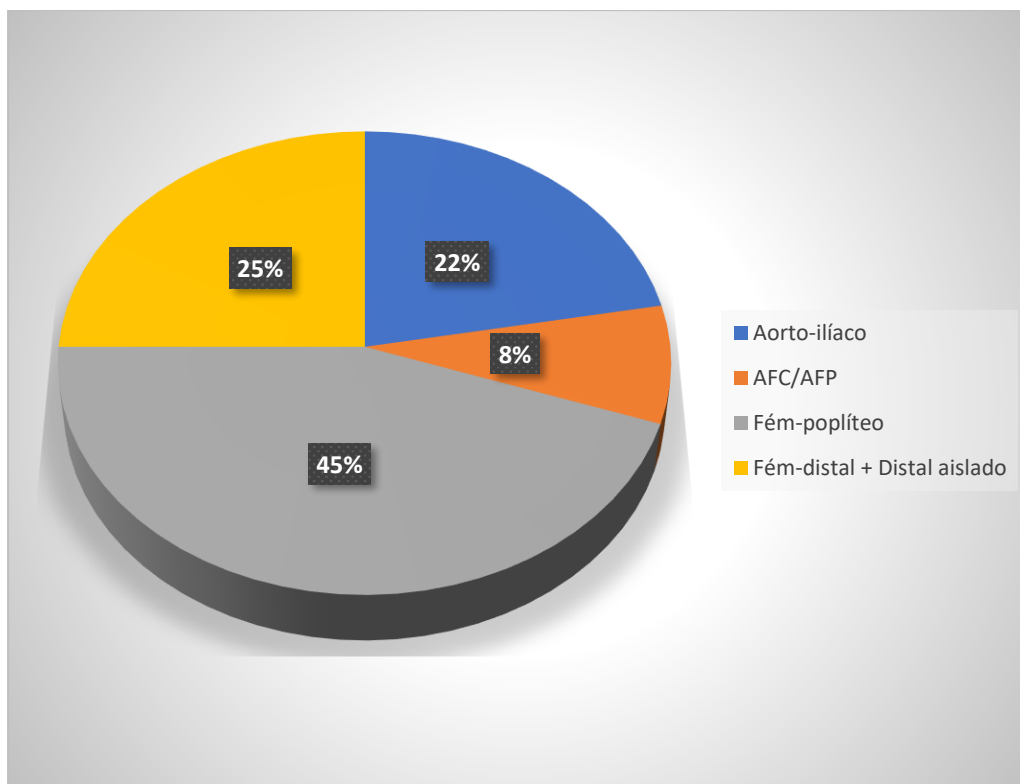


Figura 6. Distribución de las técnicas de revascularización según el sector arterial tratado.

No se observaron diferencias significativas en el salvamento de extremidad a los 90 días, supervivencia o el objetivo combinado entre pacientes sometidos a procedimientos endovasculares o quirúrgicos abiertos. Sin embargo, ambos grupos difirieron según ciertas variables preoperatorias. En el grupo endovascular, hubo una mayor proporción de mujeres (30,7% vs. 21,5%; $p=0,019$), diabetes (66,9% vs. 57,5%; $p=0,028$), enfermedad renal crónica (nivel medio de Cr 1,51 vs. 1,31 mg/dL $p=0,007$), dependencia de diálisis (11,1% vs. 6,1% $p=0,048$) y lesiones isquémicas o úlceras no cicatrizadas (70,7% vs. 61,8%; $p=0,033$). Mientras que, en el grupo sometido a un procedimiento quirúrgico abierto, hubo una mayor tasa de fumadores (73,7% vs. 59,2%; $p=0,002$), EPOC (21,9% vs. 13,2%; $p=0,009$) y de intervenciones que requirieron revascularización de las arterias infrapoplíteas (39,9% vs. 13,2%; $p<0,001$).

6.2. Reintervenciones, amputación mayor de extremidades y/o muerte

El seguimiento fue completo en todos los pacientes. En cuanto a las reintervenciones dentro de los primeros 90 días después de la intervención, se requirió en 38 pacientes del grupo endovascular (13,4%; 27 abiertos, 7 endovasculares y 4 ambos) y 16 pacientes del grupo de cirugía abierta (6,9%; 13 abiertos y 3 endovasculares). Las tasas de amputación mayor a los 30 y 90 días fueron 1,4% y 4,1% respectivamente (14 infracondíleas y 7 supracondíleas); y las tasas de mortalidad a los 30 y 90 días fueron de 4,5% y 9,1%, respectivamente. Las principales causas de muerte incluyeron enfermedades cardiovasculares (n=14; 29,8%), infección (n=11; 23,4%) y fallo respiratorio (n=7; 14,9%). En conjunto, el 5,6% y el 12,8% de los pacientes sufrieron un evento combinado de amputación mayor y/o muerte a los 30 y 90 días, respectivamente.

En el análisis bivariado, las características basales asociadas con un mayor riesgo de muerte postoperatoria a los 90 días y/o amputación mayor de extremidad inferior incluyeron la edad, la diabetes, el infarto de miocardio previo, la cardiopatía no coronaria, la dependencia de diálisis y la anemia preoperatoria (Tabla 7). Además, se observó un aumento significativo del evento combinado entre los pacientes con lesiones isquémicas en el pie o úlceras no cicatrizadas y aquellos que requirieron un procedimiento de revascularización por debajo de la rodilla. En el análisis multivariado, las variables que se asociaron independientemente con un mayor riesgo de muerte postoperatoria y/o amputación mayor a los 90 días fueron: edad, anemia preoperatoria, IAM previo, grado IV de Fontaine y la participación de arterias infrapoplíteas en el procedimiento de revascularización (Tabla 7).

| | Análisis bivariable | | Análisis multivariable | |
|------------------------------------|---------------------|-------|------------------------|-------|
| | Odds ratio | p | Odds ratio | p |
| Edad (por años) | 1,045 | 0,001 | 1,035 | 0,014 |
| Sexo | NS | | NS | |
| Hipertensión arterial | NS | | NS | |
| Dislipemia | NS | | NS | |
| Hábito tabáquico | NS | | NS | |
| Diabetes mellitus | 1,841 | 0,040 | NS | |
| IAM | 2,303 | 0,014 | 2,676 | 0,007 |
| Otras cardiopatías | 1,979 | 0,013 | NS | |
| EPOC | NS | | NS | |
| Cáncer | NS | | NS | |
| Ictus | NS | | NS | |
| Creatinina (mg/dl) | NS | | NS | |
| Diálisis | 2,366 | 0,021 | NS | |
| Anemia | 0,759 | 0,001 | 0,799 | 0,003 |
| Lesiones isquémicas/úlceras | 3,575 | 0,001 | 2,566 | 0,014 |
| Revascularización previa | NS | | NS | |
| Cirugía abierta vs Endovascular | NS | | NS | |
| Revascularización infrapoplítea | 2,355 | 0,002 | 2,202 | 0,007 |

Tabla 7. Factores de riesgo asociados con amputación mayor y/o muerte a 90 días.

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue no significativa objetivando una correcta calibración del modelo.

En cuanto a la discriminación obtuvimos un área bajo la curva de 0,75 (IC 95% 0,68-0,81) (Figura 7). Las probabilidades predichas por el modelo del punto final combinado de muerte y/o amputación mayor de extremidad inferior variaron del 1,1% al 37,1% (IC 95%).

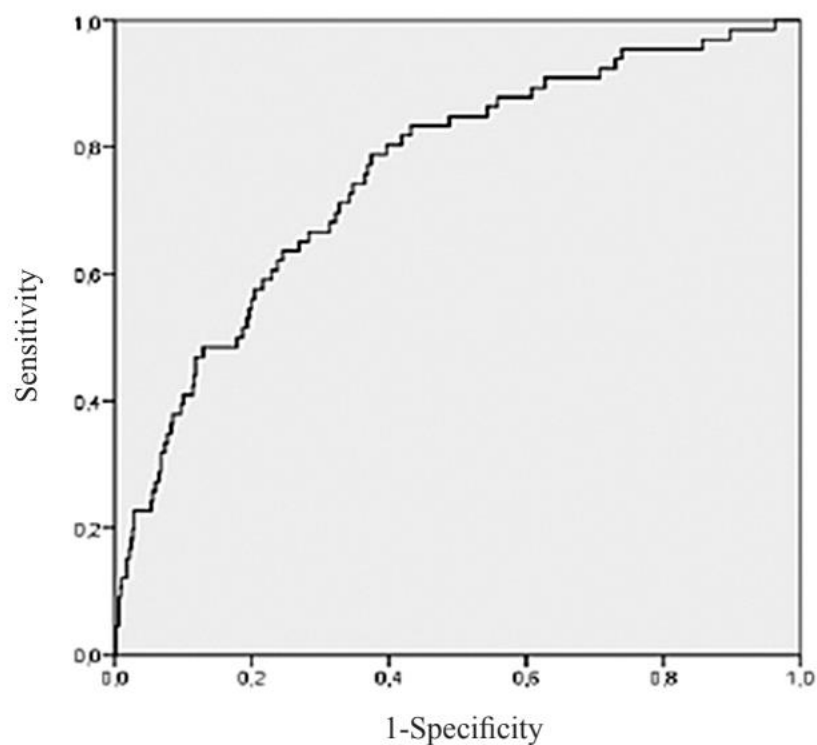


Figura 7. Área bajo la curva ROC que relaciona las probabilidades predichas por el modelo con el resultado real de amputación mayor y/o muerte (0,75; IC 95%=0,68-0,81).

Tras eliminar de la base de datos los pacientes que presentaban en la analítica preoperatoria neutrofilia $> 90\%$, obtuvimos una cohorte de 506 pacientes, con una edad media de 72,8 años, 73,5% hombres; de los cuales 167 casos tenían dolor en reposo (33%) y 339 tenían lesiones isquémicas (67%). Las características basales de los pacientes incluidos fueron similares a los presentados en el primer objetivo.

Relación entre el NLR y PLR y la amputación mayor y/o supervivencia: Para evaluar la relación entre el NLR y PLR con la amputación mayor y/o supervivencia, realizamos un análisis de Spline, mostrando una relación lineal entre ambos biomarcadores y el objetivo compuesto (Figura 8-11).

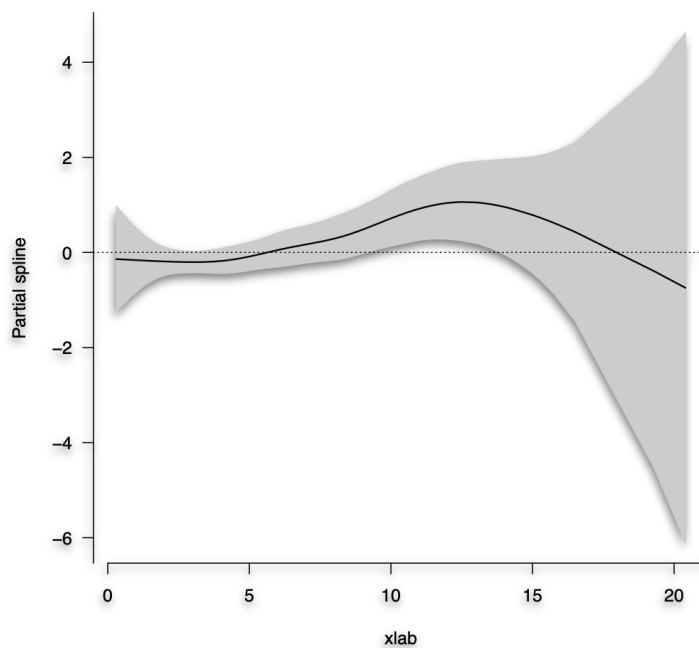


Figura 8. Análisis de Spline entre el NLR y la amputación mayor

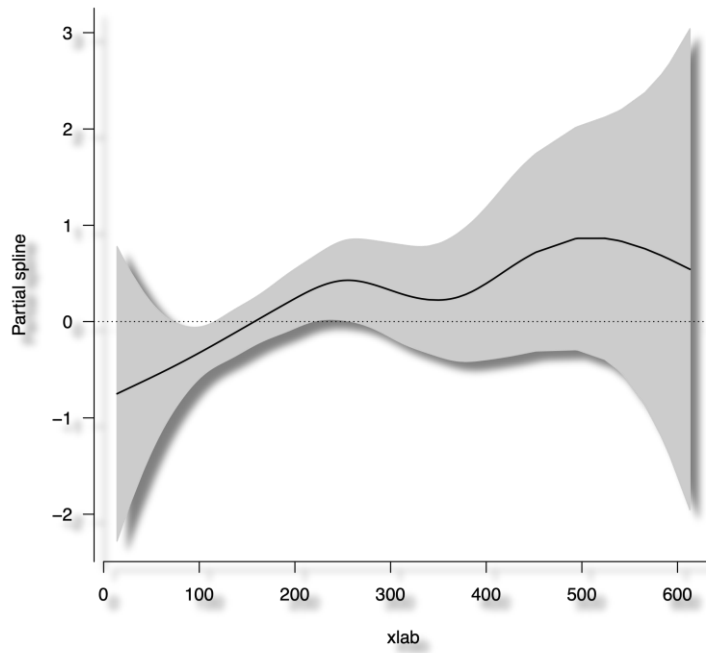


Figura 9. Análisis de Spline entre el PLR y la amputación mayor

| | | |
|--------------------|------------------|------------------|
| <i>p no lineal</i> | 0,536 NLR | 0,366 PLR |
| <i>p lineal</i> | 0,006 NLR | 0,021 PLR |

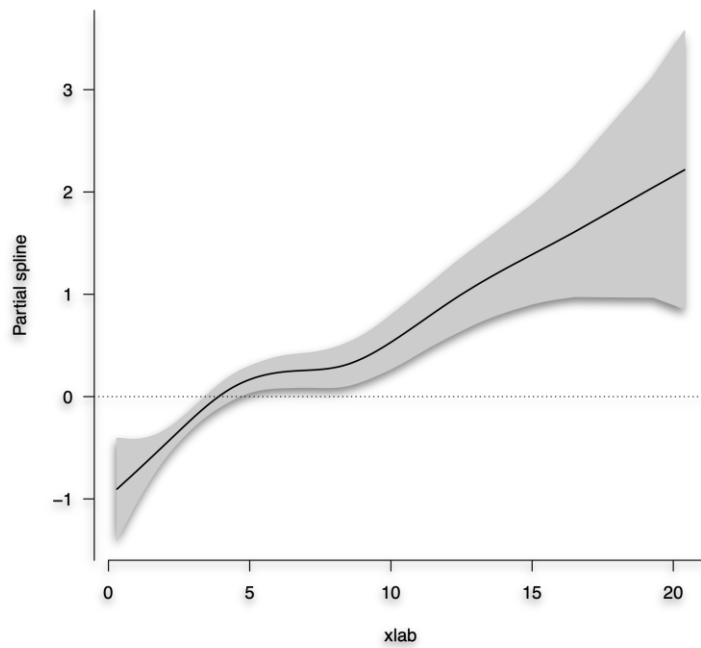


Figura 10. Análisis de Spline entre el NLR y la supervivencia

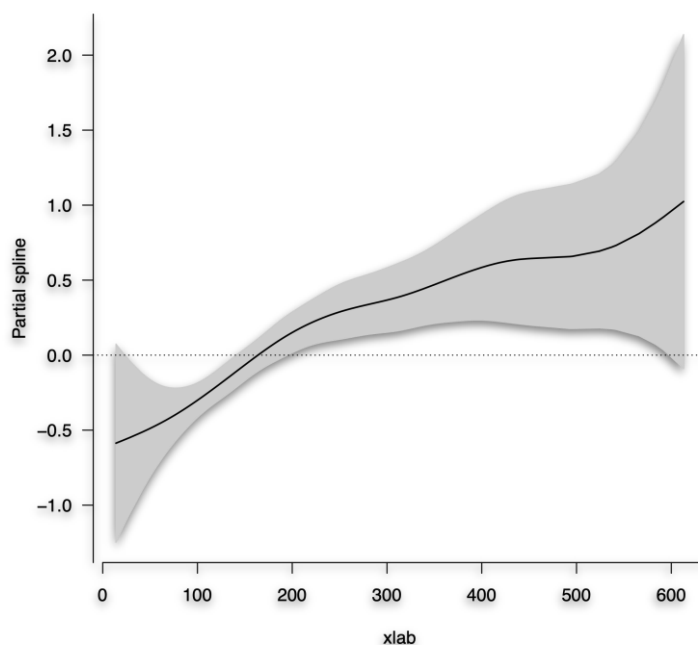


Figura 11. Análisis de Spline entre el PLR y la supervivencia

| | | |
|--------------------|------------|------------|
| <i>p no lineal</i> | 0,079 NLR | 0,325 PLR |
| <i>p lineal</i> | <0,001 NLR | <0,001 PLR |

La relación lineal observada sugirió que tratar estas proporciones como variables continuas podría proporcionar una mayor potencia estadística y precisión en las estimaciones de riesgo. Por lo tanto, no se categorizaron inicialmente.

Mediante el índice de Youden, se identificaron los puntos de corte óptimos para el NLR y el PLR siendo de 5,5 y 170, respectivamente. Estos puntos de corte fueron utilizados para evaluar la asociación dicotómica de estos biomarcadores con los resultados a los 90 días.

En el análisis bivariable, tanto el NLR como el PLR fueron evaluados como variables continuas y dicotómicas. Los resultados mostraron que ambos biomarcadores, cuando se consideraron como variables continuas y cuando se utilizaron los puntos de corte (NLR

>5,5 y PLR >170), se asociaban significativamente con un mayor riesgo de mortalidad y/o amputación mayor a 90 días (Tabla 8). En este análisis inicial, tanto el NLR como el PLR presentaron una relación positiva con el riesgo de resultados adversos postoperatorios.

| | Todos N=506 | 0 N=440 | 1 N=66 | OR | p |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| Edad | 75,0 (66,0;81,0) | 74,0 (64,0;80,0) | 77,0 (71,2;83,0) | 1,04 (1,02;1,07) | 0,002 |
| IAM | 60 (11,9%) | 45 (10,2%) | 15 (22,7%) | 2,59 (1,31;4,91) | 0,007 |
| Grado IV | 339 (67,0%) | 282 (64,1%) | 57 (86,4%) | 3,49 (1,76;7,78) | <0,001 |
| Hb | 11,8 (10,2;13,5) | 12,0 (10,5;13,6) | 10,8 (9,35;12,5) | 0,76 (0,66;0,87) | <0,001 |
| Distal | 127 (25,1%) | 100 (22,7%) | 27 (40,9%) | 2,35 (1,36;4,03) | 0,002 |
| NLR continua | 3,90 (2,52;6,27) | 3,80 (2,40;5,90) | 6,15 (3,62;10,5) | 1,21 (1,13;1,30) | <0,001 |
| NLR >5,5 | 164 (32,4%) | 124 (28,2%) | 40 (60,6%) | 3,90 (2,29;6,75) | <0,001 |
| PLR continua | 156 (111;222) | 152 (109;212) | 177 (143;276) | 1,00 (1,00;1,01) | 0,001 |
| PLR >170 | 221 (43,7%) | 184 (41,8%) | 37 (56,1%) | 1,77 (1,05;3,01) | 0,032 |

* 0=sin evento; 1=muerte y/o amputación mayor a 90 días; OR=Odds Ratio.

Tabla 8. Tabla descriptiva de las variables del modelo incluyendo el NLR continuo, NLR >5.5, PLR continuo y el PLR >170.

Posteriormente, se realizó un ajuste multivariable considerando todas las variables preoperatorias y demográficas que mostraron una asociación significativa con la mortalidad y/o amputación mayor a los 90 días en el análisis bivariado. Este ajuste permitió aislar el efecto específico de los biomarcadores inflamatorios al controlar posibles factores de confusión. Los resultados del ajuste multivariable revelaron que solo el NLR mantuvo una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de mortalidad y/o amputación mayor a los 90 días después de la intervención de revascularización (Tabla 9). Específicamente, el NLR como variable continua mostró un Hazard Ratio (HR) de 1,14 ($p < 0,001$), indicando que, por cada unidad de aumento en el NLR, el riesgo de un resultado adverso aumentaba en un 14%. Asimismo, el NLR dicotómico ($NLR > 5,5$) presentó un HR de 2,85 ($p < 0,001$), lo que sugiere que los pacientes con un NLR superior a 5,5 tienen casi tres veces más riesgo de mortalidad y/o amputación mayor en comparación con aquellos con un NLR menor o igual a 5,5.

Por otro lado, aunque el PLR mostró una tendencia hacia una mayor asociación con los resultados adversos en el análisis bivariado, esta asociación no se mantuvo significativa en el modelo ajustado. Esto indica que, al considerar múltiples variables de confusión, el PLR no es un predictor independiente de mortalidad y/o amputación mayor en este grupo de pacientes.

| NLR continua | | | | NLR > 5,5 | | |
|-----------------|-------|-------------|--------|-----------|-------------|--------|
| | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% | p |
| Edad | 1,030 | 1,001-1,060 | 0,044 | 1,035 | 1,005-1,065 | 0,020 |
| Hb | 0,844 | 0,723-0,986 | 0,033 | 0,851 | 0,728-0,994 | 0,041 |
| Grado IV | 2,403 | 1,113-5,188 | 0,026 | 2,455 | 1,142-5,275 | 0,021 |
| Género | 0,697 | 0,366-1,328 | 0,272 | 0,703 | 0,369-1,341 | 0,285 |
| IAM | 2,447 | 1,174-5,099 | 0,017 | 2,490 | 1,202-5,157 | 0,014 |
| Distal | 2,258 | 1,253-4,068 | 0,007 | 2,331 | 1,290-4,211 | 0,005 |
| NLR | 1,141 | 1,056-1,232 | <0,001 | 2,875 | 1,611-5,131 | <0,001 |
| PLR continua | | | | PLR > 170 | | |
| | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% | p |
| Edad | 1,035 | 1,006-1,065 | 0,018 | 1,035 | 1,007-1,065 | 0,016 |
| Hb | 0,825 | 0,704-0,967 | 0,017 | 0,798 | 0,683-0,933 | 0,005 |
| Grado IV | 2,597 | 1,215-5,552 | 0,014 | 2,631 | 1,230-5,629 | 0,013 |
| Género | 0,673 | 0,357-1,268 | 0,221 | 2,924 | 1,434-5,962 | 0,003 |
| IAM | 2,908 | 1,424-5,939 | 0,003 | 2,265 | 1,269-4,041 | 0,006 |
| Distal | 2,222 | 1,243-3,971 | 0,007 | 0,697 | 0,373-1,305 | 0,260 |
| PLR | 1,002 | 0,999-1,005 | 0,117 | 1,093 | 0,613-1,950 | 0,763 |

* OR=Odds Ratio.

Tabla 9. Modelo de regresión logística ajustado por todas las variables asociadas a mortalidad y/o amputación mayor a 90 días: edad, IAM, anemia preoperatoria, grado IV de Fontaine y revascularización distal.

Repetimos el modelo predictivo presentado previamente para amputación mayor y/o muerte a 90 días tras revascularización e identificamos las variables que se asociaron de forma independiente al objetivo compuesto, siendo: la edad, antecedente de IAM previo, la anemia preoperatoria, el grado IV de Fontaine y la revascularización del sector fémoro-distal o distal aislado (Tabla 10).

| Variable | HR | p | IC 95% |
|--------------------------|-------|-------|-------------|
| Edad | 1,033 | 0,021 | 1,005-1,063 |
| IAM previo | 3,060 | 0,002 | 1,512-6,191 |
| Anemia preoperatoria | 0,803 | 0,004 | 0,692-0,932 |
| Grado IV Fontaine | 2,593 | 0,014 | 1,217-5,524 |
| Revascularización distal | 2,268 | 0,005 | 1,275-4,034 |

Tabla 10. Variables que se asociaron con amputación mayor y/o muerte a 90 días en la regresión logística.

El modelo mostró una buena calibración, como se pudo comprobar con una prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow no significativa, que indica que no hubo diferencias significativas entre las predicciones del modelo y los resultados observados. Además, el modelo demostró una capacidad discriminativa adecuada, con un área bajo la curva (AUC) ROC de 0,75 (IC 95% 0,68-0,81) (Figura 12).

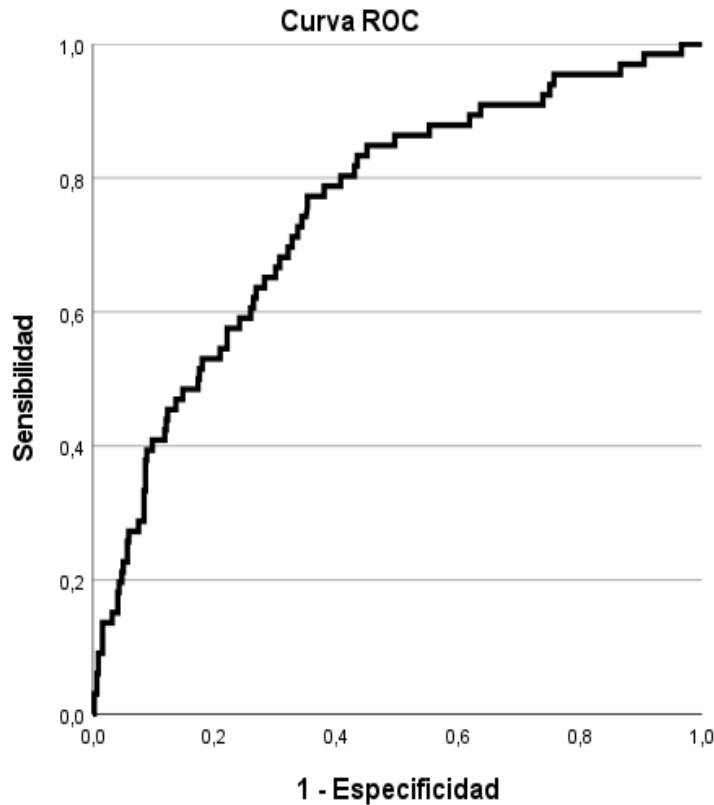


Figura 12. Área bajo la curva ROC que relaciona las probabilidades predichas por el modelo con la amputación mayor y/o muerte (0,75; IC 95% 0,68-0,81).

Al añadir el NLR como variable continua y dicotómica (NLR >5,5), el modelo continuó estable (Tabla 11 y 12). Los resultados del estudio muestran una mejoría en la curva ROC al añadir el NLR tanto como variable continua como dicotómica (NLR > 5,5), aunque no logre una significación estadística. En términos del AUC, el modelo basal tiene un valor estimado de 0,751. Al incorporar el NLR como una variable continua, el AUC aumenta a 0,768 (p=0,202), y como variable dicotómica (NLR > 5,5), el AUC sube a 0,777 (p=0,098) (Tabla 13). Aunque estos incrementos no son estadísticamente significativos, sugieren una tendencia a la mejora.

| | OR | IC 95% | p |
|--------------------------|-------|-------------|--------|
| Edad | 1,027 | 0,999-1,057 | 0,062 |
| IAM previo | 2,568 | 1,238-5,325 | 0,011 |
| Hb | 0,857 | 0,735-1,000 | 0,050 |
| Grado IV Fontaine | 2,344 | 1,088-5,053 | 0,030 |
| Revascularización distal | 2,251 | 1,252-4,048 | 0,007 |
| NLR | 1,141 | 1,056-1,233 | <0,001 |

Tabla 11. Análisis multivariable añadiendo NLR como variable continua.

| | OR | IC 95% | p |
|--------------------------|-------|-------------|--------|
| Edad | 1,032 | 1,003-1,062 | 0,028 |
| IAM previo | 2,609 | 1,266-5,378 | 0,009 |
| Hb | 0,864 | 0,741-1,007 | 0,062 |
| Grado IV Fontaine | 2,385 | 1,112-5,115 | 0,026 |
| Revascularización distal | 2,331 | 1,292-4,205 | 0,005 |
| NLR > 5,5 | 2,890 | 1,619-5,160 | <0,001 |

Tabla 12. Análisis multivariable añadiendo NLR como variable dicotómica (NLR>5,5).

Para la reclasificación se calcularon los tres índices más conocidos que son el NRI (Net Reclassification Improvement) tanto categórico como continuo y el IDI (Integrated Discrimination Improvement), y se observó una mejora significativa en las métricas de reclasificación. El NRI continuo muestra un incremento estimado de 0,383 (p=0,003) al añadir el NLR continuo y un incremento de 0,630 (p=0,000) al añadir el NLR dicotómico (NLR > 5,5). Asimismo, el IDI también mejora significativamente con valores de 0,033

($p=0,005$) para el NLR continuo y 0,032 ($p=0,001$) para el NLR dicotómico. Estos resultados indican una mejora en la capacidad del modelo para reclasificar correctamente a los individuos al incluir el NLR, ya sea como una variable continua o dicotómica. Por otro lado, el PLR como variable tanto continua como dicotómica ($PLR >170$) no contribuye a una mejora en la predicción, dado que no resultó significativo en el modelo (Tabla 13).

| | | Modelo basal | NLR | NLR >5,5 | PLR | PLR >170 |
|-----------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| OR ajustado (IC 95%) | Estimada | - | 1,141 | 2,890 | 1,002 | 1,077 |
| | Inf-Sup | - | 1,057-1,234 | 1,625-5,200 | 0,999-1,004 | 0,603-1,928 |
| | <i>p</i> | - | 0,001 | 0,000 | 0,140 | 0,802 |
| AUC | Estimada | 0,751 | 0,768 | 0,777 | 0,753 | 0,750 |
| | <i>p</i> | - | 0,202 | 0,098 | 0,759 | 0,609 |
| NRI Categ, | Estimado | - | 0,067 | 0,122 | -0,042 | -0,022 |
| | <i>p</i> | - | 0,245 | 0,075 | 0,351 | 0,215 |
| NRI Cont, | Estimado | - | 0,383 | 0,630 | 0,171 | 0,217 |
| | <i>p</i> | - | 0,003 | 0,000 | 0,192 | 0,098 |
| IDI | Estimado | - | 0,033 | 0,032 | 0,008 | 0,000 |
| | <i>p</i> | - | 0,005 | 0,001 | 0,163 | 0,670 |

Tabla 13. Modelo de regresión logística ajustado por todas las variables asociadas a mortalidad y/o amputación mayor a 90 días.

En resumen, la adición del NLR al modelo, ya sea como variable continua o dicotómica ($NLR > 5,5$), no solo tiende a mejorar la discriminación general del modelo (como se refleja en los incrementos del AUC), sino que también mejora significativamente la reclasificación de los individuos, según lo demostrado por las métricas NRI y IDI. Estas

mejoras indican que el modelo es más efectivo en identificar correctamente a los individuos con más riesgo de amputación o exitus a 90 días tras la revascularización por ICAMI.

6.3. Descripción de la cohorte de validación

Cohorte retrospectiva independiente de 170 pacientes consecutivos sometidos a procedimientos de cirugía abierta o endovascular por ICAMI en nuestro centro entre enero 2016 y diciembre 2018. La edad media de los pacientes fue de 73,72 años siendo la mayoría hombres (70,6%).

En cuanto al grado clínico, 28 pacientes presentaron dolor en reposo (16,5%) y 142 lesiones isquémicas (83,5%). Las comorbilidades más relevantes fueron EAC en un 31,2% (IAM en un 16,5%) y anemia en un 58%. En cuanto a los biomarcadores inflamatorios, el 25,9% de los pacientes presentaron NLR superior a 5,5 y el 43,5% mostraron un PLR mayor a 170. Del conjunto de casos, 98 pacientes fueron sometidos a un procedimiento de revascularización endovascular (57,6%) y 72 a una cirugía arterial directa (42,4%). Las técnicas de revascularización involucraron el sector aorto/ilíaco en el 7,6% de los casos, femoral común y/o profunda en el 1,8%, femoral superficial con o sin participación de la arteria poplítea en el 44,1%, mientras que el 46,5% de los casos se sometió a una intervención que involucraba arterias infrapoplíteas (Figura 13).

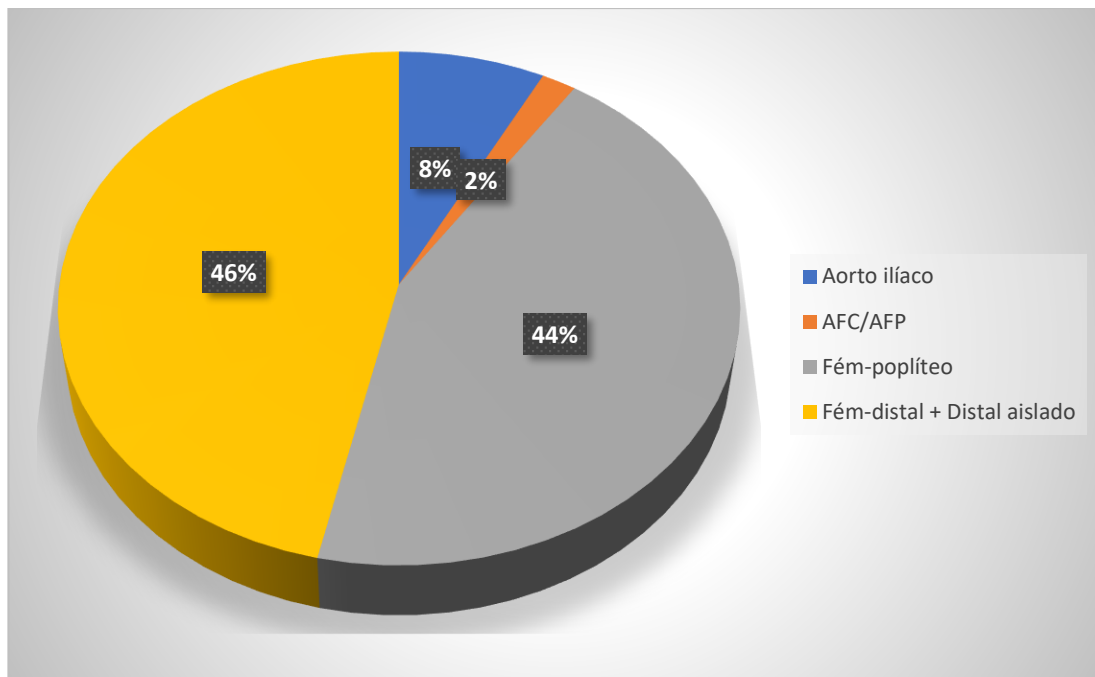


Figura 13. Distribución de las técnicas de revascularización según el sector arterial tratado.

6.4. Reintervenciones, amputación mayor de extremidades y/o muerte en la cohorte de validación

El seguimiento fue completo en todos los pacientes. Dentro de los primeros 90 días después de la intervención, 6 pacientes requirieron nuevos procedimientos de revascularización. La tasa de amputación mayor y de mortalidad a 90 días fue del 11% y 10%, respectivamente, mientras que la tasa combinada de exitus/amputación mayor a los 90 días fue del 12,4% (n=21). No se observaron diferencias significativas en el salvamento de extremidad a los 90 días, supervivencia o el objetivo combinado entre pacientes sometidos a procedimientos endovasculares o quirúrgicos abiertos.

6.5. Validación del modelo

Se incluyeron las variables que se asociaron independientemente a un mayor riesgo de muerte postoperatoria y/o amputación mayor a los 90 días en el estudio previo: edad, anemia preoperatoria, IAM previo, grado IV de Fontaine y revascularización infrapoplítea. El análisis estadístico reveló que el área bajo la curva ROC del modelo fue de 0,777, mayor al área bajo la curva del modelo inicial (Figura 14).

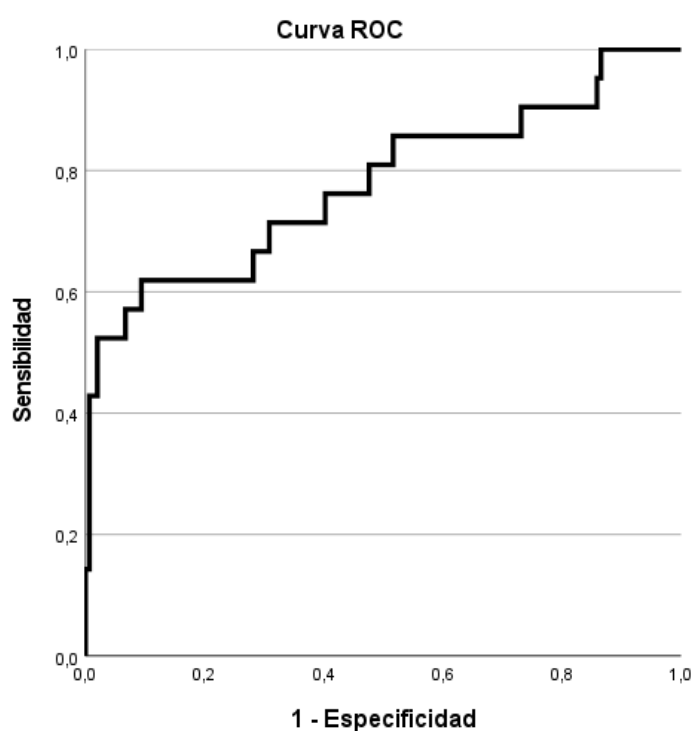


Figura 14. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación (0,777; IC 95% 0,648-0,906).

Al incorporar el NLR, como variable tanto dicotómica ($> 5,5$) como continua, se observó una mejora significativa en el área bajo la curva, alcanzando un valor de 0,824 y 0,823 respectivamente (Figura 15 y 16).

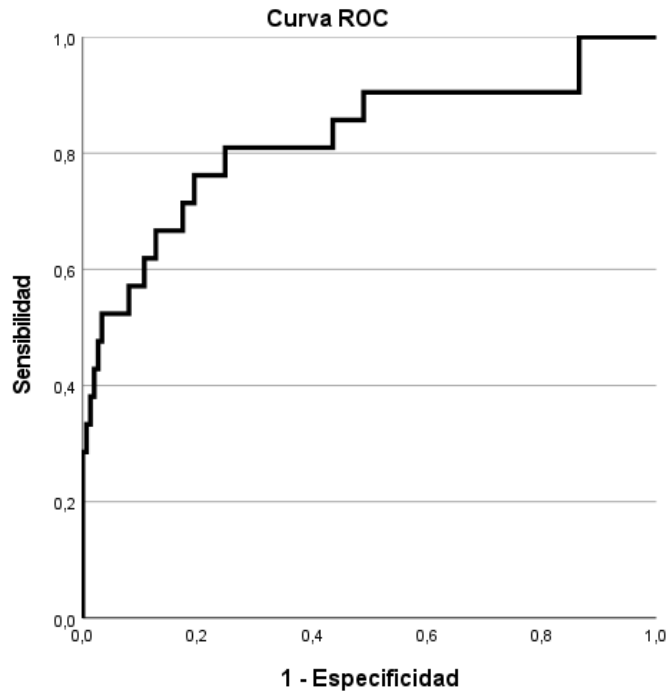


Figura 15. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación añadiendo el NLR > 5,5 (0,824; IC 95% 0,709-0,939).

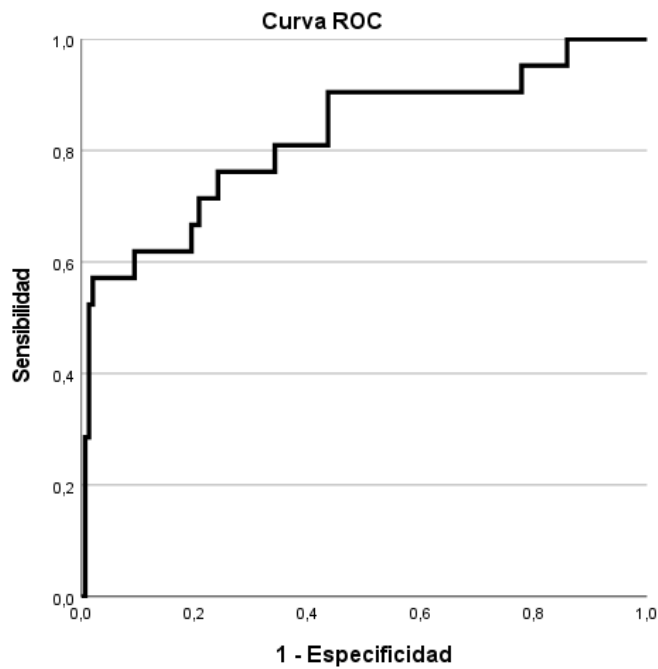


Figura 16. Área bajo la curva ROC para la cohorte de validación añadiendo el NLR como variable continua (0,823; IC 95% 0,712-0,934).

7. DISCUSIÓN

1. Nuestro objetivo principal fue identificar las variables preoperatorias que se asocian con un mayor riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras un procedimiento de revascularización en pacientes con ICAMI. Para ello, hemos desarrollado un modelo de predicción de mal pronóstico que estima, durante el período preoperatorio, la probabilidad de estos desenlaces adversos. Es el primer modelo de riesgo publicado hasta ahora con un objetivo a 90 días que ofrece una evaluación más precisa y completa del riesgo de amputación o muerte(135), superando las limitaciones de los estudios previos que solo consideraban un período de 30 días(119,136).

El modelo incluye varias variables preoperatorias que son fácilmente identificables en cualquier paciente en el que se considera la revascularización. Estas son: la edad, el antecedente de un IAM, la anemia preoperatoria, la presencia de lesiones isquémicas o úlceras en el pie y la necesidad de un procedimiento de revascularización que involucre las arterias infrapoplíteas(135).

1. Edad: Es bien conocido que los pacientes mayores de 80 años presentan un mayor riesgo de presentar peores resultados tras la cirugía de revascularización de las extremidades inferiores, tanto en procedimientos abiertos como endovasculares(137).

Nuestro modelo ha identificado la edad como un factor de riesgo independiente significativo, en consonancia con otros modelos como BASIL, CRAB y PREVENT III (119,126,138). Sin embargo, los modelos Finnvasc y ERICVA no incluyeron este factor. Tal como otros autores, como Biancari et al. que no encontraron esta asociación en un resultado combinado similar a los 30 días(54).

La identificación de la edad como un factor de riesgo en nuestro modelo es especialmente relevante dado que los pacientes de mayor edad tienden a tener una recuperación más lenta y un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias. Es crucial reconocer que, en ciertos pacientes de edad avanzada, la intervención de revascularización puede no ser la opción más adecuada debido a la alta mortalidad asociada. La inclusión de este factor permite no solo mejor evaluación del riesgo y una planificación más cuidadosa de las intervenciones y cuidados postoperatorios, sino también ayuda a orientar decisiones clínicas más informadas, priorizando el bienestar del paciente y adaptando las intervenciones a sus necesidades específicas.

2. El antecedente de infarto de miocardio es otra variable crítica, reflejando la conocida relación entre ICAMI y la enfermedad arterial coronaria, la cual impacta negativamente tanto en la supervivencia a corto como a largo plazo(139).

La EAC tiene una elevada prevalencia en los pacientes con EAP, en particular, en los pacientes con ICAMI, estimándose una asociación que supera el 50% de los casos. Se han publicado tasas de IAM perioperatorio del 4,7% en pacientes sometidos a bypass infrainguinal por ICAMI(140). Para prevenir eventos cardíacos graves en pacientes con ICAMI, se ha insistido en la optimización del tratamiento médico, principalmente mediante antiagregación plaquetaria y beta bloqueantes. Sin embargo, la revascularización coronaria profiláctica no ha demostrado ser beneficiosa, por lo que no se recomienda, excepto en pacientes sintomáticos de alto riesgo(140).

Nuestro modelo ha identificado el antecedente de IAM como factor de riesgo tras revascularización por ICAMI, de forma similar a los modelos BASIL, CRAB, PREVENT III y Finnvasc que incluyen la EAC como factor de riesgo independiente, a diferencia del ERICVA que es el único modelo que excluye esta relación (54,99,119,126).

3. La anemia preoperatoria se ha identificado como un factor de riesgo significativo para la muerte y/o amputación mayor en nuestra serie de pacientes, integrándose en el modelo predictivo de riesgo desarrollado. Nuestros datos están en consonancia con la escala ERICVA y PREVENT III, que también incluye la anemia preoperatoria como un ítem relevante(121,126). Este parámetro no se encuentra presente en los modelos predictivos Finnavasc, BASIL y CRAB.

La anemia preoperatoria ha sido reconocida como un factor de mal pronóstico en múltiples contextos quirúrgicos, incluyendo la cirugía cardíaca(141), no cardíaca(142,143) y vascular electiva(144), también se ha informado como un factor de riesgo independiente para una amputación mayor o muerte después de la revascularización(145). Antes del desarrollo de la escala PREVENT III, no se había destacado claramente la relación entre la anemia preoperatoria y el riesgo de muerte y/o amputación mayor tras la cirugía de revascularización por ICAMI. Sin embargo, ya existían evidencias que asociaban la anemia con complicaciones en la herida quirúrgica y con una menor permeabilidad del injerto(146).

Adicionalmente estos resultados son consistentes con una publicación previa de nuestro grupo(145), que también respalda la consideración de la anemia preoperatoria como un factor de riesgo significativo de mortalidad en pacientes con ICAMI, independientemente de otros factores de riesgo y del tipo de técnica de revascularización empleada.

4. La presencia de lesiones isquémicas o úlceras en el pie (estadio IV de Fontaine) también se correlaciona con peores resultados clínicos, lo cual es consistente con investigaciones previas que demuestran que el estado del pie, en términos de presencia y extensión de las lesiones, es un determinante crucial del resultado en el salvamento del miembro (121,147).

En consonancia con esta afirmación, el modelo ERICVA, por ejemplo, relaciona la pérdida tisular extensa con una menor SLAM al año(121). Este factor se ha identificado consistentemente como un predictor de peores resultados post-revascularización en todos los modelos de riesgo desarrollados para ICAMI(54,119,121,126,138).

En los pacientes con gangrena, necrosis extensa o infección activa el componente inflamatorio puede llevar a la progresión de las lesiones haciendo necesaria la amputación mayor incluso en presencia de un injerto permeable. La presencia de lesiones extensas también se ha correlacionado con una mayor probabilidad de reingreso tras la intervención. Todo ello ha llevado a plantear incluso la consideración de restringir las indicaciones de revascularización, adoptando una práctica más liberal de amputación mayor primaria en este subgrupo de pacientes(148).

5. La necesidad de realizar un procedimiento de revascularización que implique las arterias infrapoplíteas. Es indudable que la localización anatómica de la enfermedad tiene un papel pronóstico tanto para la extremidad como para el paciente. Cuanto más distal sea la enfermedad, mayor será el riesgo de amputación y mayor el riesgo de mortalidad (por la comorbilidad diabética o renal asociada)(149). Este hallazgo, respaldado por estudios previos, subraya la complejidad y gravedad de la ICAMI en estos casos específicos(150,151)(152). Baubeta et al. encontró que los pacientes sometidos a revascularización infrapoplíteica presentaban mayores tasas de amputación mayor y mortalidad en comparación con aquellos que recibieron intervenciones a nivel femoropoplíteico. La revascularización infrapoplíteica fue identificada como un predictor independiente de mal pronóstico debido a la severidad de la enfermedad y la complejidad técnica del procedimiento(152).

En un estudio realizado recientemente en Singapur, Lee et al., reportaron que los pacientes con lesiones infrapoplíteas tenían resultados clínicos significativamente peores a los 12 meses post-revascularización. El análisis demostró que las lesiones localizadas en el segmento infrapoplíteo estaban asociadas con mayores tasas de fracaso del procedimiento y eventos adversos graves, lo que subraya la complejidad de tratar este tipo de lesiones y la importancia de una evaluación preoperatoria exhaustiva(153).

De los modelos existentes, solo el BASIL se destaca por ser el único que ha incluido la localización de la enfermedad mediante la clasificación angiográfica de Böllinger como un factor predictivo de malos resultados(99). Este enfoque subraya la relevancia de tener en cuenta la extensión y ubicación de la enfermedad arterial en la evaluación y gestión clínica de los pacientes.

6. Momento temporal del evento desfavorable. Un aspecto importante al evaluar los eventos desfavorables después de una intervención es el momento en que ocurren dichos eventos. En el caso de la ICAMI, se sabe que el pronóstico, tanto para la extremidad afecta como para la vida del paciente, es desfavorable a corto plazo, y que el mayor porcentaje de eventos adversos, como muerte y/o amputación mayor, ocurre dentro del primer año. Es por ello que, el intervalo de tiempo ideal para evaluar los resultados de una intervención en este grupo específico de pacientes no debe ser excesivamente prolongado.

Cuando se analizan los modelos predictivos existentes, observamos que algunos se han centrado en la evaluación de los resultados de la intervención en el postoperatorio inmediato, es decir, a los 30 días. Un ejemplo de esto es el modelo de riesgo CRAB, cuyo objetivo es determinar la probabilidad de mortalidad y morbilidad mayor a los 30 días después de la revascularización mediante bypass infrainguinal y así lograr identificar qué

pacientes pueden tolerar una cirugía convencional, que es más agresiva en comparación con la endovascular(119). De forma similar, el modelo Finnvasc, inicialmente se diseñó para estimar la SLAM a los 30 días, pero estudios de validación posterior revelaron su utilidad para predecir resultados hasta un año después de la intervención(54).

Mientras que otros, como lo son el PREVENT III y ERICVA, a diferencia de los anteriores, se centran en la evaluación de los eventos desfavorables a largo plazo, específicamente en la SLAM al año de la revascularización, argumentando que es crucial discernir qué pacientes se beneficiarán a largo plazo de la agresión que comporta una intervención quirúrgica(121,126). Y finalmente, la escala BASIL, que propone una perspectiva aún más extendida, evaluando la probabilidad de supervivencia a dos años de la intervención. Este enfoque está destinado a guiar la decisión entre tratamientos endovasculares, adecuados para pacientes con expectativa de vida limitada, y procedimientos quirúrgicos convencionales, preferibles para aquellos con una mayor expectativa de vida(129).

Pero, una de las dificultades al elegir tiempos de seguimiento más largos es la potencial pérdida de pacientes, en parte porque algunos pacientes pueden haber fallecido en otro centro, trasladarse a otra ciudad o dejar de acudir a las revisiones. En nuestro caso, cuando se identificaron pacientes con posible pérdida del seguimiento, se les llamó por teléfono a ellos o a sus familiares para confirmar si el paciente seguía vivo y sin amputación mayor. También se consultaron los registros civiles de sus localidades para comprobar si habían sido inscritos como fallecidos. Con esta política de seguimiento, aseguramos el estado vital y la conservación de la extremidad al año en el 100% de los pacientes incluidos en el estudio.

En nuestro modelo proponemos un seguimiento a 90 días como una alternativa mejor que el seguimiento a 30 días o a un año, principalmente porque consideramos que un

seguimiento a 90 días proporciona el equilibrio adecuado: es esencialmente largo para captar todas las complicaciones que pueden ocurrir como consecuencia del postoperatorio y suficientemente corto para que las conclusiones derivadas puedan influir en la decisión de revascularización. Es decir, identificar factores pronósticos a un año, por ejemplo, puede ser menos influyente en la toma de decisiones clínicas inmediatas; mientras que un seguimiento a tres meses proporciona información que puede ser directamente utilizada por los cirujanos vasculares para mejorar los resultados a corto plazo de sus intervenciones.

Utilizamos un objetivo combinado de muerte y/o amputación mayor para mejorar la capacidad de discriminación del modelo. Aunque este enfoque se ha utilizado ocasionalmente en estudios previos, es importante subrayar que la combinación de ambos objetivos parece satisfacer los requisitos actuales para tal solución metodológica. Primero, porque ambos componentes del objetivo compuesto, la mortalidad y el salvamento de miembros, son importantes y significativos para el paciente, evitando conclusiones erróneas relacionadas con la heterogeneidad de componentes en términos de importancia. Segundo, porque los componentes ocurren con frecuencias no muy diferentes (el 9,1% falleció y el 4,1% requirió una amputación mayor). Y tercero, porque nuestro objetivo combinado puede evitar un sesgo de evaluación cuando la muerte ocurre en pacientes clínicamente aptos para una amputación mayor, pero en los que se ha indicado una decisión paliativa y el procedimiento no se ha realizado finalmente. Así pues, nuestro modelo predictivo es el primero en intentar estimar la probabilidad de amputación mayor y/o muerte a los 90 días durante el período preoperatorio en pacientes con ICAMI que son candidatos a revascularización. Este modelo no solo tiene aplicaciones clínicas significativas para los profesionales de la salud, sino que también ofrece beneficios tangibles para los pacientes y sus familiares. Al proporcionar una

evaluación precisa del pronóstico, se facilita una comunicación más efectiva entre el cirujano vascular y el paciente, lo que contribuye a la toma de decisiones informadas y al establecimiento de expectativas realistas sobre los resultados de los procedimientos de revascularización. La implementación de este modelo en la práctica clínica podría mejorar significativamente la planificación preoperatoria y la gestión del riesgo, optimizando así los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes.

En resumen, mientras que un paciente con estos factores de riesgo (edad avanzada, antecedente de IAM, anemia preoperatoria, presencia de lesiones isquémicas o úlceras en el pie, y necesidad de un procedimiento de revascularización que involucre las arterias infrapoplíteas) tiene una probabilidad mayor de muerte/amputación a 90 días tras la revascularización, la indicación de esta debe basarse en una evaluación clínica detallada y una discusión multidisciplinaria. Es importante tomar en cuenta tanto los riesgos como los posibles beneficios de la intervención, considerando que un modelo predictivo con un AUC de 0.751 indica una capacidad de discriminación moderada-buena para predecir estos resultados adversos. Además, se necesitan más variables para mejorar la capacidad predictiva del modelo y ofrecer una evaluación más precisa del riesgo para cada paciente.

2. Debido al reciente auge de los biomarcadores inflamatorios en varios ámbitos de la medicina, pero tan escasos en la EAP, y en concreto en la ICAMI, siendo una patología con un claro sustrato inflamatorio, nos propusimos incluir estos parámetros de fácil obtención como el NLR y el PLR en nuestro registro. Utilizando análisis multivariable mediante regresión logística, hemos identificado y analizado estos biomarcadores con las variables clínicas relevantes.

1. Análisis del NLR: En nuestro análisis, tanto el NLR considerado como variable continua como dicotómica con un punto de corte de 5,5, demostraron ser factores de riesgo independientes para mortalidad y/o amputación mayor a 90 días tras cirugía de revascularización por ICAMI. El modelo de riesgo ERICVA ha sido pionero en el campo de la ICAMI al incluir este parámetro dentro de su escala de riesgo y hasta la fecha es el único modelo que lo incluye, considerando un $NLR > 5,5$ como indicador de SLAM al año(121). En los últimos años, además de su relevancia en enfermedades infecciosas, se ha destacado la importancia del NLR como valor pronóstico en enfermedades oncológicas(154), patologías médicas no infecciosas (155–157)y patología coronaria aguda(158,159). En el ámbito de la patología cardiovascular, el NLR ha sido particularmente destacado en la patología coronaria, en concreto en el síndrome coronario agudo(158,159). Los pacientes con un NLR elevado presentan una mayor mortalidad a corto y largo plazo. Además, este marcador se asocia con la severidad y extensión de la enfermedad, de hecho, se ha observado que los pacientes que no logran una buena reperusión tras una angioplastia coronaria presentan un NLR más alto, al igual que aquellos con mayor riesgo de reestenosis intrastent(160–162).

- **NLR continuo:** Los resultados del análisis multivariable mostraron una asociación significativa entre valores elevados de NLR y un mayor riesgo del endpoint compuesto. Esto sugiere que a medida que aumenta el NLR, también lo hace el riesgo de padecer alguno de los eventos adversos post-revascularización. Nuestro estudio es el primero en identificar el NLR como variable continua como factor de riesgo independiente de mal pronóstico tras revascularización por ICAMI, aportando coherencia y robustez al estudio.
- **NLR >5,5:** Al establecer un punto de corte en 5,5 encontramos que, los pacientes con un NLR superior a este valor tienen un riesgo significativamente mayor de muerte y/o

amputación mayor a 90 días. Este hallazgo es consistente con la literatura existente que señala valores elevados de NLR como indicativos de un evento adverso mayor después de la revascularización por ICAMI (163). Tal es el caso de Spark et al. y Chan et al. quienes encontraron que un valor preoperatorio de NLR superior a 5,25 se asociaba independientemente con la mortalidad a medio plazo en pacientes con ICAMI y cirugía vascular mayor (58,4% vs. 28,6%; $p < 0,001$) y en pacientes sometidos a tratamiento endovascular infrapoplíteo (39% vs. 17%; $p=0,003$)(58,61). Además, Bhutta et al. y González-Fajardo et al. concluyeron que un valor preoperatorio de $NLR > 5$ se asociaba con la mortalidad a largo plazo en pacientes con ICAMI. Adler et al. analizaron la asociación del valor preoperatorio de NLR con resultados adversos en 92 pacientes post-revascularización, demostrando el papel predictivo de un valor de $NLR > 3,1$ en cuanto a mortalidad ($p = 0,0001$) y eventos adversos mayores en las extremidades ($p = 0,049$)(64,164).

2. Análisis del PLR: En nuestro modelo, aunque el PLR mostró alguna asociación con los resultados adversos en el análisis univariable, esta asociación no se mantuvo cuando se ajustó por otras variables en el análisis multivariable. En el campo concreto de la ICAMI y su valor pronóstico es muy escaso. Un estudio publicado por Songur et al. reporta que valores de PLR superiores a 160 estaban relacionados con tasas aumentadas de amputación mayor en pacientes con ICAMI(165). Sin embargo, hasta la fecha, no ha sido incluido en ningún modelo predictivo de resultados adversos tras revascularización por ICAMI. El PLR también ha sido investigado como un posible marcador pronóstico en el ámbito de la patología tumoral, incluyendo estudios sobre carcinoma de células renales metastásico, el desarrollo y la estratificación de pacientes con cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de esófago y cáncer de mama(67)(166).

Asimismo, se ha estudiado en el campo de la enfermedad arterial coronaria, en varios estudios significativos. Por ejemplo, Zhou et al., reportaron que un valor de PLR >171 se asoció con estenosis grave de arterias coronarias (OR 2,393; IC 95% 1,394–4,108; $p = 0,002$), así como con una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos mayores durante el seguimiento a 5 años (HR 1,982; IC 95% 1,329-2,957; $p = 0,001$)(167). Lee et al. destacaron que los valores de PLR >137 eran un factor predictivo independiente para todas las causas de mortalidad a largo plazo ($p = 0,017$) en 514 pacientes después de una angiografía coronaria(168).

Nuestros resultados tienen importantes implicaciones clínicas, pues la identificación del NLR como un factor de riesgo independiente sugiere que este biomarcador puede ser valioso en la evaluación preoperatoria y en la estratificación del riesgo en pacientes con ICAMI. La capacidad de predecir con mayor precisión los resultados adversos podría orientar hacia intervenciones más personalizadas, mejorando potencialmente los resultados clínicos. En contraste, la falta de una asociación significativa del PLR en nuestros análisis multivariados sugiere que este biomarcador puede no ser tan relevante en este contexto específico, aunque podría tener utilidad en otros escenarios clínicos. Futuros estudios deberían enfocarse en explorar combinaciones de biomarcadores y en validar estos hallazgos en cohortes independientes y más amplias.

3. Para evaluar la capacidad predictiva de mortalidad y/o amputación mayor después de la cirugía de revascularización por ICAMI en nuestra cohorte de pacientes, se llevó a cabo un análisis de curva operador-receptor (ROC) y se calculó el área bajo la curva obteniendo un valor de 0,75 (IC 95% 0,68-0,81), alcanzando significancia estadística. Comparada con la de otros modelos, es superior a la del ERICVA, que arrojó un resultado de 0,737 ($p < 0,001$), a la del PREVENT III que tiene un valor de 0,579 ($p = 0,003$), a la de la escala

Finnvasc que fue de 0,581 ($p < 0,222$) y a la del BASIL tanto a los 6, 12 y 24 meses fue de 0,700 ($p < 0,001$); 0,651 ($p < 0,003$) y 0,681 ($p < 0,001$), respectivamente(54,121,126,129). Este hallazgo subraya la robustez de nuestro modelo en la predicción de resultados adversos postoperatorios comparado con otros sistemas de puntuación publicados hasta la actualidad.

Asimismo, al incorporar el cociente neutrófilo-linfocito (NLR) al modelo predictivo existente, hemos observado una mejora en el área bajo la curva ROC, tanto con el NLR de forma continua, ascendiendo a 0,768 y a 0,777 con el NLR dicotomizado. Aunque la mejora no ha sido estadísticamente significativa (probablemente por la potencia del estudio), la inclusión de este biomarcador insinúa una mejor discriminación en el modelo. Además, la mejoría en reclasificación tanto en NRI como en IDI al incorporar el NLR fortalece la capacidad predictiva del modelo en identificar pacientes en riesgo de experimentar el evento desfavorable de nuestro estudio: amputación mayor y/o muerte a 90 días tras una cirugía de revascularización.

Estos hallazgos respaldan la utilidad clínica del NLR como un predictor independiente que puede ser integrado eficazmente en modelos de evaluación de riesgo existentes para mejorar la precisión en la identificación temprana de pacientes en riesgo de resultados adversos.

Una revisión sistemática de publicación reciente por un grupo británico, bajo las directrices PRISMA, consultó la base de datos MEDLINE para estudios relevantes, teniendo como objetivo principal el efecto pronóstico de NLR y PLR sobre los resultados clínicos tras el tratamiento por isquemia crónica de miembros inferiores, y los resultados secundarios fueron el efecto pronóstico de NLR y PLR sobre la gravedad de la enfermedad y el éxito técnico tras la revascularización. Incluyeron 34 estudios en la revisión final que informaron sobre un total de 19.870 pacientes. NLR fue investigada en

21 estudios, PLR en dos estudios, y ambas NLR y PLR en 11 estudios. En relación con niveles aumentados de estos biomarcadores, 20 estudios (100%) informaron resultados clínicos inferiores, 13 estudios (92,9%) informaron una mayor gravedad de la enfermedad, y 7 estudios (87,5%) informaron resultados técnicos inferiores de la revascularización. Los estudios incluidos en esta revisión respaldan el papel de NLR y PLR elevados como componentes clave que influyen en los resultados clínicos, la gravedad y el éxito del tratamiento en pacientes con ICAMI, respaldando su uso(169).

4. Para evaluar la capacidad de generalización y la robustez de nuestro modelo, decidimos aplicarlo a una población diferente dentro del mismo centro asistencial. Observamos que el área bajo la curva ROC del modelo mejoró significativamente en esta nueva población, alcanzando un valor de 0,777 en comparación con el valor inicial de 0,750. Esta consistencia en el área bajo la curva indica que nuestro modelo no solo es válido en la muestra original, sino que también es efectivo y confiable cuando se aplica a una cohorte diferente pero similar dentro del mismo contexto clínico. Además, exploramos la incorporación del NLR, tanto como una variable dicotómica ($> 5,5$) como continua, para ver cómo afectaría el desempeño del modelo. Observamos que al añadir el NLR, hubo una mejora significativa en el AUC. En el caso de la variable dicotómica ($>5,5$), el AUC aumentó a 0,824, mientras que para la variable continua del NLR, el AUC alcanzó 0,823. Estos resultados validan también la inclusión del NLR como predictor en nuestro modelo y aportan robustez y capacidad para generalizarse a diferentes subgrupos de pacientes dentro del mismo entorno clínico. Por otra parte, el modelo ERICVA también validó sus resultados en una muestra similar del mismo centro (población española) y aplicó las escalas Finnvasc y PREVENT III, no encontrando diferencias significativas entre el ERICVA (ambas versiones) y PREVENT III, pero el poder predictivo fue

significativamente mayor en comparación con Finnvasc(121). Sin embargo, un estudio de validación externa en una población del Norte Europa (Finlandia), la escala no pudo ser validada como único predictor de la SLAM al año en pacientes con ICAMI(131).

Asimismo, las escalas Finnvasc y PREVENT III también fueron validadas en pacientes finlandeses mostrando datos de fiabilidad similares para ambos modelos, aunque ligeramente mejores para la Finnvasc(128). No hay estudios de validación externa de estos dos modelos en otras poblaciones.

Estos hallazgos subrayan la importancia de validar el modelo en diferentes poblaciones internas y externas antes de generalizar el uso para asegurar su utilidad clínica ampliada y su capacidad para predecir resultados adversos de manera consistente y confiable en diversas poblaciones y circunstancias clínicas.

5. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, su diseño retrospectivo implica que podría haber información registrada con datos imprecisos sobre características clínicas, reintervenciones y seguimiento, lo que no permitió recuperar completamente estos datos para toda la población estudiada. En segundo lugar, el análisis es unicéntrico y se realizó en una población mediterránea, mayoritariamente compuesta por varones, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a otras poblaciones. Por ello, sería conveniente validar nuestros datos en futuras investigaciones en diferentes grupos poblacionales. En tercer lugar, el tamaño limitado de nuestras cohortes podría haber reducido la capacidad para evaluar con precisión el impacto de los factores de riesgo de baja prevalencia en la supervivencia y la amputación a 90 días. 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.

8. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

1. Llevar a cabo una validación con nuestras cohortes de los modelos y escalas de riesgo publicados hasta la actualidad (ERICVA, PREVENT III, Finnvasc, CRAB y BASIL).
2. Realizar una validación externa de nuestro modelo en una población diferente para confirmar su capacidad predictiva.

9. CONCLUSIONES

1. La edad, el antecedente de infarto agudo de miocardio, la anemia preoperatoria, la presencia de lesiones isquémicas o úlceras en el pie y la necesidad de un procedimiento de revascularización que involucre las arterias infrapoplíteas son factores de riesgo de amputación mayor y/o muerte tras un procedimiento de revascularización por ICAMI a 90 días. Estas variables conforman un modelo predictivo con buena capacidad de discriminación (área bajo la curva de 0,75) (*Objetivo principal*)).

2. Un NLR incrementado se asocia de forma lineal e independiente al riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días tras revascularización por ICAMI. Por el contrario, un PLR elevado no se asocia a peores tasas de este evento combinado (*Objetivo secundario 1*).

3. La incorporación del NLR al modelo predictivo expuesto en la Conclusión 1 se asoció a un incremento no significativo del área bajo la curva (de 0,75 a 0,77-0,78) y a un aumento significativo de su capacidad de reclasificación (*Objetivo secundario 2*).

4. Los modelos predictivos de riesgo de amputación mayor y/o muerte a los 90 días resultantes de las conclusiones 1 y 3 mantienen una buena capacidad de discriminación (áreas bajo la curva de 0.78 y 0.82) cuando son evaluados en una nueva cohorte de pacientes con ICAMI del mismo centro (*Objetivo secundario 3*).

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Horváth L, Németh N, Fehér G, Kívés Z, Endrei D, Boncz I. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. Vol. 12, Life. MDPI; 2022.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Vol. 45, Journal of Vascular Surgery. 2007.
3. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2019 Jul 1;58(1):S1-S109.e33.
4. Fontaine R, Kim M, Kieny R. [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. Helv Chir Acta. 1954;
5. Rutherford R, Flanigan P, Gupta S, Johnston W, Karmody A. Suggested standards for reports dealing with lower extremity ischemia. Vol. 4, Journal of Vascular Surgery. 1986. p. 350.
6. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg [Internet]. 1997 [cited 2024 May 14];26(3):517–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308598/>
7. Dormandy JA, Rutherford RB, Sacks D. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter

- [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2024 May 14];31(1 Pt 2). Available from: https://scholarcommons.towerhealth.org/intervent_rad_read/101
8. Jaff *Michael R., White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II): The TASC Steering Committee*. *Ann Vasc Dis* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 22];8(4):343. Available from: </pmc/articles/PMC4691515/>
 9. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 14];69(6S):3S-125S.e40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31159978>
 10. 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* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 May 14];67(4):350–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26058674/>
 11. Rollins KE, Jackson D, Coughlin PA. Meta-analysis of contemporary short- and long-term mortality rates in patients diagnosed with critical leg ischaemia. *Br J Surg* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 May 14];100(8):1002–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649310/>
 12. Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, Asi N, Wang Z, Elamin MB, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Jul 10];62(6):1642-1651.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26391460/>

13. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: Current trends and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 1;5(2).
14. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* [Internet]. 2006 Mar 21 [cited 2024 May 14];113(11):e463–654. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526>
15. Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, De Donato G, et al. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2011 [cited 2024 May 14];42 Suppl 2(SUPPL. 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172472/>
16. Meyer A, Lang W, Borowski M, Torsello G, Bisdas T, Schmitz-Rixen T, et al. In-hospital outcomes in patients with critical limb ischemia and end-stage renal disease after revascularization. *J Vasc Surg* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 May 14];63(4):966–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26843355/>
17. JP H, JA H. Epidemiology of peripheral arterial disease in women. *J Epidemiol* [Internet]. 2003 [cited 2024 May 14];13(1):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12587608/>
18. Prasada S, Shah SJ, Michos ED, Polak JF, Greenland P. Ankle-brachial index and incident heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Vasc Med* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 14];24(6):501–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480898/>
19. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic

- peripheral artery disease. *Circulation* [Internet]. 2009 Nov [cited 2024 May 14];120(21):2053–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19901192/>
20. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* [Internet]. 2015 Apr 24 [cited 2024 May 14];116(9):1509–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908725/>
 21. Makowski L, Feld J, Köppe J, Illner J, Kühnemund L, Wiederhold A, et al. Sex related differences in therapy and outcome of patients with intermittent claudication in a real-world cohort. *Atherosclerosis* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 May 14];325:75–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33901740/>
 22. Freisinger E, Malyar NM, Reinecke H, Unrath M. Low rate of revascularization procedures and poor prognosis particularly in male patients with peripheral artery disease - A propensity score matched analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Mar 15 [cited 2024 May 14];255:188–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29329771/>
 23. Mentias A, Vaughan-Sarrazin M, Saad M, Girotra S. Sex Differences in Management and Outcomes of Critical Limb Ischemia in the Medicare Population. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 14];13(10):E009459. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33079598/>
 24. Heidemann F, Kuchenbecker J, Peters F, Kotov A, Marschall U, L’Hoest H, et al. A health insurance claims analysis on the effect of female sex on long-term outcomes after peripheral endovascular interventions for symptomatic peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May

- 14];74(3):780-787.e7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33647437/>
25. Behrendt CA, Sigvant B, Kuchenbecker J, Grima MJ, Schermerhorn M, Thomson IA, et al. Editor's Choice - International Variations and Sex Disparities in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease: A Report from VASCUNET and the International Consortium of Vascular Registries. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 14];60(6):873–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33004283/>
26. Kinlay S. Management of Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 14];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26858079/>
27. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 May 14];19(2):91–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423989/>
28. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 May 14];34(3):509–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24554606/>
29. Yin W, Ghebrehiwet B, Weksler B, Peerschke EIB. Regulated complement deposition on the surface of human endothelial cells: Effect of tobacco smoke and shear stress. *Thromb Res*. 2008 Jan 1;122(2):221–8.
30. Rubenstein D, Jesty J, Bluestein D. Differences between mainstream and sidestream cigarette smoke extracts and nicotine in the activation of platelets under static and flow conditions. *Circulation* [Internet]. 2004 Jan 6 [cited 2024 May 14];109(1):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14691035/>

31. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 14];45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340775/>
32. Elhadd TA, Robb R, Jung RT, Stonebridge PA, Belch JJF. Pilot study of prevalence of asymptomatic peripheral arterial occlusive disease in patients with diabetes attending a hospital clinic. *Practical Diabetes International* [Internet]. 1999 [cited 2024 Jul 11];16(6):163–6. Available from: <https://discovery.dundee.ac.uk/en/publications/pilot-study-of-prevalence-of-asymptomatic-peripheral-arterial-occ>
33. Beks PJ, Mackaay AJC, de Neeling JND, de Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia* [Internet]. 1995 [cited 2024 May 14];38(1):86–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7744233/>
34. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* [Internet]. 2001 [cited 2024 May 14];24(8):1433–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11473082/>
35. Yamagishi SI. Role of Advanced Glycation Endproduct (AGE)-Receptor for Advanced Glycation Endproduct (RAGE) Axis in Cardiovascular Disease and Its Therapeutic Intervention. *Circ J* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 14];83(9):1822–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31366777/>
36. Lu H, Daugherty A. Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 May 14];35(3):485–91. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.115.305380>

37. Fitridge R, Pena G, Mills JL. The patient presenting with chronic limb-threatening ischaemia. Does diabetes influence presentation, limb outcomes and survival? *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 May 14];36 Suppl 1(S1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867854/>
38. T T, CE K, EJ A. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 14];6(7):961. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185603/>
39. Ying AF, Tang TY, Jin A, Chong TT, Hausenloy DJ, Koh WP. Diabetes and other vascular risk factors in association with the risk of lower extremity amputation in chronic limb-threatening ischemia: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 14];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34998400/>
40. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, et al. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2024 May 14];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352589/>
41. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell* [Internet]. 2015 Mar 26 [cited 2024 Jul 6];161(1):161–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25815993/>
42. Austin MA, Hokanson JE. Epidemiology of triglycerides, small dense low-density lipoprotein, and lipoprotein(a) as risk factors for coronary heart disease. *Med Clin North Am* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jul 10];78(1):99–115. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8283937/>
43. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative

- lipoprotein phenotyping study. *Circulation* [Internet]. 1977 [cited 2024 Jul 10];55(5):767–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/191215/>
44. Badimón L, Vilahur G, Padró T. Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2024 Jul 8];62(10):1161–78. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-lipoproteinas-plaquetas-aterotrombosis-articulo-13141803>
 45. Martínez-Aguilar E, Orbe J, Fernández-Montero A, Fernández-Alonso S, Rodríguez JA, Fernández-Alonso L, et al. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 May 14];66(5):1527-1533.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666822/>
 46. Groenen AG, Halmos B, Tall AR, Westerterp M. Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis. *Crit Rev Biochem Mol Biol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jul 10];56(4):426. Available from: </pmc/articles/PMC9007272/>
 47. Guijarro C, Cosín-Sales J. LDL cholesterol and atherosclerosis: The evidence. *Clin Investig Arterioscler* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 May 14];33 Suppl 1:25–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33966809/>
 48. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 29 [cited 2024 Jul 10];76(13):1507–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972526/>
 49. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 14];16(1). Available from: </pmc/articles/PMC5719571/>

50. Mehu M, Narasimhulu CA, Singla DK. Inflammatory Cells in Atherosclerosis. *Antioxidants* 2022, Vol 11, Page 233 [Internet]. 2022 Jan 26 [cited 2024 May 14];11(2):233. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/2/233/htm>
51. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: The predictive value of neutrophil–lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. Vol. 12, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 851–60.
52. 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* [Internet]. 2013 Feb 15 [cited 2024 May 14];8(2):e56745. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056745>
53. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and Neutrophil-to-lymphocyte Ratios Predict Target Vessel Restenosis after Infrainguinal Angioplasty with Stent Implantation. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 14];9(6):1–12. Available from: </pmc/articles/PMC7355944/>
54. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: a Finnvasc registry study. *World J Surg* [Internet]. 2007 Jan [cited 2024 May 22];31(1):217–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17171494/>
55. Kechagias A, Perälä J, Ylönen K, Asim Mahar MA, Biancari F. Validation of the Finnvasc Score in Infrainguinal Percutaneous Transluminal Angioplasty for Critical Lower Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2008 Jul;22(4):547–51.

56. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 May 14];23(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408994/>
57. Bath J, Smith JB, Kruse RL, Vogel TR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures. In: *Journal of Vascular Surgery*. Mosby Inc.; 2020. p. 622–31.
58. 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 Sep;52(3):632–6.
59. 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 Feb 15;8(2).
60. 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. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014;20(6):645–50.
61. Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2014;60(3):661–8.
62. 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 Jan 1;38(1):24–9.
63. Su MI, Liu CW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with an increased risk of mortality in patients with critical limb ischemia. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5 May).

64. 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(4):999–1004.
65. Lee S, Hoberstorfer T, Wadowski PP, Kopp CW, Panzer S, Gremmel T. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios predict target vessel restenosis after infrainguinal angioplasty with stent implantation. *J Clin Med.* 2020 Jun 1;9(6):1–12.
66. Erdoğan SB, Selçuk ÜN, Baştopçu M, Arslanhan G, Çakmak AY, Kuplay H, et al. Critical limb ischemia patients clinically improving with medical treatment have lower neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Vascular.* 2021 Dec 1;29(6):920–6.
67. Kim EY, Lee JW, Yoo HM, Park CH, Song KY. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Versus Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Which is Better as a Prognostic Factor in Gastric Cancer? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar 25 [cited 2024 May 22];22(13):4363–70. Available from: <https://europepmc.org/article/med/25805235>
68. Selvaggio S, Abate A, Galetta GB, Musso C, Di Guardo M, Di Guardo C, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-HDL cholesterol ratio as markers of peripheral artery disease in elderly patients. *Int J Mol Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 22];46(3):1210–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705268/>
69. Buso G, Faggin E, Rosenblatt-Velin N, Pellegrin M, Galliazzo S, Calanca L, et al. The Role of Neutrophils in Lower Limb Peripheral Artery Disease: State of the Art

- and Future Perspectives. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2023.
70. Cosarca M, Hălmăciu I, Muresan A, Suciuc B, Molnar C, Russu E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with amputation rates in patients with peripheral arterial disease and diabetes mellitus who underwent revascularization: A Romanian regional center study. *Exp Ther Med*. 2022 Oct 3;24(5).
 71. Bhat TM, Afari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. Vol. 14, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 871–5.
 72. Pierre-Louis WS, Bath J, Mikkilineni S, Scott MC, Harlander-Locke M, Rasor Z, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Outcomes after Amputation. *Ann Vasc Surg*. 2019 Jan 1;54:84–91.
 73. King AH, Kwan S, Schmaier AH, Kumins NH, Harth KC, Colvard BD, et al. elevated neutrophil to lymphocyte ratio is associated with decreased amputation-free survival after femoropopliteal percutaneous revascularization. *International Angiology*. 2021 Oct 1;40(5):442–9.
 74. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, et al. The predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol*. 2014 Nov 1;64(5):371–6.
 75. Songur M, Simsek E, Faruk Cicek O, Kavasoglu K, Alagha S, Karahan M. The Platelet-Lymphocyte Ratio Predict the Risk of Amputation in Critical Limb Ischemia. *J Vasc Med Surg*. 2014;02(04).

76. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A Novel Marker for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease Patients. *PLoS One*. 2013 Jul 2;8(7).
77. Onofrei V, Crişan A, Adam CA, Marcu DTM, Haba M Ştefan C, Tribus LC, et al. The Role Played by Novel Inflammatory Markers in Assessment of Peripheral Artery Disease. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023 Aug 28 [cited 2024 May 14];59(9):1557–1557. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC10533060>
78. Wolfe JHN, Wyatt MG. Critical and subcritical ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 21];13(6):578–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9236711/>
79. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2017 [cited 2024 May 14];135(12):e686–725. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840332/>
80. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology

- (ESC) and of the European Society for Vasc. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 May 14];39(9):763–816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886620/>
81. Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* [Internet]. 1985 [cited 2024 May 14];71(3):516–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3156007/>
 82. Feigelson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1994 Sep 15 [cited 2024 May 14];140(6):526–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8067346/>
 83. McGee SR, Boyko EJ. Physical examination and chronic lower-extremity ischemia: a critical review. *Arch Intern Med* [Internet]. 1998 [cited 2024 May 14];158(12):1357–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9645831/>
 84. Khan NA, Rahim SA, Anand SS, Simel DL, Panju A. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *JAMA* [Internet]. 2006 Feb 1 [cited 2024 May 14];295(5):536–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449619/>
 85. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects. *J Vasc Surg* [Internet]. 2007 Dec [cited 2024 May 14];46(6):1215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18154997/>

86. Lam K, Van Asten SAV, Nguyen T, La Fontaine J, Lavery LA. Diagnostic Accuracy of Probe to Bone to Detect Osteomyelitis in the Diabetic Foot: A Systematic Review. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 May 14];63(7):944–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27369321/>
87. Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, Lipsky BA, Bakker K. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 May 14];32 Suppl 1:7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26335366/>
88. Lijmer JG, Hunink MGM, Van Den Dungen JJAM, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 1996 [cited 2024 May 14];22(4):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8795165/>
89. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2012 Dec 11 [cited 2024 May 15];126(24):2890–909. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159553/>
90. Salaun P, Desormais I, Lapébie FX, Rivière AB, Aboyans V, Lacroix P, et al. Comparison of Ankle Pressure, Systolic Toe Pressure, and Transcutaneous Oxygen Pressure to Predict Major Amputation After 1 Year in the COPART Cohort. *Angiology* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 21];70(3):229–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114947/>

91. Tyrrell MR, Wolfe JHN. Critical leg ischaemia: an appraisal of clinical definitions. Joint Vascular Research Group. *Br J Surg* [Internet]. 1993 [cited 2024 May 21];80(2):177–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8443643/>
92. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2007 Jun 16 [cited 2024 May 21];334(7606):1257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548364/>
93. Sommerset J, Teso D, Feliciano B, Veá Y, Sentman M, Zimmerman N, et al. Innovative Arterial Duplex Examination: A Guide to Evaluate Flow in the Foot Using Pedal Acceleration Time. *Journal for Vascular Ultrasound* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 21];43(1):11–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/331080373_Innovative_Arterial_Duplex_Examination_A_Guide_to_Evaluate_Flow_in_the_Foot_Using_Pedal_Acceleration_Time
94. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess* [Internet]. 2007 [cited 2024 May 21];11(20). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17462170/>
95. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial

- disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 Sep 7 [cited 2024 May 21];153(5):325–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20820041/>
96. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer R, Yorkovich W, et al. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 21];18(3):294–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15354630/>
97. Waugh JR, Sacharias N. Arteriographic complications in the DSA era. *Radiology* [Internet]. 1992 [cited 2024 May 22];182(1):243–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1727290/>
98. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Candeo A, Brigato C, Sultato E, Manzi M. Automated Carbon Dioxide Angiography for the Evaluation and Endovascular Treatment of Diabetic Patients With Critical Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 May 22];23(1):40–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567126/>
99. Bradbury AW, Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Forbes JF, Fowkes FGR, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Dec 3 [cited 2024 Jul 11];366(9501):1925–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325694/>
100. Menard MT, Farber A, Assmann SF, Choudhry NK, Conte MS, Creager MA, et al. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jul 8;5(7).

101. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *J Vasc Surg* [Internet]. 2010 [cited 2024 May 22];51(5 Suppl):5S-17S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435258/>
102. Menard MT, Farber A, Assmann SF, Choudhry NK, Conte MS, Creager MA, et al. Design and Rationale of the Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy for Patients With Critical Limb Ischemia (BEST-CLI) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jul 8;5(7).
103. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet.* 2023 May 27;401(10390):1798–809.
104. Van Den Berg JC, Katzen BT, Dorigo ; Walter, Holden A, Kadian-Dodov D, Lookstein R, et al. Following BEST-CLI and BASIL-2, Do We Better Understand How to “Best” Serve Critical Limb Threatening Ischemia Patients? 2023.
105. Dormandy J, Heeck L, Vig S. Major amputations: clinical patterns and predictors. *Semin Vasc Surg.* 1999;
106. Sarin S, Shami S, Shields DA, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Selection of amputation level: a review. *Eur J Vasc Surg* [Internet]. 1991 [cited 2024 May 22];5(6):611–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1756874/>

107. Karlstrom L, Bergqvist D. Effects of vascular surgery on amputation rates and mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 22];14(4):273–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366791/>
108. Poredoš P, Rakovec S, Gužič-Salobir B. Determination of amputation level in ischaemic limbs using tcPO₂ measurement. *Vasa* [Internet]. 2005 May [cited 2024 May 22];34(2):108–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15968892/>
109. Abou-Zamzam AM, Gomez NR, Molkara A, Banta JE, Teruya TH, Killeen JD, et al. A prospective analysis of critical limb ischemia: factors leading to major primary amputation versus revascularization. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 May 22];21(4):458–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499967/>
110. Simons JP, Schanzer A, Flahive JM, Osborne NH, Mills JL, Bradbury AW, et al. Survival prediction in patients with chronic limb-threatening ischemia who undergo infrainguinal revascularization. *J Vasc Surg* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2024 May 14];69(6S):137S-151S.e3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497863/>
111. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the ADVANCE-ON study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Sep 2;15(1).
112. van Haelst STW, Koopman C, den Ruijter HM, Moll FL, Visseren FL, Vaartjes I, et al. Cardiovascular and all-cause mortality in patients with intermittent claudication and critical limb ischaemia. *British Journal of Surgery*. 2018 Feb 1;105(3):252–61.

113. Ventrizzo G, Mazzitelli G, Ruzzi U, Liistro F, Scatena A, Martelli E. Limb Salvage and Survival in Chronic Limb-Threatening Ischemia: The Need for a Fast-Track Team-Based Approach. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
114. Cleman J, Romain G, Callegari S, Scierka L, Jacque F, Smolderen KG, et al. Evaluation of short-term mortality in patients with Medicare undergoing endovascular interventions for chronic limb-threatening ischemia. *Vasc Med* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 May 22];29(2):172–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38334045/>
115. Rollins KE, Jackson D, Coughlin PA. Meta-analysis of contemporary short- and long-term mortality rates in patients diagnosed with critical leg ischaemia. Vol. 100, *British Journal of Surgery*. 2013. p. 1002–8.
116. Tsay C, Luo J, Zhang Y, Attaran R, Dardik A, Ochoa Char CI. Perioperative Outcomes of Lower Extremity Revascularization for Rest Pain and Tissue Loss. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 May 22];66:493–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756416/>
117. Vierthaler L, Callas PW, Goodney PP, Schanzer A, Patel VI, Cronenwett J, et al. Determinants of survival and major amputation after peripheral endovascular intervention for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 May 22];62(3):655-664.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215708/>
118. Martelli E, Zamboni M, Sotgiu G, Saderi L, Federici M, Sangiorgi GM, et al. Sex-Related Differences and Factors Associated with Peri-Procedural and 1 Year Mortality in Chronic Limb-Threatening Ischemia Patients from the CLIMATE Italian Registry. *J Pers Med*. 2023 Feb 1;13(2).

119. Meltzer AJ, Graham A, Connolly PH, Meltzer EC, Karwowski JK, Bush HL, et al. The Comprehensive Risk Assessment for Bypass (CRAB) facilitates efficient perioperative risk assessment for patients with critical limb ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2013 May [cited 2024 May 22];57(5):1186–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375435/>
120. Stella J, Engelbertz C, Gebauer K, Hassu J, Meyborg M, Freisinger E, et al. Outcome of patients with chronic limb-threatening ischemia with and without revascularization. *Vasa* [Internet]. 2020 Feb 24 [cited 2024 Jul 11];49(2):121–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31808379/>
121. Brizuela Sanz JA, González Fajardo JA, Taylor JH, Río Solá L, Muñoz Moreno MF, Vaquero Puerta C. Design of a New Risk Score in Critical Limb Ischaemia: The ERICVA Model. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2024 May 22];51(1):90–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26602223/>
122. Conte MS, Lorenz TJ, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely BL. Design and Rationale of the PREVENT III Clinical Trial: Edifoligide for the Prevention of Infringuinal Vein Graft Failure.
123. Zarinsefat A, Henke P. Update in preoperative risk assessment in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2024 Jul 11];62(2):499–509. Available from: <http://www.jvascsurg.org/article/S0741521415011520/fulltext>
124. Swart MJ, Joubert G, Nashef SAM. The EuroSCORE does well for a single surgeon outside Europe. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2004 Jan [cited 2024 Jul 11];25(1):145–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14690755/>
125. Heijmans JH, Maessen JG, Roekaerts PMHJ. Risk stratification for adverse outcome in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 2003 Jul 11 [cited 2024

- Jul 11];20(7):515–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884984/>
126. Conte MS, Lorenz TJ, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Seely BL. Design and Rationale of the PREVENT III Clinical Trial: Edifoligide for the Prevention of Infrainguinal Vein Graft Failure. *Vasc Endovascular Surg* [Internet]. 2005 Jan [cited 2024 May 22];39(1):15. Available from: [/pmc/articles/PMC1448169/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12884984/)
 127. Schanzer A, Goodney PP, Li Y, Eslami M, Cronenwett J, Messina L, et al. From the Society for Vascular Surgery Validation of the PIII CLI risk score for the prediction of amputation-free survival in patients undergoing infrainguinal autogenous vein bypass for critical limb ischemia. *YMVA* [Internet]. 2009 [cited 2024 May 22];50:769–75. Available from: www.vsgnne.org.
 128. Arvela E, Söderström M, Korhonen M, Halmesmäki K, Albäck A, Lepäntalo M, et al. Finnvasc score and modified Prevent III score predict long-term outcome after infrainguinal surgical and endovascular revascularization for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* [Internet]. 2010 [cited 2024 May 22];52(5):1218–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20709482/>
 129. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 11];51(5 Suppl):52S–68S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20435262/>
 130. Moxey PW, Brownrigg J, Kumar SS, Crate G, Holt PJ, Thompson MM, et al. The BASIL survival prediction model in patients with peripheral arterial disease undergoing revascularization in a university hospital setting and comparison with the FINNVASC and modified PREVENT scores. *J Vasc Surg* [Internet]. 2013 Jan

- [cited 2024 Jul 11];57(1):1–7. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23040797/>
131. Mohamed SA, Viknaswaran NL, Doran J, Sanz-Nogués C, Ahmed K, Howard L, et al. Validation of ERICVA Risk Score as a Predictor of One Year Amputation-Free Survival of Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 May 22];75:171–8. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819592/>
 132. Shiraki T, Iida O, Takahara M, Soga Y, Yamauchi Y, Hirano K, et al. Predictors of delayed wound healing after endovascular therapy of isolated infrapopliteal lesions underlying critical limb ischemia in patients with high prevalence of diabetes mellitus and hemodialysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2015 [cited 2024 Jul 11];49(5):565–73. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747344/>
 133. Schanzer A, Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS. Risk stratification in critical limb ischemia: Derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *J Vasc Surg*. 2008 Dec;48(6):1464–71.
 134. Zou Z, Zhao L, Su S, Liu Q, Yu L, Wei J, et al. The plasma levels of 12 cytokines and growth factors in patients with gastric cancer. *Medicine* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 22];97(19). Available from: [/pmc/articles/PMC5959396/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/305959396/)
 135. Martínez M, Sosa C, Velescu A, Llort C, Elosua R, Clará A. Predictive factors of a poor outcome following revascularization for critical limb ischemia: Implications for practice. *International Angiology*. 2018 Oct 1;37(5):370–6.
 136. Biancari F, Salenius JP, Heikkinen M, Luther M, Ylönen K, Lepäntalo M. Risk-scoring method for prediction of 30-day postoperative outcome after infrainguinal

- surgical revascularization for critical lower-limb ischemia: A finnvasc registry study. *World J Surg*. 2007 Jan;31(1):217–25.
137. Dick P, Barth B, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, et al. Complications after peripheral vascular interventions in octogenarians. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2008 Aug [cited 2024 Jul 12];15(4):383–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18729563/>
138. Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2010;14(14):1–236.
139. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jul 12];42(3):456–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16171587/>
140. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 12];30(22):2769–812. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713421/>
141. Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary

- artery bypass graft surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul [cited 2024 Jul 12];116(5):471–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17620512/>
142. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jul 12];378(9800):1396–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21982521/>
143. Wu WC, Schifftner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* [Internet]. 2007 Jun 13 [cited 2024 Jul 12];297(22):2481–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17565082/>
144. Gupta PK, Sundaram A, MacTaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X, et al. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Jul 12];258(6):1096–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23511839/>
145. Velescu A, Clará A, Cladellas M, Peñafiel J, Mateos E, Ibañez S, et al. Anemia Increases Mortality After Open or Endovascular Treatment in Patients with Critical Limb Ischemia: A Retrospective Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Jun 29];51(4):543–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26810343/>
146. Singh N, Sidawy AN, DeZee KJ, Neville RF, Akbari C, Henderson W. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg* [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Jul 12];47(3):556–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18295106/>

147. Nasr MK, McCarthy RJ, Budd JS, Horrocks M. Infrainguinal bypass graft patency and limb salvage rates in critical limb ischemia: influence of the mode of presentation. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2003 [cited 2024 Jul 12];17(2):192–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12616360/>
148. Kechagias A, Ylönen K, Kechagias G, Juvonen T, Biancari F. Limits of infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia in high-risk patients (Finnvasc score 3-4). *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Jul 12];26(2):213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22050877/>
149. 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* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Jul 11];45(1):S5–67. Available from: <http://www.jvascsurg.org/article/S0741521406022968/fulltext>
150. Jaff MR, White CJ, Hiatt WR, Fowkes GR, Dormandy J, Razavi M, et al. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 May 14];20(5):465–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26268268/>
151. Moore WS, Hall AD, Lim RC. BELOW THE KNEE AMPUTATION FOR ISCHEMIC GANGRENEabc Comparative Results of Conventional Operation and Immediate Postoperative Fitting Technique.
152. Baubeta Fridh E, Andersson M, Thuresson M, Sigvant B, Kragsterman B, Johansson S, et al. Amputation Rates, Mortality, and Pre-operative Comorbidities in Patients Revascularised for Intermittent Claudication or Critical Limb Ischaemia: A Population Based Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2017

- Oct 1 [cited 2024 Jul 12];54(4):480–6. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28797662/>
153. Lee RE, Patel A, Soon SXY, Chan SL, Yap CJQ, Chandramohan S, et al. One year clinical outcomes of Rutherford 6 chronic limb threatening ischemia patients undergoing lower limb endovascular revascularisation from Singapore. *CVIR Endovasc* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 12];5(1). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792985/>
154. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Aug 7 [cited 2024 Jul 12];107(4):695–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828611/>
155. Buyukkaya E, Karakaş MF, Karakaş E, Akçay AB, Tanboga IH, Kurt M, et al. Correlation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of metabolic syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2014 Mar [cited 2024 Jul 12];20(2):159–63. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22992349/>
156. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Jul 12];34(2):155–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22172001/>
157. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Jul 12];36(5):491–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841412/>

158. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Arch Med Res* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Jul 12];41(8):618–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199731/>
159. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2024 Jul 12];102(6):653–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18773982/>
160. Sen N, Afsar B, Ozcan F, Buyukkaya E, Isleyen A, Akcay AB, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Atherosclerosis*. 2013 May;228(1):203–10.
161. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2024 Jul 12];110(5):621–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22608360/>
162. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 2012 Nov 15 [cited 2024 Jul 12];110(10):1405–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858185/>

163. Russu E, Mureşan AV, Arbănaşi EM, Kaller R, Hosu I, Voidăzan S, et al. The Predictive Role of NLR and PLR in Outcome and Patency of Lower Limb Revascularization in Patients with Femoropopliteal Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Jul 12];11(9):2620. Available from: </pmc/articles/PMC9103104/>
164. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Jul 12];45(3):227–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289130/>
165. Songur MC, Simsek E, Faruk Cicek O, Kavasoglu K, Alagha S, Karahan M, et al. The Platelet-Lymphocyte Ratio Predict the Risk of Amputation in Critical Limb Ischemia. Citation: Songur CM. 2014;2(4):158.
166. Guo W, Lu X, Liu Q, Zhang T, Li P, Qiao W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals. *Cancer Med* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 12];8(9):4135. Available from: </pmc/articles/PMC6675722/>
167. Zhou D, Wang G, Fan Y, Wan Z, Liu X. Platelet to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease and clinical outcomes of percutaneous coronary intervention in the Chinese Han population. *Exp Ther Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Jul 12];13(2):731–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352359/>
168. Lee YSG, Baradi A, Peverelle M, Sultani R, Adams H, Garlick J, et al. Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients at High Risk of Coronary Artery Disease Who Underwent Coronary

- Angiography. *Am J Cardiol* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Jul 12];121(9):1021–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606325/>
169. Bradley NA, Roxburgh CSD, McMillan DC, Guthrie GJK. A systematic review of the neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in patients with lower extremity arterial disease. *Vasa* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Jul 12];53(3):155–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38563057/>