

ORIGINAL

Valor predictivo de la PCR-hs en pacientes revascularizados por isquemia crítica de miembros inferiores[☆]

I. Hernández-Lahoz Ortiz^{a,*}, J. Paz-Esquete^b, J.M. Vázquez-Lago^c y R. García-Casas^a

^aServicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Montecelo. Pontevedra. España.

^bSubdirección de Docencia e Investigación SERGAS Santiago de Compostela. A Coruña. España.

^cServicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Montecelo. Pontevedra. España.

Recibido el 22 de marzo de 2010; aceptado el 2 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Isquemia crítica de miembros inferiores;
PCR-hs;
Revascularización

Resumen

Introducción. Los marcadores de inflamación son reactantes de fase aguda que se elevan en procesos inflamatorios como la isquemia crítica del miembro inferior (ICMI). La proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) ha sido el más utilizado para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis. El objetivo de este estudio es conocer el valor pronóstico de la PCR-hs preoperatoria en pacientes con ICMI tratados mediante revascularización.

Material y métodos. Estudio prospectivo de 100 pacientes con ICMI, incluidos de forma consecutiva y tratados mediante revascularización. En todos se realizó PCR-hs previa al procedimiento. La evaluación durante el año siguiente incluyó: mortalidad, eventos cardiovasculares (coronarios, neurológicos y en miembros inferiores) y restenosis arterial ecográfica.

Resultados. Se intervinieron 100 pacientes, 67 varones y 33 mujeres, con mediana de 76 años (rango intercuartílico [RIC] 65-83). Las categorías Rutherford eran: 4 (n = 29), 5 (n = 63) y 6 (n = 8). La mediana de la PCR-hs era 1,5 mg/dl (RIC 0,5-3). El índice tobillo-brazo preoperatorio era 0,3 (RIC 0,19-0,45). Las modalidades de tratamiento fueron: endovascular (n = 45), quirúrgico (n = 43) e híbrido (n = 12). No hubo mortalidad perioperatoria. El seguimiento fue de 11,7 meses (RIC 9,3-13,6). Fallecieron 20 pacientes y ocurrieron 90 eventos cardiovasculares en 70 pacientes. Se detectaron restenosis ecográfica > 70% y/u obstrucción arterial en 39 pacientes. Había mayor probabilidad de mortalidad al año cuando la PCR-hs preoperatoria era > 3 mg/dl (p = 0,022; *odds ratio* [OR] = 6,15; intervalo de confianza [IC] 95% 1,30-29,14).

Conclusión. Valores elevados de PCR-hs (> 3 mg/dl) en el preoperatorio de pacientes con ICMI se relacionan con una mayor mortalidad al año.

© 2010 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆]El presente artículo forma parte de la tesis doctoral: "Evaluación del tratamiento endovascular y quirúrgico en la isquemia crítica de miembros inferiores: Influencia de los biomarcadores de inflamación en el resultado y calidad de vida", de la que es autor Ignacio Hernández-Lahoz Ortiz.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ignahernandez1974@yahoo.es (I. Hernández-Lahoz Ortiz).

KEY WORDS

Critical limb
ischaemia;
hsCRP;
Revascularization

Predictive value of hs-CRP in patients revascularised due to critical lower-limb ischaemia**Abstract**

Background. Acute-phase reactants are inflammatory markers that increase during inflammatory events such as critical limb ischaemia (CLI). High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) is the most useful marker to predict cardiovascular events in patients with atherosclerosis. We investigated whether baseline levels of hsCRP predict mid-term clinical outcome in patients with CLI.

Methods. We prospectively studied 100 consecutive patients with CLI who were treated by revascularization. All the patients had hsCRP samples taken prior to the intervention. During the first year the following endpoints were evaluated: mortality, cardiovascular events (coronary, neurological and lower limb) and echographic restenosis.

Results. A total of 100 patients were intervened (67 males and 33 females). The median age was 76 years (interquartile range [IQR] 65-83). Rutherford categories were: 4 (n = 29), 5 (n = 63) and 6 (n = 8). The median preoperative hsCRP was 1.5 mg/dl (IQR 0.5-3). Baseline ankle-brachial index was 0.3 (IQR 0.19-0.45). Treatment modalities were: endovascular (n = 45), surgical (n = 43) and hybrid (n = 12). There was no perioperative mortality. Median follow-up was 11.7 months (IQR 9.3-13.6). During the first year, 20 patients died and there were 90 cardiovascular events in 70 patients. There were 39 patients with echographic restenosis > 70% or obstruction. There was a higher probability of death when preoperative hsCRP was > 3 mg/dl (p = 0.022; odds ratio [OR] = 6.15; 95% confidence interval [CI] 1.30-29.14).

Conclusion. CLI patients with preoperative values of PCR-hs > 3 mg/dl are associated with death during the first year after treatment.

© 2010 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria en constante evolución, responsable de la mayoría de muertes en los países desarrollados. Se caracteriza por la formación de placas lipídicas en la capa íntima de las arterias, que estrechan su luz y producen trombosis¹. La isquemia crítica de miembro inferior (ICMI) es la forma más grave de enfermedad arterial periférica y presenta una incidencia anual de 50 casos por cien mil habitantes².

Los marcadores de la inflamación son reactantes de fase aguda que se elevan en procesos inflamatorios como la ICMI. De todos ellos, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) es el más importante y se ha utilizado en la práctica clínica para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis³.

Objetivo

El objetivo de nuestro estudio es conocer el valor predictivo de la PCR-hs en la supervivencia, incidencia de eventos cardiovasculares y restenosis arterial, al año del tratamiento revascularizador, en pacientes con ICMI.

Material y métodos

Estudio prospectivo de 100 pacientes con ICMI, incluidos de manera consecutiva, que recibieron tratamiento re-

vascularizador, con cirugía y/o terapia endovascular, en el periodo comprendido entre marzo de 2007 y diciembre de 2008.

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Montecelo de Pontevedra, e incluía un consentimiento informado personalizado con la firma de cada paciente.

Todos estos pacientes reunían los criterios diagnósticos de ICMI, según la *Society for Vascular Surgery* y la TASC II^{4,5}. Se excluyeron los pacientes con isquemia aguda (clínica de menos de 14 días), aquellos que tenían ICMI con asociada patología aneurismática aortoiliaca y/o femoropoplíteica, y los que se intervinieron por ICMI en miembro inferior y del territorio arterial visceral o carotídeo simultáneamente.

En una base de datos del programa Excel, de Microsoft Office 2003, se incluyeron:

1. Datos de identificación de cada paciente, incluidos edad y sexo.
2. Datos preoperatorios: factores de riesgo cardiovascular, índice tobillo-brazo (ITB), clasificación por categorías de Rutherford y parámetros analíticos, incluida la PCR-hs.
3. Tratamiento revascularizador realizado.
4. Datos de seguimiento, que se explican más adelante.

El trabajo que presentamos forma parte de un estudio más amplio de revascularización en pacientes con isquemia crítica, el cual continúa hasta obtener un tamaño muestral mayor.

Definición de variables

1. Fumador: fumador habitual o exfumador de menos de un año.
2. Broncopatía crónica: tos productiva crónica durante al menos tres meses consecutivos durante dos años, o que estén a tratamiento previo con inhaladores.
3. Hipertensión arterial: tensión arterial sistólica > de 140 mmHg o con tratamiento antihipertensivo.
4. Diabetes mellitus: glucemia basal > 110 mg/ dl o HbA1c > 7%. Los pacientes con diabetes insulino dependiente son los que reciben insulina, y los no insulino dependientes, los que no necesitan insulina para su control.
5. Dislipidemia: con tratamiento hipolipemiente o cifras de colesterol > 240 mg/ dl, triglicéridos > 150 mg/ dl o *ratio* HDL/ LDL < 0,3.
6. Enfermedad arterial coronaria: historia de angina de pecho, infarto agudo de miocardio o revascularización miocárdica quirúrgica o endoluminal.
7. Insuficiencia renal: valores de creatinina > 1,5 mg/ dl.
8. Enfermedad cerebrovascular: antecedente de ictus, ataque isquémico transitorio o revascularización carotídea previa, quirúrgica o endoluminal.
9. Intervenciones vasculares previas: antecedentes de intervención vascular homolateral o contralateral.

Determinación de PCR-hs en suero

Se realizaron análisis preoperatorios, incluida la PCR-hs, a toda la serie. Para el análisis de la PCR-hs se siguió el protocolo del Laboratorio de Bioquímica del Hospital Montecelo (Pontevedra): extracción de sangre venosa periférica y obtención del suero mediante centrifugación a 1.200 rpm y a 4 °C, durante 10 minutos. Conservación de la muestra a -20 °C hasta su análisis mediante técnica de inmunoensayo turbidimétrico, siguiendo las recomendaciones del fabricante (Flex reagent cartridge. Dimension clinical chemistry system. Siemens Healthcare Diagnostics, USA).

Esta prueba cumple las recomendaciones de la *American College of Cardiology/ American Heart Association* (ACC/ AHA) para detectar pacientes con alto riesgo de enfermedades cardiovasculares. El rango de medición analítica está entre 0,05 y 25 mg/ dl. Los valores esperados para individuos sanos son < 0,3 mg/ dl.

Seguimiento

Concluido el postoperatorio, se remitía cada paciente a su centro de Atención Primaria, bajo tratamiento antiagregante y una estatina, y con corrección de los principales factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia), susceptibles de tratamiento médico. Los casos con *stents* implantados recibían doble antiagregación durante los tres primeros meses (clopidogrel 75 mg/ día más ácido acetilsalicílico [AAS] 100 mg/ día).

Se hacían tres revisiones en nuestras consultas externas:

1. Al mes de la intervención, para evaluación directa de la morbimortalidad y de la permeabilidad de la intervención.
2. A los tres meses, para realizar eco-doppler e ITB de control. Se recogían todas las incidencias ocurridas (reintervenciones o pérdida de extremidad, cuando las hubo), complicaciones coronarias o neurológicas y el cambio postoperatorio según escala de Rutherford. Cuando no acudía el paciente, también se recababa información de las incidencias y mortalidad a través de contacto telefónico.
3. Al año, se repetía lo mismo que a los tres meses.

Eventos vasculares

Se consideraba evento cardiovascular cualquiera de los siguientes supuestos:

1. Reintervención por estenosis u oclusión en la extremidad operada.
2. Reestenosis > 70% todavía no tratada, en la extremidad operada.
3. Empeoramiento de al menos una categoría en la escala de cambio clínico de Rutherford en la extremidad intervenida.
4. Cualquier intervención en la extremidad contralateral.
5. Eventos coronarios o ictus cerebrovasculares.
6. *Exitus letalis* de cualquier origen.

Técnica ecográfica

La eco-doppler fue realizada con ecógrafo Philips HD11. Se consideraba la estenosis como hemodinámicamente significativa cuando era > 70% del diámetro del vaso, y se consideraba como obstrucción la ausencia de flujo.

En el control ecográfico de una angioplastia-*stent* se consideraba estenosis > 70% cuando la *ratio* entre la velocidad pico sistólica (VPS) de la estenosis y la VPS de la arteria sana proximal era > 3⁶.

Se consideraban *bypass* en riesgo (*failing graft*), ya fueran con injerto protésico o venoso, cuando a la estenosis > 70% se asociaba: VPS en un segmento determinado del *bypass* > 300 cm/ seg, o *ratio* entre la VPS de la estenosis y la VPS proximal a la estenosis > 3 y/ o VPS en el trayecto del injerto < 45 cm/ seg^{7,8}.

Todas las ecografías fueron realizadas por el mismo médico, con amplia experiencia en ecografía, en el laboratorio vascular de nuestro servicio. En aquellos casos en los que se planteaba reintervención vascular, se confirmaban los hallazgos ecográficos con arteriografía intraoperatoria.

Análisis estadístico

Se realizó con el programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versión 15.0 en castellano. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Las variables cualitativas se expresan como porcentajes y frecuencias absolutas. Las variables cuantitativas se indican con la media y la desviación típica si seguían

distribución normal, o con la mediana y el rango intercuartílico (RIC) si resultaban no gaussianas. Como pruebas de normalidad se emplearon la de Kolmogorov-Smirnov y la de Shapiro-Wilk.

Se evaluó el valor predictivo de la PCR-hs en cuanto a la aparición de diversos eventos cardiovasculares, restenosis arterial y *exitus letalis* en el año de seguimiento. Para ello se realizaron tres puntos de corte para la PCR-hs, que fueron la mediana (1,5 mg/dl) y el RIC (0,5-3 mg/dl) y se analizó la probabilidad de ocurrencia de los eventos antes definidos en función de los valores de la PCR-hs. Se utilizó la prueba de la Chi² para comparar proporciones en cada punto de corte.

Para estudiar la posible asociación entre las diferentes variables y la supervivencia anual o con los eventos cardiovasculares anuales se empleó la prueba de la Chi² para las variables dicotómicas y para las variables categóricas de más de dos categorías; en el caso de variables continuas, las pruebas de la t de Student para datos independientes, previa aplicación de la prueba de Levene para igualdad de varianzas, en las que seguían distribución normal, y la U de Mann-Whitney en las no gaussianas.

Todas las variables que en el análisis univariante de supervivencia anual y de eventos cardiovasculares anuales tuvieron una $p < 0,1$ (para obtener así un mejor ajuste de posibles variables de confusión) se analizaron de forma multivariada, mediante un modelo de regresión logística por el método introducir, calculándose la *odds ratio* (OR) ajustada y su intervalo de confianza (IC) del 95%. Se realizó un análisis de calibración de modelo mediante las pruebas de bondad de ajuste y medida del estadístico de Chi² de Hosmer-Lemeshow.

Se realizó análisis de supervivencia mediante curva de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia de los grupos con valores de PCR-hs > 3 mg/dl y < 3 mg/dl.

Resultados

Se excluyó del estudio a 4 pacientes con ICMI: dos tenían asociado aneurisma popliteo en la extremidad homolateral y otros dos porque se operaron simultáneamente de endarterectomía femoral y angioplastia renal y de *bypass* femoro-femoral y *stenting* carotídeo.

Se intervinieron 100 pacientes con mediana de edad de 76 años (65-83). Había 67 varones y 33 mujeres. Destacaban en la serie, como principales factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (tabla 1).

Dentro de la clasificación por categorías de Rutherford, los pacientes se distribuían en: categoría 4 (n = 29), 5 (n = 63) y 6 (n = 8).

La mediana del ITB preoperatorio era de 0,3 (RIC 0,19-0,45).

Las modalidades del tratamiento revascularizador fueron: endovascular (n = 45), quirúrgico (n = 43) e híbrido (n = 12). Las lesiones suprainguinales se trataron de manera endovascular y quirúrgica por igual. En el sector infrainguinal las lesiones TASC A y B se trataron de manera endovascular preferentemente (74%), y las C y D, de manera quirúrgica o híbrida (80%).

El seguimiento fue de 11,7 meses de mediana (9,3-13,6). La supervivencia, el salvamento de la extremidad, la per-

meabilidad, el ITB y la escala de cambio clínico de Rutherford al año del procedimiento se detallan en la tabla 2.

Determinación de PCR-hs

La mediana de la PCR-hs preoperatoria era 1,5 mg/dl (RIC 0,5-3). Los valores totales estaban comprendidos entre 0,1 (mínimo) y 18,6 mg/dl (máximo). Los valores extremos fue-

Tabla 1 Datos demográficos y factores de riesgo cardiovascular

Edad (años)*	76 (65-83)
<i>Sujetos (N)</i>	100 (100%)
Varón	67 (67%)
Mujer	33 (33%)
Hipertensión arterial	73 (73%)
Diabetes mellitus	55 (55%)
Cardiopatía isquémica	37 (37%)
Ictus cerebrovascular	15 (15%)
<i>Dislipidemia</i>	44 (44%)
Sin estatina	12 (12%)
Con estatina	32 (32%)
EPOC	35 (35%)
Fumador	21 (21%)
Insuficiencia renal	22 (22%)
<i>Intervención vascular previa</i>	
Homolateral	16 (16%)
Contralateral	18 (18%)

*Edad expresada por la mediana y el rango intercuartílico al resultar no gaussianas.

Variables categóricas expresadas por frecuencias absolutas y porcentajes.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2 Supervivencia, salvamento de la extremidad, permeabilidad, índice tobillo-brazo y escala de cambio clínico de Rutherford al año de seguimiento

Seguimiento	11,7 meses (9,3-13,6)
Supervivencia	76/ 96 (80%)
Salvamento de extremidad	61/ 76 (80%)
Permeabilidad primaria	50/ 76 (65%)
Permeabilidad primaria asistida	56/ 76 (73%)
Permeabilidad secundaria	62/ 76 (80%)
ITB	0,65 (0,51-0,80)
<i>Escala Rutherford</i>	
3	15%
2	30%
1	14%
0	13%
-1	8%
-2	2%
-3	18%

ITB: índice tobillo-brazo.

ron: 5% superior (> 11 mg/ dl): 5 pacientes, y 5% inferior ($\leq 0,1$ mg/ dl): 5 pacientes.

El análisis del valor predictivo de la PCR-hs se hizo con 96 pacientes del total de la serie. Se excluyó del análisis a 4 pacientes: tres porque aunque tenían la determinación hecha no fue posible aprovecharla, al no poder hacerles el seguimiento al año, y la cuarta paciente porque se perdió la muestra para PCR-hs, aunque se le hizo seguimiento completo al año.

Se evaluó el valor predictivo de PCR-hs al año de seguimiento, según los eventos cardiovasculares, la restenosis arterial ecográfica y la mortalidad. Se tomó como punto de corte (*cut-off*) la mediana (1,5 mg/ dl) y el RIC (0,5-3 mg/ dl). El valor esperado para individuos sanos en nuestro Laboratorio de Bioquímica es $< 0,3$ mg/ dl (tabla 3).

Dos pacientes (2%) estaban siendo tratados antes de la intervención con corticoides, a baja dosis, para control de lupus eritematoso en un caso y de polimialgia reumática en el otro, pero en el momento de la intervención, en ninguno de los dos su enfermedad sistémica se encontraba activa. El primero tenía PCR-hs de 2,1 mg/ dl y el segundo de 4,1 mg/ dl, y los dos presentaban categoría 5 de Rutherford. Al año de seguimiento ambos estaban vivos, el último con la extremidad amputada.

Otros dos pacientes (2%) presentaron problemas concomitantes antes de la intervención vascular. Un caso había sido intervenido de hemicolecotomía por diverticulitis hacía 15 días y otro tuvo una hemorragia digestiva en el preoperatorio. Tenían valores preoperatorios de PCR-hs de 4,2 mg/ dl y 11,2 mg/ dl, respectivamente, y ambos pacientes, con categoría 6, fallecieron al año, con la extremidad amputada.

Eventos cardiovasculares

Ocurrieron 90 eventos cardiovasculares en 70 pacientes durante el primer año: vasculares periféricos en la extremidad intervenida ($n = 43$; 48%), vasculares periféricos en la extremidad contralateral, que precisaron intervención ($n = 7$; 8%), eventos coronarios ($n = 16$; 18%), ictus ($n = 4$; 4%) y *exitus letalis* ($n = 20$; 22%).

Las variables de eventos cardiovasculares al año, en el análisis univariante con significación estadística, eran: categorías Rutherford 5 y 6 ($p = 0,034$), valores elevados de fibrinógeno ($p = 0,026$), PCR-hs > 3 mg/ dl ($p = 0,018$) y técnica endovascular ($p = 0,027$) (tabla 4).

Ninguna de estas variables fue significativa en el análisis multivariante (tabla 5).

Restenosis y obstrucciones vasculares

Para evaluar la restenosis u obstrucción vascular en la extremidad afecta al año de la intervención se realizó un estudio de eco-doppler a los 76 pacientes vivos. Se incluyeron, además, otros 12 pacientes que fallecieron antes del año, pero a los que se pudo realizar una eco-doppler de control previa a la fecha del *exitus*.

En total fueron estudiados 88 pacientes de la serie y se detectaron alteraciones en 39: restenosis $> 70\%$ de la luz ($n = 15$) y obstrucción total del vaso ($n = 24$).

Mortalidad

Fallecieron 20 pacientes, todos a partir del segundo mes de la intervención. Las causas fueron: infarto agudo de miocardio ($n = 12$), neumonía ($n = 5$), cetoacidosis diabética ($n = 1$), gangrena de la extremidad ($n = 1$) y autólisis supuesta ($n = 1$).

Las variables que alcanzaban significación estadística en el análisis univariante de mortalidad al año eran: pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p = 0,006$), cardiopatía isquémica ($p = 0,048$), categorías Rutherford 5 y 6 ($p = 0,031$), valores de PCR-hs > 3 mg/ dl ($p = 0,004$) y los intervenidos con cirugía o técnica híbrida ($p = 0,040$), según se recoge en la tabla 4.

En el análisis multivariante (tabla 6), eran significativas de mortalidad al año las siguientes variables: categorías Rutherford 5 y 6 ($p = 0,034$) y PCR-hs > 3 mg/ dl ($p = 0,022$). La técnica endovascular era significativa de menor mortalidad ($p = 0,019$).

También se hizo una curva de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada por encima y por debajo del cuartil superior de PCR-hs (3 mg/ dl) (fig. 1).

Tabla 3 Valores de PCR-hs en pacientes con restenosis vascular, eventos cardiovasculares y *exitus letalis*

	PCR-hs $\leq 0,5$	PCR-hs $> 0,5$	p	PCR-hs $\leq 1,5$	PCR-hs $> 1,5$	p	PCR-hs ≤ 3	PCR-hs > 3	p
Restenosis			0,71			0,551			0,561
No ($n = 49$)	13 (59%)	36 (55%)		27 (59%)	22 (52%)		39 (57%)	10 (50%)	
Sí ($n = 39$)	9 (41%)	30 (45%)		19 (41%)	20 (48%)		29 (43%)	10 (50%)	
Eventos cardiovasculares			0,426			0,503			0,018
No ($n = 26$)	8 (33%)	18 (25%)		15 (30%)	11 (24%)		24 (33%)	2 (8%)	
Sí ($n = 70$)	16 (67%)	54 (75%)		35 (70%)	35 (76%)		48 (67%)	22 (92%)	
Exitus letalis			0,144			0,086			0,004
No ($n = 76$)	22 (92%)	54 (75%)		43 (86%)	33 (72%)		62 (86%)	14 (58%)	
Sí ($n = 20$)	2 (18%)	18 (25%)		7 (14%)	13 (28%)		10 (14%)	10 (42%)	

Se resaltan en negrita los valores de $p < 0,05$.

PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Tabla 4 Asociación entre variables de pacientes, mortalidad y eventos cardiovasculares al año. Análisis univariante

Variables	Supervivencia (n = 77)	Mortalidad (n = 20)	p	Eventos (n = 71)	No eventos (n = 26)	p
Hombres	48 (62%)	17 (85%)	0,065	46 (65%)	19 (73%)	0,442
Mujeres	29 (38%)	3 (15%)		25 (35%)	7 (27%)	
Edad ≤ 80	53 (69%)	11 (55%)	0,245	47 (66%)	17 (65%)	0,940
Edad > 80	24 (31%)	9 (45%)		24 (34%)	9 (35%)	
Fumador			0,256			0,482
No	39 (51%)	6 (30%)		35 (49%)	10 (38%)	
Sí	14 (18%)	5 (25%)		12 (17%)	7 (27%)	
Exfumador	24 (31%)	9 (45%)		24 (34%)	9 (35%)	
Broncopatía crónica	21 (27%)	12 (60%)	0,006	25 (35%)	8 (30%)	0,683
Hipertensión arterial	55 (71%)	15 (75%)	0,751	54 (76%)	16 (61%)	0,158
Diabetes mellitus	45 (58%)	9 (45%)	0,281	39 (55%)	15 (57%)	0,808
Dislipidemia			0,641			0,862
No	41 (53%)	13 (65%)		40 (56%)	14 (54%)	
Sí (sin estatinas)	10 (13%)	2 (10%)		8 (11%)	4 (16%)	
Sí (con estatinas)	26 (34%)	5 (25%)		23 (33%)	8 (30%)	
Cardiopatía isquémica	24 (31%)	11 (55%)	0,048	30 (42%)	5 (19%)	0,055
Insuficiencia renal	17 (22%)	5 (25%)	0,770	17 (23%)	5 (19%)	0,786
Enfermedad cerebrovascular	9 (11%)	5 (25%)	0,156	12 (17%)	2 (7%)	0,340
Grugía homolateral previa	15 (19%)	1 (5%)	0,180	11 (15%)	5 (19%)	0,759
Grugía contralateral previa	16 (20%)	2 (10%)	0,349	12 (17%)	6 (23%)	0,488
Categoría de Rutherford 4	27 (35%)	2 (10%)	0,031	17 (23%)	12 (46%)	0,034
Categorías de Rutherford 5-6	50 (65%)	18 (90%)		54 (77%)	14 (53%)	
ITB ≤ 0,3	41 (53%)	10 (50%)	0,796	38 (54%)	13 (50%)	0,758
ITB > 0,3	36 (47%)	10 (50%)		33 (46%)	13 (50%)	
Fibrinógeno	561,2 ± 159,38	574,2 ± 166,28	0,747	585,6 ± 161,34	504,5 ± 142,97	0,026
PCR-hs ≤ 3	62 (80%)	10 (50%)	0,004	48 (69%)	24 (93%)	0,018
PCR-hs > 3	14 (20%)	10 (50%)		22 (31%)	2 (7%)	
Colesterol	181,5 ± 47,30	158,9 ± 41,56	0,054	175,1 ± 44,34	182,1 ± 53,82	0,514
HDL	40,0 ± 9,59	37,8 ± 11,31	0,392	39,4 ± 9,92	39,8 ± 10,20	0,845
LDL	111,9 ± 37,35	99,9 ± 35,35	0,201	108,6 ± 36,09	111,6 ± 40,30	0,725
Triglicéridos	134 (102-179)	104 (82-156)	0,079	118 (93-168)	137 (105-189)	0,381
HbA1c ≤ 7	53 (69%)	18 (90%)	0,087	55 (77%)	10 (38%)	0,117
HbA1c > 7	24 (31%)	2 (10%)		16 (23%)	16 (62%)	
Técnica endovascular	39 (51%)	5 (25%)	0,040	37 (52%)	7 (27%)	0,027
Técnica quirúrgica o híbrida	38 (49%)	15 (75%)		34 (48%)	19 (73%)	

Variables continuas expresadas con la media y la desviación típica si siguen distribución normal y con la mediana y el rango intercuartílico si son no gaussianas. Se resaltan en negrita los valores de p < 0,05.

HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; ITB: índice tobillo-brazo; LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Tabla 5 Eventos cardiovasculares al año y factores de riesgo. Análisis multivariante

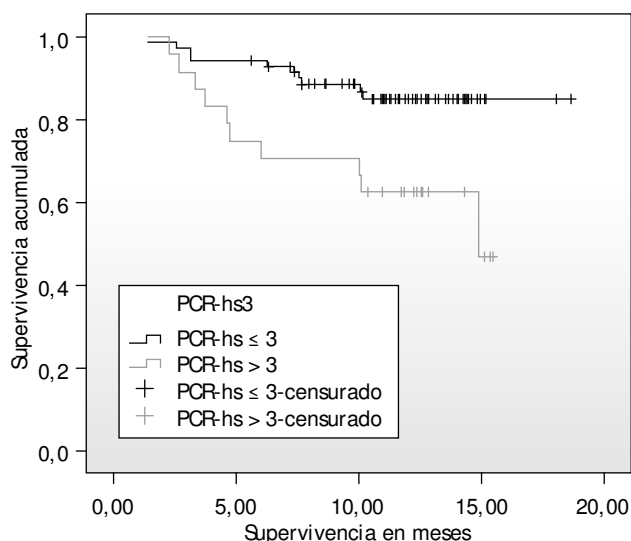
Variables	p	OR	IC del 95%
Cardiopatía isquémica	0,108	2,68	0,80-8,91
Categorías Rutherford 5 y 6	0,216	1,96	0,67-5,74
Fibrinógeno	0,894	1,00	0,99-1,00
PCR-hs > 3 mg/ dl	0,118	3,88	0,71-21,26
Técnica endovascular	0,085	2,61	0,87-7,78

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* ajustada; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Tabla 6 Mortalidad anual y factores de riesgo. Análisis multivariante

Variables	p	OR	IC del 95%
Sexo masculino	0,085	5,45	0,79-37,51
Broncopatía crónica	0,289	2,31	0,49-10,94
Cardiopatía isquémica	0,061	3,90	0,93-16,30
Categorías Rutherford 5 y 6	0,034	6,89	1,16-41,02
PCR-hs > 3 mg/ dl	0,022	6,15	1,30-29,14
Colesterol	0,384	0,99	0,97-1,00
Triacilglicéridos	0,756	0,99	0,98-1,00
Técnica endovascular	0,019	0,13	0,02-0,71

Se resaltan en negrita los valores de p < 0,05.
IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* ajustada; PCR-hs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.



Número de pacientes acumulados por intervalo de tiempo				
Tiempo	0 meses	5 meses	10 meses	15 meses
PCR-hs ≤ 3 mg/dl	72	68	50	4
PCR-hs > 3 mg/dl	24	18	17	3

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia acumulada por encima y por debajo del cuartil superior de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) (3 mg/dl). Log-rank ($p = 0,007$).

Discusión

En la práctica clínica, la PCR-hs es el principal marcador inflamatorio que aparece relacionado con eventos cardiovasculares, en pacientes ateroscleróticos³.

Los primeros estudios con este biomarcador se hicieron en el territorio coronario, donde se encontró un mayor número de eventos cardiovasculares postoperatorios y de restenosis tras cirugía aortocoronaria y angioplastia, en los pacientes con niveles más altos de PCR-hs basal⁹⁻¹¹.

En el territorio carotídeo, los niveles elevados de PCR-hs se relacionan con la progresión de la estenosis en controles ecográficos, la inestabilidad de la placa y la aparición de eventos neurológicos tras intervención carotídea¹²⁻¹⁵.

Eventos cardiovasculares

En la enfermedad arterial periférica, la PCR-hs presenta valores basales más elevados en los pacientes con ICMI que en los que tienen claudicación intermitente¹⁶.

Owens et al realizaron un estudio prospectivo con 91 pacientes afectados de enfermedad arterial periférica (EAP), que habían sido incluidos en una lista para realizar *bypass* femoropoplíteo con vena autóloga, y de la que habían sido excluidos los que tenían infecciones agudas (celulitis y osteomielitis) o graves procesos concomitantes. Fueron intervenidos aproximadamente la mitad de la lista por ICMI. En este grupo predominaba la categoría 4 de Rutherford y la mediana de niveles de PCR-hs era de 0,68 mg/dl (RIC 0,2-2). La otra mitad operada, que no tenía isquemia crítica, daba

una mediana de niveles de PCR-hs mucho más baja, de 0,2 (RIC 0,1-0,4). Los pacientes con niveles elevados de PCR-hs tenían un mayor riesgo de eventos cardiovasculares al año³.

En nuestra serie, con un mayor número de casos, todos los pacientes tenían ICMI de mayor nivel de gravedad, ya que las dos terceras partes tenían categorías 5 y 6 de Rutherford. En consecuencia, era esperable que la mediana de nuestros niveles de PCR-hs fuera mucho más alta (1,5 mg/dl). Y todavía contribuía más a la elevación de los parámetros inflamatorios que la mayoría de nuestros pacientes tenían heridas sobreinfectadas en la extremidad, en el preoperatorio, y que más del 50% tenían diabetes mellitus, a menudo descompensada, y que solo la tercera parte del total de los pacientes tomaba estatina al ingreso, fármaco que contribuye a la disminución de la inflamación y, por tanto, de la PCR-hs¹⁷.

La aterosclerosis puede evolucionar con distintos niveles de gravedad en los pacientes con EAP. Niveles elevados de PCR-hs están relacionados con eventos cardiovasculares en diferentes territorios arteriales¹⁸. Mätzke et al encontraron que los casos con amputación secundaria a fracaso precoz del *bypass* femoropoplíteo por ICMI presentaban niveles más altos de PCR-hs¹⁹.

En nuestro estudio, los eventos cardiovasculares ocurrieron en más del 70% de los casos y con mayor frecuencia en pacientes con valores de PCR-hs por encima del cuartil superior (> 3 mg/dl), aunque no encontramos significación estadística en el análisis multivariante. Esto puede deberse al insuficiente tamaño muestral, de solo 100 casos, ya que forma parte de un estudio más amplio de revascularización de pacientes con isquemia crítica, actualmente en curso.

Restenosis arterial

La PCR-hs como marcador de inflamación puede encontrarse más elevada también en los pacientes con hiperplasia intimal. Schillinger et al encontraron, en sus estudios de angioplastia femoropoplíteo y de arterias tibiales, que la restenosis a los 6 meses se producía con mayor frecuencia en los pacientes que tenían niveles elevados de PCR-hs antes de la intervención y 48 horas después, aunque en su estudio muchos de los pacientes tenían claudicación intermitente^{20,21}.

Nosotros no hemos encontrado relación entre los valores de PCR-hs y las restenosis al año de seguimiento. La posible explicación de esta discordancia debe ser que la mitad de nuestros pacientes se trataron con cirugía clásica, que es la que da lugar a menos restenosis²².

Mortalidad

La PCR-hs elevada también se relaciona con la mortalidad de pacientes con EAP, tanto en su evolución natural como en los intervenidos por ICMI. Vainas et al observaron que los valores más altos de PCR-hs en pacientes con EAP se asociaban a una mayor mortalidad a los dos años de seguimiento¹⁶. Sultan et al, en un grupo de pacientes con ICMI tratados con angioplastia y cirugía revascularizadora, encontraron que la PCR-hs tenía un efecto negativo en la supervivencia a los 5 años²³.

La mortalidad de nuestra serie fue de 20 casos, incluidas todas las causas de muerte, siguiendo en este punto la opi-

nión de Owens et al³, basada en que la mayoría de las causas naturales no tienen verificación post mortem. Preferimos incluir en la mortalidad global un caso de supuesta autólisis, según información familiar a través de contacto telefónico, al no disponer de la confirmación de los datos.

En nuestro estudio de pacientes revascularizados por ICM y seguimiento de un año, los valores prequirúrgicos de PCR-hs > 3 mg/dl se asociaban, en el análisis multivariante, con el aumento de la mortalidad al año. También hemos encontrado en el análisis multivariante que los pacientes con categorías 5 y 6 de Rutherford, puesto que presentan mayor evolución y gravedad de su enfermedad, tenían también mayor mortalidad al año. Sin embargo, los tratados con técnica endovascular tenían menor mortalidad, probablemente por tratarse de lesiones infrainguinales menos complejas.

Deben añadirse algunas consideraciones en nuestro estudio. En primer lugar, la AHA considera pacientes de alto riesgo cardiovascular los que tienen valores de PCR-hs por encima de 0,3 mg/dl. Nuestros pacientes tenían cifras mucho más elevadas, ya que había casos de aterosclerosis avanzada, con gran afectación tisular del pie, así como con reagudizaciones de otros problemas médicos. Todas estas condiciones es sabido que se acompañan de cifras altas de marcadores inflamatorios y pueden haber influido en los resultados de nuestra serie. Además, solo un tercio de nuestros casos tomaba estatina al ingreso, que disminuye la respuesta inflamatoria y la PCR-hs¹⁷.

Conclusión

En nuestra experiencia, los valores elevados de PCR-hs (> 3 mg/dl) en el preoperatorio de pacientes con ICM se relacionan con una mayor mortalidad al año.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Tedgui A. The role of inflammation in atherothrombosis: implications for clinical practice. *Vascular Medicine*. 2005;10:45-53.
- Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Circulation*. 1991;84 4 Suppl:IV1-26.
- Owens CD, Ridker PM, Belkin M, Hamdan AD, Pomposelli F, Loggerfo F, et al. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2007;45:2-9.
- 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*. 1997;26:517-38.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33 Suppl 1:S1-75.
- Kudo T, Chandra FA, Kwun WH, Haas BT, Ahn SS. Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: endovascular vs. open bypass surgery. *J Vasc Surg*. 2006;44:304-13.
- Caps MT, Cantwell-Gab K, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Vein graft lesions: time of onset and rate of progression. *J Vasc Surg*. 1995;22:466-75.
- Gupta AK, Bandyk DF, Cheanvechai D, Johnson BL. Natural history of infrainguinal vein graft stenosis relative to bypass grafting technique. *J Vasc Surg*. 1997;25:211-20.
- Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, Pasqualetti P, Ramazzotti V, Rebuzzi AG, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1512-21.
- Leu HB, Lin CP, Lin WT, Wu TC, Chen JW. Risk stratification and prognostic implication of plasma biomarkers in nondiabetic patients with stable coronary artery disease. *Chest*. 2004;126:1032-9.
- Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol*. 1999;84:459-61.
- Alvarez Garcia B, Ruiz C, Chacon P, Sabin JA, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg*. 2003;38:1018-24.
- Arthurs ZM, Andersen C, Starnes BW, Sohn VY, Mullenix PS, Perry J. A prospective evaluation of C-reactive protein in the progression of carotid artery stenosis. *J Vasc Surg*. 2008;47:744-51.
- Gröschel K, Ernemann U, Larsen J, Knauth M, Schmidt F, Artswager J, et al. Preprocedural C-reactive protein levels predict stroke and death in patients undergoing carotid stenting. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1743-6.
- Schlager O, Exner M, Mekusch W, Sabeti S, Amighi J, Dick P, et al. C-reactive protein predicts future cardiovascular events in patients with carotid stenosis. *Stroke*. 2007;38:1263-8.
- Vainas T, Stassen FR, de Graaf R, Twiss EL, Hergreen SB, Welten RJ, et al. C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg*. 2005;42:243-51.
- Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005;352:20-8.
- Beckman JA, Preis O, Ridker PM, Gerhard-Herman M. Comparison of usefulness of inflammatory markers in patients with versus without peripheral arterial disease in predicting adverse cardiovascular outcomes (myocardial infarction, stroke, and death). *Am J Cardiol*. 2005;96:1374-8.
- Mätzke S, Biancari F, Ihlberg L, Albäck A, Kantonen I, Railo M, et al. Increased preoperative c-reactive protein level as a prognostic factor for postoperative amputation after femoropopliteal bypass surgery for CLI. *Ann Chir Gynaecol*. 2001;90:19-22.
- Schillinger M, Exner M, Mekusch W, Haumer M, Rumpold H, Ahmadi R, et al. Endovascular revascularization below the knee: 6-month results and predictive value of C-reactive protein level. *Radiology*. 2003;227:419-25.
- Schillinger M, Exner M, Mekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology*. 2002;225:21-6.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1925-34.
- Sultan S, Hynes N. Five-year Irish trial of CLI patients with TASC II type C/D lesions undergoing subintimal angioplasty or bypass surgery based on plaque echolucency. *J Endovasc Ther*. 2009;16:270-83.