


## ORIGINAL

# Efecto del estado inflamatorio perioperatorio en el salvamento de extremidad de los pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización infrainguinal

*Effect of perioperative inflammatory status on limb salvage in critically ischemic patients undergoing infrainguinal revascularization*

**David Santiago García García, Krystell Daniela Escoto Theodoracopoulos, Gabriella Loria Rogers, Oscar Antonio Merino Mairal, Raúl Lara Hernández, Pascual Lozano Vilardell** 

*Hospital Universitari Son Espases. Palma*

**Correspondencia**

David Santiago García García  
Hospital Universitari Son Espases. Palma  
E-mail: [davidsantiago.farciagarcia@ssib.es](mailto:davidsantiago.farciagarcia@ssib.es)

**Recibido:** 11 - IV - 2021

**Aceptado:** 2 - VI - 2021

**doi:** 10.3306/AJHS.2021.36.03.17

**Resumen**

**Introducción:** Múltiples estudios han demostrado que la alteración de diversos marcadores inflamatorios se relaciona con el éxito tras la revascularización en pacientes con isquemia crónica.

El **objetivo** de este trabajo es evaluar la utilidad del índice plaqueta/linfocito (IPL) preoperatorio, índice neutrófilo/linfocito (INL) y de la Proteína C Reactiva-no ultrasensible (PCR) postoperatorios, como marcadores pronósticos de curación de lesión trófica y salvamento de extremidad en pacientes con isquemia crítica.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, seguimiento de 24 meses. Se incluyen 261 pacientes con diagnóstico de isquemia crítica tratados mediante revascularización. Los índices analizados fueron obtenidos a partir de analítica sanguínea.

**Resultados:** La media de edad fue de 68 años. El 61% de los casos fueron tratados de forma endovascular. La tasa de supervivencia fue del 93,5% y la tasa de salvamento de extremidad fue del 85%. De los marcadores analizados un valor de PCR postoperatorio > 3,03 mg/dl se asoció con un incremento en el riesgo de amputación ( $p=0,024$ ). El INL > 3,2 ( $p=0,51$ ) y el IPL > 160 ( $p=0,6$ ) mostraron relación con la tasa de cicatrización y el salvamento de extremidad. La diabetes mellitus (OR 2,22 IC95%1,13-4,36;  $p=0,019$ ) con la amputación mayor.

**Conclusiones:** El estado inflamatorio perioperatorio se relaciona con el éxito de la revascularización. La PCR no ultrasensible se asocia con un incremento de la tasa de amputación. EL INL y el IPL son marcadores ampliamente disponibles que podrían estar relacionados como marcadores pronósticos, siendo necesario el desarrollo de estudios adicionales.

**Palabras clave:** Isquemia crítica, inflamación, salvamento de extremidad, revascularización, índice neutrófilo/linfocito, índice plaqueta/linfocito, proteína C reactiva.

**Abstract**

**Introduction:** multiple studies have shown that the alteration of several inflammatory markers is related to success after revascularization in patients with chronic ischemia.

**The aim** of this study is to evaluate the usefulness of preoperative platelet/lymphocyte index (PLI), neutrophil/lymphocyte index (NL) and postoperative non-ultrasensitive C-reactive protein (CRP) as prognostic markers of trophic lesion healing and limb salvage in patients with critical ischemia.

**Material and methods:** retrospective study, 24-month follow-up. We included 261 patients with a diagnosis of critical ischemia treated by revascularization. The indexes analyzed were obtained from blood tests.

**Results:** the mean age was 68 years. Sixty-one percent of the cases were treated endovascularly. The survival rate was 93.5% and the limb salvage rate was 85%. Of the markers analyzed a postoperative CRP value > 3.03 mg/dl was associated with an increased risk of amputation ( $p=0.024$ ). INL > 3.2 ( $p=0.51$ ) and IPL > 160 ( $p=0.6$ ) showed relationship with healing rate and limb salvage. Diabetes mellitus (OR 2.22 CI95%1.13-4.36;  $p=0.019$ ) with major amputation.

**Conclusion:** Perioperative inflammatory status is related to revascularization success. Non-ultrasensitive CRP is associated with increased amputation rate. INL and IPL are widely available markers that could be related as prognostic markers, being necessary the development of further studies.

**Keywords:** Critical ischemia, inflammation, limb salvage, revascularization, neutrophil/lymphocyte index, platelet/lymphocyte index, C-reactive protein.

## Introducción

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una patología frecuente y generalmente diagnosticada de forma tardía<sup>1</sup>. Si el abordaje de la EAP no se realiza de manera oportuna la enfermedad progresa y una de las principales complicaciones asociadas es la isquemia crítica de la extremidad (ICE)<sup>2</sup>. La ICE es una entidad asociada con una elevada mortalidad y alto riesgo de amputación, que a pesar de las diversas técnicas desarrolladas en las últimas décadas se mantiene en tasas elevadas<sup>3</sup>.

La EAP se define como una enfermedad inflamatoria, en la que diversos mediadores celulares (monocitos/macrófagos) y humorales (Proteína C Reactiva (PCR), Interleucinas(IL)) intervienen en el proceso de formación y evolución de la placa ateromatosa<sup>4</sup>. Se han relacionado marcadores inflamatorios como la PCR ultrasensible o los niveles de IL-6 con el desarrollo de EAP y coronariopatía, determinando su uso como mecanismo pronóstico de evolución de la enfermedad arterial<sup>5-7</sup>.

Los leucocitos y en especial los neutrófilos juegan un rol importante en la aterogénesis y aterotrombosis. Estudios previos han sugerido que la PCR<sup>1,8-10</sup>, el INL<sup>4,11-16</sup>, el IPL<sup>5,8,17,18</sup>, y el índice linfocito monocito (ILM)<sup>19</sup> perioperatorios, se asocian con incremento en el riesgo de desarrollo de isquemia crítica, mortalidad cardiovascular, y pérdida de extremidad, en paciente con EAP o coronariopatía.

## Objetivos

Determinar si la PCR, el INL, el IPL y el ILM en la admisión o en las primeras horas del postoperatorio pueden ser considerados como marcadores pronósticos en pacientes con isquemia crítica sometidos a revascularización del sector infrainguinal.

## Materiales y Métodos

Se desarrolló un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 261 pacientes sometidos a revascularización realizada tanto de manera endovascular como mediante cirugía abierta, a nivel de sector femoro-poplíteo o de troncos distales por isquemia crítica de miembros inferiores, admitidos entre enero del 2014 y diciembre del 2015.

El objetivo primario analizado fue la amputación (supervivencia de extremidad), como objetivos secundarios se analizaron la curación de lesiones tróficas y el control del dolor.

Los datos clínicos y demográficos así como los correspondientes al seguimiento se obtuvieron del registro médico de cada paciente. Comorbilidades como la hipertensión arterial y diabetes mellitus se documentaron, independientemente del tratamiento administrado. La insuficiencia renal crónica se definió como una filtración glomerular menor de 60 ml/min calculada en base a la fórmula CKD-EPI. Se documentó de forma independiente el uso de aspirina, clopidogrel o estatinas.

Para determinar los diferentes parámetros objeto del estudio se usaron los valores absolutos obtenidos de la analítica sanguínea realizada a cada paciente en las 24 horas previas y las 12 horas siguientes al procedimiento. El cálculo se efectuó mediante la división del valor absoluto de los neutrófilos entre el valor absoluto de los linfocitos para calcular el INL, el valor absoluto de las plaquetas entre el valor absoluto de los linfocitos para el IPL y el valor absoluto de los monocitos entre el valor absoluto de los linfocitos para el ILM.

Se determinó la tasa de salvamento de extremidad y de supervivencia mediante el uso de curvas de Kaplan Meier.

## Análisis estadístico

Las características clínicas de los sujetos de estudio fueron analizadas usando técnicas de estadística descriptiva. Los grupos fueron comparados usando test de chi-cuadrado para variables categóricas, test t de Student para variables continuas con distribución normal y test de U de Man Whitney para variables continuas con distribución no normal

El punto de corte óptimo de los valores de INL, IPL, ILM, PCR se determinó mediante la aplicación de curvas de características receptor-operador (curvas ROC) y la detección de interacción automática por Chi-cuadrado (CHAID), para determinar los posibles puntos de corte que podían discriminar entre amputación o no amputación.

Tras obtener los puntos de corte para cada una de las variables analizadas, se desarrollo un modelo de regresión logística binario mediante el cual se calcularon los odds ratio de cada factor, con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95% para los diferentes factores de riesgo. En todos los test se determinó un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el software R Studio 1.3.

## Resultados

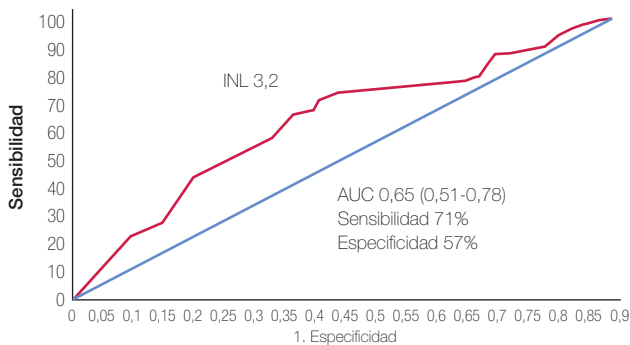
Un total de 261 pacientes fueron incluidos en el análisis. Las características de los pacientes se pueden observar en la **tabla I**.

**Tabla 1:** Datos demográficos de la población a estudio.

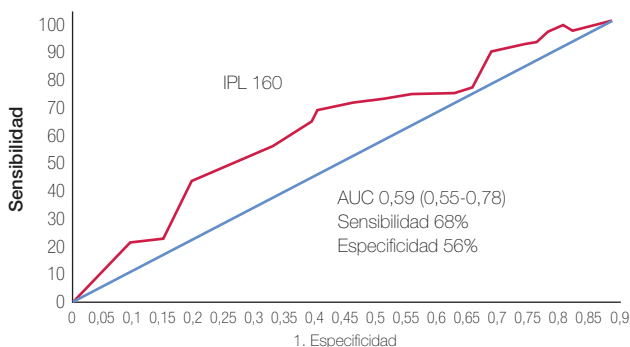
Edad media: años +/- desviación estándar	68,72 +/- 10,9
Sexo (masculino): n (%)	207 (79,3%)
Tabaquismo: n (%)	197 (75,5%)
Hipertensión arterial: n (%)	228 (87,4%)
Diabetes mellitus: n (%)	178 (68,2%)
Enfermedad renal crónica: n (%)	87 (33,3%)
Enfermedad coronaria: n (%)	102 (39,1%)
Enfermedad cerebro vascular: n (%)	32 (12,3%)
Dislipemia: n (%)	189 (72,4%)
Tipo de intervención quirúrgica	
Endovascular: n (%)	158 (60,5%)
Convencional: n (%)	103 (39,5%)

Los puntos de corte significativos valorados mediante la aplicación de la curva receptor-operador y el análisis CHAID de las diferentes razones se presentaron solo cuando la variable de resultado era la amputación, y fueron: 3,2 para el INL postoperatorio (área bajo la curva 0,65 IC 95% 0,54-0,78) (**Imagen 1**), de 160 para el IPL preoperatorio (área bajo la curva 0,59 IC 95% 0,55-0,78) (**Imagen 2**), y de 3,03 para la PCR postoperatoria (área bajo la curva 0,65 IC 95% 0,61-0,75) (**Imagen 3**).

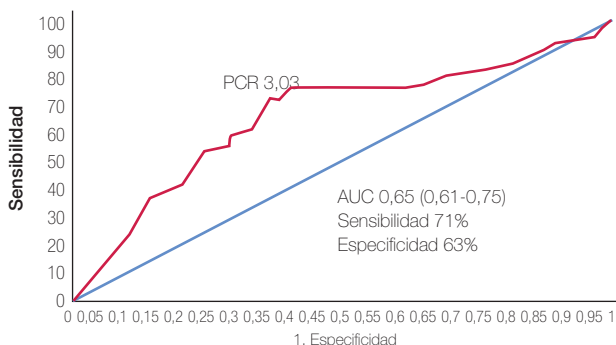
**Imagen 1:** Curva ROC INL.



**Imagen 2**



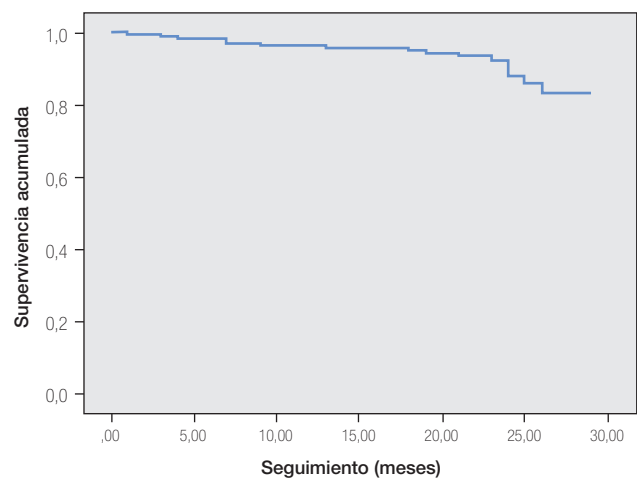
**Imagen 3**



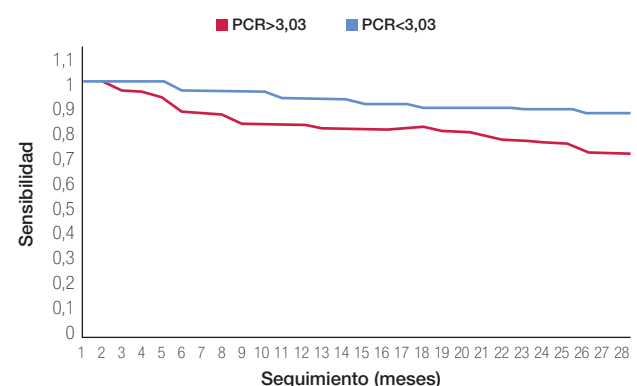
Con estos puntos de corte se realizó una regresión logística bivalente para evaluar los diversos marcadores como factores de riesgo independientes para amputación. Se incluyeron en este análisis las siguientes variables: el sexo, la diabetes, la edad > 75 años, la historia de ictus, la insuficiencia renal crónica, el tabaquismo, el tipo de intervención quirúrgica fueron incluidos. El valor de PCR postoperatoria > 3,03 mg/dl se asoció significativamente con la necesidad de amputación, OR 2,56 (IC95% 1,26-3,57 p 0,024). El INL con un OR 1.14 (IC95% 0,7-1,7 p 0,058) y el IPL con un OR 1,6 (IC95% 0,9-2,89 p 0,06) no se asociaron de manera significativa con la necesidad de amputación durante el seguimiento, aunque demostraron tendencia a actuar como factores pronósticos. De las covariables incluidas en el estudio la diabetes mellitus con un OR 2,22 (IC95% 1,13-4,36 p 0,019) se asocio con un menos salvamento de la extremidad.

Al desarrollar las curvas de supervivencias, la tasa de supervivencia global de la serie fue del 93,5% (**Imágenes 4 y 5**). Cuando se valoró la tasa de salvamento de la extremidad en base a los niveles de PCR, se encontraron diferencias significativas, teniendo aquellos pacientes con PCR mas elevada mayor riesgo de pérdida de extremidad.

**Imagen 4:** Curva de supervivencia global.



**Imagen 5:** Salvamento de Extremidad según valor de PCR.



## Discusión

En este estudio se concluye que un valor de PCR mayor de 3,03 mg/dl en la analítica postoperatoria se relaciona con un riesgo incrementado de amputación, esto ya que incluso tras ajustar para otros factores de riesgo conocidos como diabetes o consumo de tabaco, un valor de PCR mayor de 3,03 mg/dl se asocia con un incremento de 2,56 veces en el riesgo de amputación mayor. La diabetes mellitus también se presenta como un factor pronóstico de amputación tras revascularización. Otros marcadores analizados como el INL o el IPL también se mostraron una tendencia a actuar como factores asociados con el salvamento de la extremidad, aunque las relaciones no presentaron significación estadística.

La inflamación es un proceso fundamental en el desarrollo y evolución de la patología aterosclerótica, y los múltiples mediadores que intervienen en la misma pueden servir como marcadores pronósticos de la evolución postoperatoria de aquellos pacientes con ICE. De todos ellos en nuestro estudio hemos analizado la influencia de la PCR y diversos mediadores de la inmunidad celular valorados mediante los índices INL e IPL.

La PCR es un mediador inflamatorio de producción hepática y relacionado con el desarrollo de ICE<sup>20</sup>. Se ha demostrado que actúa como mediador en la acumulación de lípidos a nivel de placa por parte de los macrófagos mediante la activación de receptores *scavenger*<sup>21</sup>. Si bien la evidencia existente hasta el momento ha relacionado niveles elevados de PCR con la progresión de la EAP hacia ICE, no existen hasta donde conocemos estudios que la relacionen como factor pronóstico del salvamento de la extremidad tras revascularización a nivel de sector femoro-poplíteo y de troncos distales, tomando en cuenta la necesidad de intervenciones endovasculares o de cirugía abierta.

Los leucocitos en general juegan un rol importante en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas, especialmente en la deposición lipídica en la placa, y las plaquetas se hallan en relación directa con el proceso inestabilidad y rotura de la placa<sup>3</sup>. El INL y el IPL se obtienen a partir de las concentraciones absolutas de neutrófilos, linfocitos y plaquetas todos estos valores fácilmente obtenidos mediante una analítica sanguínea.

Desde el punto de vista fisiopatológico los neutrófilos median la respuesta inflamatoria por mecanismos como la liberación de metabolitos del ácido araquidónico, mientras que la linfopenia reactiva refleja la producción de cortisol inducida como respuesta al estrés, y también por la activación de mecanismos de apoptosis a nivel de placa ateromatosa<sup>12</sup>. Los linfocitos también se han asociado con el desarrollo de circulación colateral por

medio de la IL-16 en modelos murinos<sup>16</sup>. Es por ello que la relación entre neutrófilos y linfocitos en una muestra de sangre periférica puede darnos una idea del estado proinflamatorio en los pacientes afectados de ICE, lo que sirve como un marcador indirecto de la severidad de la enfermedad aterosclerótica.

Además las plaquetas también se relacionan con el grado de respuesta inflamatoria sistémica y la presencia de trombocitosis se ha reportado como un marcador pronóstico adverso en pacientes con enfermedad arterial periférica<sup>17</sup>. La fase proinflamatoria asociada con la liberación de IL-1, IL-3 e IL 6 incrementa la cantidad de plaquetas circulantes<sup>16</sup>. Por lo tanto si tenemos en cuenta la linfopenia reactiva de los pacientes con aterosclerosis, la relación entre plaquetas y linfocitos puede ser de utilidad para la valoración del estado inflamatorio a nivel endoluminal y, como tal de la evolución de la enfermedad tras la aplicación de una medida terapéutica.

## Conclusión

Los resultados de este estudio señalan que el estado inflamatorio en el perioperatorio de los pacientes con isquemia crítica que son sometidos a revascularización puede ser un factor pronóstico de salvamento de extremidad. En nuestro estudio la PCR postoperatoria elevada > 3,03 mg/dl se asoció con una mayor frecuencia de amputación.

Otros marcadores del estado inflamatorio del paciente pueden ser de utilidad debido a que son fácilmente obtenidos a partir de la analítica sanguínea, y aunque no han presentado resultados estadísticamente significativos, se requieren estudios encaminados a analizar su rol como marcadores con mayor tamaño muestral o estratificados en base al tipo de intervención para dilucidar su posible utilidad.

## Bibliografía

1. Fowkes FGR, Aboyans V, Fowkes FJL, McDermott MM, Sampson UKA, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*. 2016;14(3):156-70, Doi: 10.1038/nrcardio.2016.179.
2. Olin JW, Sealove BA. Peripheral Artery Disease: Current Insight Into the Disease and Its Diagnosis and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(7):678, Doi: 10.4065/MCP.2010.0133.
3. Novo S, Coppola G, Milio G. Critical Limb Ischemia: Definition and Natural History. *Current Drug Target -Cardiovascular & Hematological Disorders*. 2004;4(3):219–25, Doi: 10.2174/1568006043335989.
4. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(2):115-26, Doi: 10.1056/NEJM199901143400207.
5. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis. *JAMA*. 2001;285(19):2481, Doi: 10.1001/jama.285.19.2481.
6. Amrock SM, Weitzman M. Multiple biomarkers for mortality prediction in peripheral arterial disease. *Vascular Medicine*. 2016, Doi: 10.1177/1358863X15621797.
7. Montgomery JE, Brown JR. Metabolic biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Vascular health and risk management*. 2013, Doi: 10.2147/VHRM.S30378.
8. DeSart K, O'Malley K, Schmit B, Lopez M-C, Moldawer L, Baker H, et al. Systemic inflammation as a predictor of clinical outcomes after lower extremity angioplasty/stenting. *Journal of vascular surgery*. 2015, Doi: 10.1016/j.jvs.2015.04.399.
9. Harris SK, Roos MG, Landry GJ. Statin use in patients with peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2016;64(6):1881–8, Doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.094.
10. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Developing Peripheral Vascular Disease. *Circulation*. 1998;97(5):425-8.
11. Luo H, Yuan D, Yang H, Yukui M, Huang B, Yang Y, et al. Post-treatment neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts amputation in critical limb ischemia without operation. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015, Doi: 10.6061/clinics/2015(04)09.
12. 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, Doi: 10.1371/journal.pone.0056745.
13. Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JI. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*. 2014, Doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.277.
14. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60, Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.009.
15. 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. *Journal of Cardiology*. 2014, Doi: 10.1016/j.jicc.2014.02.019.
16. Tasoglu 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: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2014, Doi: 10.1177/1076029613475474.
17. 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, Doi: 10.1371/journal.pone.0067688.
18. Joviliano EE, Piccinato CE, Dellalibera-Joviliano R, Moriya T, Évora PRB. Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: Current concepts. *Annals of vascular surgery*. 2011, Doi: 10.1016/j.avsg.2011.02.026.
19. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger A, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: A novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2014, Doi: 10.1111/ijcp.12495.
20. Nakazawa KR, Wengerter SP, Power JR, Lookstein RA, Tadros RO, Ting W, et al. Preoperative inflammatory status as a predictor of primary patency after femoropopliteal stent implantation. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;66(1):151-9, Doi: 10.1016/j.jvs.2017.01.031.
21. Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches. *European Heart Journal*. 2016;37(22):1723-32, Doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.