

**Supervivencia global a 90 días de pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica
con isquemia crítica de miembros inferiores en relación con factores de riesgo
cardiovascular y comorbilidad multiorgánica.**

Octavio Martínez Betancur.

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
Medellín
2009**

Supervivencia global a 90 días de pacientes con enfermedad arterial aterosclerótica con isquemia crítica de miembros inferiores en relación con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad multiorgánica.

Octavio Martínez Betancur

Trabajo de grado para optar por el título de Magister en Epidemiología

**Asesor:
Hugo Grisales
Doctor en Epidemiología
Profesor Facultad Nacional de Salud Pública**

**Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública
Maestría en Epidemiología
Medellín
2009**

Tabla de contenido

	Pág.
Lista de tablas	5
Lista de figuras	6
Resumen	7
Summary	8
1. Introducción	9
2. Marco teórico	11
3. Pregunta de investigación	15
4. Justificación	16
5. Objetivos	17
5.1 Objetivo general	17
5.2 Objetivos específicos	17
6. Material y métodos	18
6.1 Estudio piloto	18
6.2 Contexto y tipo de estudio	20
6.3 Criterios de ingreso y exclusión	20
6.4 Definición de variables	20
6.5 Controles de calidad de los datos y de sesgos	21
6.6 Análisis estadístico	22
6.6.1 Descripción de variables	22
6.6.2 Análisis bivariado	23
6.6.3 Análisis de supervivencia	23

	Pág.
6.6.4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox	24
6.6.5 Índice pronóstico y grupos de riesgo	26
6.6.6 Análisis de potencia	26
7. Resultados	27
7.1 Descripción de variables y análisis bivariado	27
7.2 Análisis de supervivencia	34
7.3 Modelo de riesgos proporcionales de Cox	40
7.4 Grupos de riesgo	46
7.5 Análisis de potencia	47
8. Discusión	48
9. Conclusiones	54
10. Aspectos éticos	55
Agradecimientos	56
Bibliografía	57
Anexos	67

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Distribuciones de frecuencias del tipo de intervención, estado de Fontaine, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades	28
Tabla 2. Factores de riesgo y comorbilidades en relación con la isquemia crítica de MMII según los estados clínicos de severidad de Fontaine	30
Tabla 3. Relación del tipo de intervención quirúrgica en función del estado clínico de Fontaine	31
Tabla 4. Segmentación de la relación entre el estado de Fontaine y el tipo de intervención quirúrgica con base en la comorbilidad diabetes mellitus	31
Tabla 5. Prevalencias aisladas y concomitantes de comorbilidades en pacientes con isquemia crítica severa (Fontaine IV)	33
Tabla 6. Resultados de modelos de Cox con variables únicas y modelos de Cox extendidos (T_COV_* Covariable)	40
Tabla 7. Ajustes globales de los modelos estimados de Cox y coeficientes de Nagelkerke (R^2)	41
Tabla 8. Estimativos de los parámetros de los modelos de Cox	41
Tabla 9. Bondad de ajuste y estimativos de los coeficientes de regresión del modelo final pronóstico	42
Tabla 10. Validación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo ajustado, mediante pruebas de Schoenfeld	44
Tabla 11. Tabla de supervivencia de la cohorte total	46
Tabla 12. Grupos de riesgo de muerte posoperatorio a 90 días según índice pronóstico	47
Tabla 13. Análisis de potencia del estudio para estimar coeficientes de las variables incluidas en el modelo final	47

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. Distribución de la edad por sexo de los pacientes con evento índice quirúrgico por isquemia crítica de miembros inferiores	27
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier en función del sexo y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al desenlace fatal, para la variable sexo	34
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier y diagramas log [- log S(t)] contra el tiempo al evento para la variable estado clínico de Fontaine	35
Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hipertensión arterial y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento	36
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hábito tabáquico y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento	36
Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hiperlipidemia y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento	37
Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función de comorbilidad cardiovascular y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento	38
Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función de comorbilidad diabetes mellitus, cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica	39
Figura 9. Diagramas de distribuciones de residuales parciales (Schoenfeld) contra los rangos del tiempo de supervivencia	43
Figura 10. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier global para toda la cohorte	44
Figura 11. Curvas de supervivencia discriminadas por las covariables incluidas en el modelo pronóstico de supervivencia	45

Resumen

Objetivo. Establecer un modelo pronóstico posoperatorio a 90 días de pacientes con revascularización quirúrgica y amputación mayor de MMII por isquemia crítica aterosclerótica, en relación con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad multiorgánica.

Contexto y tipo de estudio. Estudio descriptivo de una única cohorte retrospectiva, teniendo como unidad de análisis los registros clínicos de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente para revascularización o amputación mayor por isquemia crítica aterosclerótica de MMII, a partir de enero del año 2005 hasta el 31 de junio del año 2009, en la Clínica Los Rosales de la ciudad de Pereira, institución de tercer nivel de atención en salud.

Material y métodos. Censo de pacientes con intervención quirúrgica índice que cumplieran criterios de inclusión. Descripción univariada y bivariada de variables según su tipo y distribución. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Modelamiento probabilístico mediante el método de riesgos proporcionales de Cox. Determinación de grupos de riesgo con base en la distribución del índice pronóstico derivado del modelo resultante de regresión.

Resultados. Del total de 72 pacientes incluidos, se tuvieron 15 desenlaces fatales (incidencia de muerte de 4 muertes/1000 pacientes-día), de los cuales 11 fueron pacientes con estado clínico Fontaine IV y de éstos, ocho fueron amputados. Doce de las 15 muertes se presentaron en mujeres. La enfermedad Fontaine IV presentó prevalencias de factores de riesgo y comorbilidades, significativamente diferentes de lo esperado. El modelo pronóstico incluyó edad, sexo, estado de Fontaine, antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial. El coeficiente R^2 de Nagelkerke para el modelo fue 67,92%. Se definieron tres grupos de riesgo a ser validados a futuro.

Conclusión. El número de factores de riesgo cardiovascular y de comorbilidades asociadas con la enfermedad isquémica crítica de MMII, son factores pronóstico del riesgo de muerte en pacientes con aterosclerótica sistémica, mayor en mujeres y en enfermedad isquémica avanzada, Fontaine IV.

Palabras clave. Isquemia crítica. Supervivencia global.

Summary

Objective. Establish a prediction model of overall survival to 90-day postoperative of patients with surgical revascularization and major amputation for atherosclerotic critical ischemia of lower limbs, in relation to cardiovascular risk factors and multiorgan comorbidities.

Context and type of study. Descriptive study of a single retrospective cohort, being the unit of analysis the clinical records of all patients undergoing surgery for revascularization and major amputation for atherosclerotic critical ischemia of lower limbs, from January 2005 until 31 June 2009, in Los Rosales Clinic in Pereira city, third level institution in health care.

Material and methods. Census of patients with the index surgery and that met inclusion criteria. Description of variables and bivariate analysis, depending on types and distribution of variables. Survival analysis by Kaplan-Meier method. Probabilistic modeling using the regression method of Cox. Identification of risk groups based on the distribution of prognostic index derived from the resulting regression model.

Results. Of the 72 patients included, there were 15 deaths (mortality incidence 4/1000 patients-day), of which 11 were patients with Fontaine IV clinical status and of these, eight patients were amputees. Twelve of the 15 deaths occurred in women. In Fontaine IV disease, prevalence of risk factors and comorbidities, were significantly different than expected. The prediction model included age, sex, Fontaine, smoking history and hypertension. The Nagelkerke coefficient R^2 for the model was 67.92%. We defined three risk groups to be validated in future.

Conclusion. The number of cardiovascular risk factors and comorbidities associated with critical ischemic lower limbs, are prognostic risk factors of death in patients with systemic atherosclerosis, higher in women and in advanced ischemic disease, Fontaine IV.

Keywords. Critical ischemia. Overall survival.

1. Introducción

La enfermedad arterial obstructiva crónica (EAOC) de miembros inferiores (MMII) es un proceso aterotrombótico presente en pacientes con factores de riesgo similares a los encontrados en pacientes con aterosclerosis coronaria y cerebral. Los pacientes con EAOC tienen un mayor riesgo de morir de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular oclusivo que de complicaciones inherentes a la isquemia de MMII, tales como dolor intratable en reposo, ulceración y gangrena, que amenazan la viabilidad de la extremidad. En relación con los pacientes con obstrucción arterial periférica sin causa aterosclerótica, los pacientes con EAOC tienen entre tres a seis veces el riesgo de muerte por causas cardiovasculares y entre dos y cuatro veces el riesgo de muerte por todas las causas. Por supuesto, el riesgo de muerte es mayor en pacientes con EAOC de MMII en estado de isquemia crítica, considerado un marcador clínico de aterosclerosis acelerada y marcador independiente de riesgo de muerte por causas cardiovasculares (1 – 4).

Es comprensible que los pacientes con EAOC tengan enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, y viceversa, dados los factores de riesgo comunes. La prevalencia de EAOC en pacientes con historia de infarto de miocardio es 2,1 veces la de pacientes sin dicha historia; por otra parte, las razones de prevalencia de EAOC en relación con angina de pecho, falla cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular y evento cerebral isquémico transitorio son 1,7, 2,6, 2,4 y 2,1, respectivamente. Más allá de estas asociaciones transversales, en estudios prospectivos relacionados con la morbilidad y mortalidad, se evidencia la relación independiente de EAOC con otros tipos de procesos ateroscleróticos, después de ajustar para factores de riesgos comunes conocidos. Aunque pocos eventos y muertes están directamente relacionados con la EAOC, la presencia de cualquier grado clínico de EAOC hay que considerarla predictiva de eventos de angina coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte. La EAOC es marcadora de la carga de enfermedad aterosclerótica sistémica, y es considerada un equivalente de riesgo cardiovascular, aún en ausencia de otros factores de riesgo (5 - 7).

La aparición de las manifestaciones clínicas de la isquemia crítica de MMII tiene asociada una notoria tasa de mortalidad. Se demuestran tasas de mortalidad al año del debut clínico de la isquemia crítica que oscilan entre 19% y 54%. Esta alta tasa de mortalidad es independiente de los esfuerzos terapéuticos (4). A menos que la isquemia crítica de una extremidad con EAOC haya evolucionado a gangrena, los objetivos son evitar o retardar la amputación corrigiendo quirúrgicamente la oclusión arterial, mejorar calidad de vida y la supervivencia; de lo contrario, se indica la amputación con el cometido de mejorar la supervivencia. Puesto que los desenlaces postoperatorios están predeterminados por factores de riesgo cardiovasculares y comorbilidades intrínsecas de los pacientes, altamente

prevalentes al momento de la cirugía y no necesariamente por el tipo de intervención realizada, los pacientes que requieren revascularización o amputación, tienen un alto riesgo perioperatorio con tasas de muerte de 17% (8 - 12).

Los objetivos perseguidos por las reconstrucciones vasculares y la amputación subestiman la carga de morbilidad basal de los pacientes, reflejo de la carga más severa de aterosclerosis sistémica, dando como resultado mayor morbilidad con pobres logros de rehabilitación y muerte. Es necesario entender la isquemia crítica de MMII como un marcador de severo deterioro del sistema cardiovascular de causa aterotrombótica, cuyo pronóstico de muerte está condicionado por la comorbilidad asociada.

2. Marco teórico

La enfermedad arterial obstructiva crónica (EAOC) de miembros inferiores (MMII) es una causada por aterosclerosis que afecta aproximadamente 20% (intervalo de confianza [IC] del 95% de 10% a 30%) de adultos mayores de 55 años de edad, quienes usualmente cursan con hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia, insuficiencia renal crónica y tienen antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y hábito tabáquico. El estudio de Framingham informa dos veces mayor frecuencia de la enfermedad en hombres que en mujeres (13 - 18).

Para el desarrollo de EAOC y sus complicaciones isquémicas en MMII, los dos factores más fuertemente asociados son el tabaquismo y la diabetes mellitus. Aunque los estudios varían en su definición de tabaquismo, con categorías combinadas de evaluación del hábito tabáquico, se estima que el riesgo atribuible poblacional del tabaco en caso de EAOC va de 18% a 26%, cuando la enfermedad se define por el índice de presiones tobillo/brazo $< 0,9$. Tanto la severidad como la duración de la diabetes se relacionan fuertemente con EAOC. De acuerdo a diferentes modelos ajustados utilizados en estudios positivos, el exceso de riesgo para EAOC en pacientes con diabetes va de 53% a 700%. La mayoría de estudios epidemiológicos informan una asociación baja entre hipertensión arterial sistémica como variable categórica y EAOC. No obstante, la alta prevalencia de la hipertensión, particularmente en viejos, hace que se la considere un factor de riesgo significativo para la carga total de EAOC en la población. El reto de definir el papel de las varias fracciones de lípidos en la EAOC es identificar los factores de riesgo independientes más fuertes entre múltiples medidas correlacionadas entre sí. El colesterol total está significativamente asociado con EAOC en análisis multivariable en la mayoría de estudios concernientes. La lipoproteína de alta densidad se considera protectora contra el desarrollo de EAOC en la mayoría de estudios que la han evaluado, usualmente en modelos que también consideran el colesterol total. La evidencia respecto a niveles altos de triglicéridos como un factor de riesgo independiente para EAOC, está en revisión. En los pacientes con enfermedad renal crónica la prevalencia de EAOC es extremadamente alta, siendo la depuración de creatinina $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ un factor de riesgo independiente asociado a EAOC (Odds Ratio = 2,17; IC 95% 1,10 a 4,30) (5).

La clasificación de Fontaine de los estados clínicos de la EAOC establece: estado I, asintomático; estado II, claudicación; estado III, dolor en reposo durante mínimo dos semanas; estado IV, necrosis tisular (úlceras o gangrena). Poco se conoce acerca de la historia natural temprana de la EAOC, particularmente de la progresión de la enfermedad durante el período asintomático, y la transición hacia enfermedad sintomática temprana. A

los estados III y IV de Fontaine se los denomina enfermedad con isquemia crítica de la extremidad, y se corresponden con estenosis únicas o múltiples de la luz de la arteria entre 50% y 99%, u oclusión completa, con una incidencia poblacional estimada de 5,2 (IC 95% 4,3 a 6,1) por 100 personas-año. Los estudios de la historia natural de la enfermedad estado II de Fontaine revelan que en muy pocos pacientes progresa la claudicación hacia estados clínicos más severos y que únicamente 4% de los pacientes están en riesgo de amputación. La mayoría de los pacientes en quienes la enfermedad progresa del estado I de Fontaine a isquemia crítica (estados III o IV), usualmente son pacientes con condiciones clínicas comórbidas que le restringen la deambulación y enmascaran o hacen atípica la sintomatología de claudicación de miembros inferiores (13, 19, 20). Cerca de dos tercios de los pacientes con enfermedad isquémica crítica se presentan con dolor en reposo y un tercio con úlceras o gangrena isquémica (21).

La preocupación respecto al manejo adecuado y oportuno de los pacientes con isquemia crítica de MMII por enfermedad aterosclerótica sistémica es dirimir si las intervenciones agresivas con alguna forma de reconstrucción vascular mejoran la supervivencia, o si tienen estos pacientes tal grado de compromiso sistémico aterosclerótico que su riesgo de muerte no puede ser modificado. La isquemia crítica de MMII se asocia con alto riesgo de eventos cardiovasculares, muerte por causas cardiovasculares y muerte por todas las causas. La tasa estimada de mortalidad por todas las causas en estos pacientes se ha informado de 20% a los seis meses del diagnóstico y sobrepasa el 50% a los cinco años a partir del diagnóstico. Estas tasas exceden las informadas en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria sintomática, y reflejan la carga sistémica de arteriosclerosis que acompaña el diagnóstico de isquemia crítica de MMII. Parece intuitivo que existe un punto en el que la morbimortalidad de las intervenciones agresivas para salvar una extremidad de la amputación, excede cualquier beneficio a largo plazo, puesto que muy pocos pacientes logran el cometido de deambular sin ayuda (22 - 24).

Los intentos agresivos de reconstrucción vascular en isquemia crítica de MMII para salvar de la amputación a una extremidad con necrosis severa, requieren múltiples intervenciones quirúrgicas, cuidado prolongado de la herida, padecimiento de dolor, tiempo para la cicatrización completa de ulceraciones de extremidades medido en meses, y prevención y manejo del riesgo de reestenosis. En los estudios de revascularización de MMII para enfermedad crítica se ha visto que, hasta el 25% de los pacientes tienen algún grado de complicaciones postoperatorias a nivel de la herida incisional. En cerca del 1% de todos los pacientes con revascularización se desarrolla infección del injerto debido a dehiscencia de la herida, con tasa de mortalidad de 15% e incidencia de amputación subsecuente de 40%. Se estima que si una extremidad revascularizada se mantiene intacta más allá de tres a cuatro meses, es altamente probable que siga intacta durante el resto de la vida del paciente. Más allá de este punto, el beneficio de la revascularización se reduce únicamente por la

muerte del paciente. Como conclusión, desde el punto de vista ético, la supervivencia libre de amputación de tres a cuatro meses, es el límite inferior por encima del cual se justifica la revascularización (14, 20, 25 - 27).

Al igual que con la revascularización, los objetivos de una amputación mayor (por encima del tobillo) de una extremidad inferior son la desaparición del dolor, la cicatrización completa y la preservación de la capacidad para deambular que estaba presente preoperatoriamente. La recomendación aceptada de amputación mayor primaria (amputación no precedida por un intento de vascularización) es para pacientes que tienen pérdida significativa de tejido en áreas del pie que soportan peso (en pacientes que deambulan), contracturas fijas en flexión y no remediables, paresia de la extremidad, dolor isquémico en reposo refractario, sepsis o una expectativa de vida muy limitada debida a condiciones comórbidas (28). Siempre el objetivo es conservar tanto de la longitud de una extremidad como sea posible. En isquemia crítica de MMII, sin embargo, la relación entre amputación por encima de la rodilla: amputación por debajo de la rodilla se mantiene 1: 1, siendo mayores las complicaciones posoperatorias en las amputaciones por debajo de la rodilla (10% a 45%), que entre las amputaciones por encima de la rodilla (2% a 24%). La mayor incidencia de problemas con la herida quirúrgica tras amputaciones por debajo de la rodilla es el resultado del compromiso mayor de la microvasculatura al nivel de la amputación. De pacientes amputados primariamente por debajo de la rodilla, entre 9% y 19% requieren subsiguiente amputación por encima de la rodilla (20, 29). La tasa de mortalidad perioperatoria para amputación por debajo de la rodilla es 5% a 10% y para amputación por encima de la rodilla, 10% a 15%, debido a condiciones comórbidas de los pacientes sometidos a tales intervenciones (30).

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica causada por un mismo proceso patológico, independientemente de lecho vascular involucrado. El proceso es diseminado y la enfermedad en un lecho vascular es una prueba sensible que marca la enfermedad en otro lecho vascular. La relación de la EAOC con desenlaces fatales cerebrovasculares, cardiovasculares y por todas las causas, se mantiene después de ajustar para otros marcadores de riesgo conocidos, lo cual sugiere que la EAOC confiere riesgo de mortalidad por enfermedad aterosclerótica, más allá de lo atribuible a los factores de riesgo conocidos (hipertensión, hábito tabáquico, dislipidemia, obesidad) (31).

El grado de comorbilidad en pacientes con EAOC depende de la sensibilidad de las pruebas empleadas para diagnóstico. En pacientes con EAOC, la prevalencia de enfermedad cardíaca coronaria, determinada por clínica y electrocardiograma, es de 30% a 40%. Dependiendo del tipo de prueba diagnóstica, las tasas de coprevalencia aumentan en la medida que se diagnostica enfermedad asintomática. Al emplear pruebas de estrés y radioisotópicas en pacientes con EAOC, se encuentra enfermedad cardíaca coronaria en \geq

60% de casos, y cuando se emplea angiografía coronaria, en 70% a 90% de casos. Más significativo aún es el hecho que la enfermedad cardíaca coronaria es severa, con enfermedad de tres vasos en el 28% de casos. Cuando se emplean únicamente criterios clínicos, la prevalencia de isquemia cerebral es $\leq 15\%$ en pacientes con EAOC. Con ultrasonido carotídeo, se encuentra estenosis aterosclerótica en dicho territorio vascular en más del 50% de pacientes (31 - 35).

Los pacientes con isquemia crítica de MMII usualmente son mayores de 65 años de edad, entre 60% y 70% tienen diabetes mellitus, 76% padecen hipertensión, 64% aquejan enfermedad cardíaca coronaria, 30% han desarrollado enfermedad renal crónica terminal y 24% acusan insuficiencia cardíaca congestiva (36, 37). Los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, cursan en su mayoría con oclusión poplítea y tibial, más estenosis asociada de algún segmento o segmentos de la arteria femoral, lo que implica, no obstante una revascularización exitosa infrainguinal, una reto de revascularización más extenso y ominoso, a menudo fallido (38).

La isquemia crítica de MMII es una enfermedad ominosa con una tasa de mortalidad de 20% por año (21). Esta tasa de mortalidad es independiente de los esfuerzos terapéuticos, y usualmente debida a enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Cerca de 55% de los pacientes muere de complicaciones relacionadas con la enfermedad coronaria, 10% de complicaciones de enfermedad cerebrovascular y 25% muere de complicaciones no vasculares (33, 39). El espectro de desenlaces informados como respuesta terapéutica de los estados de isquemia crítica III y IV de Fontaine, incluyen la atenuación del dolor o su alivio con analgesia, la cicatrización parcial de las úlceras y la amputación, todos desenlaces no aceptables. Usualmente no es posible optimizar el desenlace de un paciente con isquemia crítica para lograr que permanezca con sus dos piernas, sin úlcera, libre de dolor sin analgesia y con adecuada deambulación; así, el cometido de los ensayos terapéuticos ha de ser desenlaces compuestos en los cuales, además de los anteriores cometidos, se coteje mortalidad por todas las causas, morbilidad cardiovascular y supervivencia libre de amputación (28, 38, 40).

Considerar a la isquemia crítica de MMII como un marcador sistémico de deterioro acentuado del sistema cardiovascular, permitirá ver la enfermedad como el estado terminal de la arteriosclerosis sistémica cuyo pronóstico de muerte está condicionado por factores de riesgo cardiovascular y por comorbilidad multiorgánica: cardíaca, cerebral, metabólica y renal.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades multiorgánicas con que cursan los pacientes con enfermedad aterosclerótica sistémica, que deben considerarse factores pronóstico de la mortalidad en isquemia crítica de MMII?

4. Justificación

El envejecimiento de la población, el incremento de la frecuencia de factores de riesgo y comorbilidades para EAOC, la instauración de programas de vigilancia para EAOC (41) y el reconocimiento médico de que la EAOC es una enfermedad incapacitante y mortal, hacen de ella una enfermedad que cada vez se hace más prevalente implicando una gran carga de enfermedad aterosclerótica.

Más que alcanzar el objetivo definitivo de mejorar la supervivencia del paciente, sin úlceras y libre de dolor sin analgesia, las intervenciones quirúrgicas de revascularización y/o amputación mayor de MMII sólo consiguen paliación de la enfermedad sistémica, con un paciente eventualmente amputado, sin modificar el carácter terminal de la enfermedad.

La evaluación y el tratamiento de la isquemia crítica de MMII no deben orientarse primariamente a mejorar la distancia o la velocidad a la cual los pacientes puedan deambular sin síntomas de claudicación o con mínimas molestias, sino en reducir la morbimortalidad cardiovascular mayor y a evitar la mortalidad causada por comorbilidad multiorgánica (42). La EAOC en general, y la isquemia crítica de MMII en particular, alertan sobre un pronóstico fatal, si no superior, al menos equivalente al que acarrea la enfermedad cardíaca coronaria (43).

Conocer la supervivencia total a los 90 días del evento índice quirúrgico, en relación con factores de riesgo cardiovascular y el perfil de comorbilidades de los pacientes, permitirá caracterizar la isquemia crítica de MMII como el estado terminal de la EAOC, consecuencia de la aterosclerosis sistémica.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Establecer el pronóstico a 90 días posoperatorio de pacientes con revascularización quirúrgica y amputación mayor de MMII por isquemia crítica aterosclerótica, en relación con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad multiorgánica.

5.2 Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con isquemia crítica aterosclerótica de MMII.
- Estimar la coprevalencia de comorbilidad cardiovascular, cerebral, metabólica, renal y pulmonar de pacientes con isquemia crítica aterosclerótica de MMII.
- Estimar la incidencia de muerte por todas las causas a los 90 días del evento índice quirúrgico (revascularización o amputación mayor de MMII), en pacientes con isquemia crítica aterosclerótica de MMII.
- Estimar la supervivencia global a los 90 días del evento índice quirúrgico, de pacientes con isquemia crítica aterosclerótica de MMII con base en factores de riesgo cardiovascular y condiciones comórbidas multiorgánicas.
- Establecer un modelo probabilístico pronóstico de supervivencia posoperatoria a 90 días del evento índice quirúrgico de pacientes intervenidos por isquemia crítica de MMII, con base en el perfil de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades.

6. Material y métodos

6.1 Estudio piloto

Inicialmente se planeó un estudio descriptivo de una única cohorte retrospectiva, apoyado en un marco muestral de base hospitalaria sobre el cual realizar un muestreo sistemático hasta recolectar un total de historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente por isquemia crítica de MMII, que asegurara un adecuado poder para la prueba de la hipótesis del estudio. El muestreo sistemático se realizaría sobre la base de datos de origen administrativo de los egresos de pacientes de la Clínica Los Rosales de Pereira. Puesto que el cálculo del tamaño de muestra para los objetivos trazados varió entre 60 y 93 participantes, dependiendo de los supuestos establecidos, se planeó y ejecutó un estudio piloto con ocho registros obtenidos de la base de datos administrativa de egresos. La persona encargada de la oficina de sistemas de la Clínica, persona con conocimiento del sistema internacional de clasificación de enfermedades, fue quien recibió la instrucción oral para la selección de las historias clínicas a partir de los diagnósticos de egreso de la base de datos de cirugía vascular periférica, sin lista de verificación, sin retroalimentación y sin verificación de la comprensión de la instrucción emitida por el investigador principal. La instrucción dada fue que, a partir de enero de 2005 seleccionara en orden cronológico 50 historias clínicas con los diagnósticos de egreso de “amputación”, “revascularización” o “angioplastia” de miembros inferiores, y escogiera una al azar de las diez primeras a partir de la cual completara un total de ocho historias con un intervalo de selección de seis. Se recibieron vía correo electrónico ocho registros electrónicos en formato “pdf” de historias clínicas seleccionadas.

A partir de los registros electrónicos de las ocho historias clínicas enviadas, se realizó la prueba piloto por parte del investigador principal, no enmascarado respecto a la hipótesis y los objetivos del estudio, quien desconocía el desenlace de los pacientes. Se realizó extracción textual exacta según lo consignado en las historias clínicas. La información explícitamente consignada como negativa en las historias fue extraída como ausencia de comorbilidad. En los casos en los cuales no se explicitó la ausencia de comorbilidad en las historias clínicas, la casilla de información en el formulario de recolección se dejó abierta. La revisión y la extracción de los datos se realizaron por duplicado en cada caso, con 48 horas de diferencia entre las revisiones, con miras a establecer el coeficiente *Kappa* de acuerdo intra-observador. Para el cálculo del coeficiente *Kappa*, se empleó el programa estadístico Epidat, versión 3.1. A cada historia clínica se le calculó el porcentaje de disponibilidad de datos para cada una de

las secciones del formato de recolección de información, y se informó el promedio de disponibilidad por sección así como la enumeración puntual de las inconsistencias de los datos (datos en conflicto) en las historias clínicas.

La conclusión del estudio piloto fue que, como consecuencia de la inadecuada planeación en el muestreo sistemático propuesto, resultaba inapropiada la selección de historias clínicas a partir de la base de datos administrativa de egresos, puesto que se configuraron dos violaciones que amenazaban la aleatoriedad del muestreo probabilístico planeado: el muestreo fue incidental y no cumplía criterios de inclusión. La decisión fue revisar la totalidad de las historias médicas que conformaba la base de datos clínica de cirugías vasculares arteriales periféricas (revascularización y amputación de causa vascular de miembros inferiores), seleccionándose posteriormente las que cumplieren criterios de ingreso, configurándose un censo hospitalario de eventos índice.

Por otra parte, se excluyeron del estudio variables con ninguna o escasa disponibilidad de datos en las historias clínicas y se revaluaron y redefinieron variables con coeficientes de acuerdo intraobservador menores al 70%. Por convención del Grupo de Investigación, la no explicitación de comorbilidades en las historias clínicas, se consignó como información negativa.

La prueba piloto fue empleada igualmente para establecer la validez tanto de contenido como de apariencia del instrumento de recolección de información. En la exposición ante el Grupo de Investigación de la Clínica Los Rosales, pares académicos y usuarios finales del modelo a construir, se estuvo de acuerdo en que el instrumento diseñado coteja los datos clínicamente importantes para el pronóstico y que, para maximizar la reproducibilidad de la extracción de los datos era necesario ajustarse estrictamente y sin ambigüedades a reglas respecto a la extracción de datos, así como a reglas para dirimir datos en conflicto, que disminuyeran la subjetividad e interpretación del evaluador/extractor. El Grupo de Investigación consideró que, el modelo estadístico derivado del estudio, una vez validado, ha de ser útil en la práctica profesional en beneficio del paciente.

El formulario definitivo de recolección de información, después de los resultados de la prueba piloto, se presenta en el Anexo 1.

6.2 Contexto y tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de una única cohorte retrospectiva, teniendo como unidad de análisis los registros clínicos de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente por un único médico cirujano vascular para revascularización o amputación mayor por isquemia crítica aterosclerótica de MMII, a partir de enero del año 2005 hasta el 31 de junio del año 2009, en la Clínica Los Rosales de la ciudad de Pereira, institución de tercer nivel de atención en salud.

6.3 Criterios de ingreso y exclusión

El criterio de ingreso al estudio fue un paciente con EAOC con evento quirúrgico índice, definido como la intervención quirúrgica para revascularización (angioplastia/injerto venoso o protésico) o para amputación primaria mayor de MMII en un paciente con EAOC estados III y IV de Fontaine (isquemia crítica).

Como criterios de exclusión se consideraron: pacientes con amputación menor de MMII asociada o no con EAOC, pacientes con isquemia aguda de MMII y pacientes con procedimientos quirúrgicos relacionados con otras causas de úlceras crónicas y/o dolor en reposo de MMII (neuropatía sensorial no diabética, compresión radicular, enfermedad de Buerger, úlceras venosas, vasculitis, enfermedades del colágeno, úlceras asociadas con enfermedad hematológica, con trauma, infecciones, malignidad y gota). En los pacientes con revascularización o amputación del miembro inferior contralateral por isquemia crítica, y en los pacientes revascularizados con amputación subsecuente ipsilateral, el primero de los procedimientos operatorios realizado fue el considerado como evento índice.

6.4 Definición de variables

La variable desenlace fue definida como el tiempo en días a la muerte por todas las causas a partir del día de la intervención quirúrgica índice, considerándose un seguimiento total de 90 días.

Las variables demográficas consideradas fueron la edad (años cumplidos al momento de la intervención quirúrgica índice) y el sexo de paciente (0= mujer; 1= hombre). Los factores de riesgo, operacionalizados como variables dicotómicas (0= No; 1= Si), fueron definidos:

- Hipertensión arterial sistémica, si se consignó como antecedente clínico en la historia, o si a la fecha de hospitalización se documentó tensión arterial igual o superior a 140/90 mmHg o si, aún con cifras tensionales normales, se encontraba consignada en la formulación médica terapia antihipertensiva;
- Hábito tabáquico, si se encontraba consignado el antecedente de fumador activo o pasado;
- Hiperlipidemia, si se documentaron niveles de colesterol total mayores a 200 mg/dL, y/o colesterol LDL mayores a 100 mg/dL y/o se encontraba el antecedente de medicación hipolipemiente y/o se encontraba consignada en la formulación médica terapia hipolipemiente.

Ante el diagnóstico de isquemia crítica de MMII por EAOC, común a toda la cohorte, se consideró comorbilidad la coexistencia en un paciente de uno o más diagnósticos registrado(s) al momento de la intervención quirúrgica índice o por la búsqueda de antecedentes. Los diagnósticos de comorbilidades, operacionalizados como variables dicotómicas (0= No; 1= Si), fueron definidos como: enfermedad cardiovascular (ICD 10 códigos I11.9, I25.5, I25.9, I25.1, I20.9, I25.4, I21.9, I50.0, I50.1, I50.9, I51.7), enfermedad cerebrovascular (ICD 10 códigos I61.9, I63.9, I64, I69.8, I65.9), diabetes mellitus (ICD 10 códigos E10, E11, E14, E10.2+), insuficiencia renal crónica (ICD10 códigos N18.0, N18.9, N18.8), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ICD10 códigos J42, J43.9, J44.9, J44.0, J44.1).

6.5 Controles de calidad de los datos y de sesgos

Para garantizar la validez de contenido del estudio, se aseguró el cumplimiento del marco temporal de presentación de los factores de riesgo y comorbilidades del paciente, al incluir solamente las variables disponibles antes de la cirugía. No se incluyeron variables intraoperatorias ni postoperatorias de la historia clínica, excepción hecha del tiempo de supervivencia.

La identificación de los pacientes y la recolección de información fueron realizadas a partir de la base de datos clínica de la sección de Cirugía Vascular y Angiología de la Clínica Los Rosales, base de datos computarizada donde se registran las historias de todas intervenciones quirúrgicas vasculares periféricas, arteriales y venosas, practicadas por un único médico cirujano vascular. Los registros de dicha base de datos son actualizados en cada hospitalización del paciente. La información sobre el seguimiento y desenlace de pacientes, no obtenida de tales registros dado que los pacientes tuvieron tiempo cortos de hospitalización, o fueron remitidos a otras instituciones de salud para completar el postoperatorio o no regresaron para ser

nuevamente hospitalizados, se obtuvo de la base de datos computadorizada de los registros clínicos de los pacientes atendidos ambulatoriamente por el mismo médico cirujano vascular que realizó la intervención quirúrgica.

La búsqueda y registro de la información fueron realizados exclusivamente por el investigador principal, quien desconocía el desenlace de los pacientes al momento de la revisión de los registros clínicos. La información fue registrada en papel, en un formulario diseñado para tal fin. Terminada la recolección de los datos, la información registrada en papel fue transcrita por el investigador principal a una base de datos del programa estadístico SPSS versión 15. Este procedimiento de transcripción de información se realizó por duplicado, asegurando que el cotejamiento de ambas bases de datos no mostró inconsistencias. Fueron asegurados los registros de la información y se realizaron copias de las bases de datos electrónicas para el control de calidad de la recolección de datos y para procesamiento de la información.

Al terminar la transcripción de la información se seleccionaron aleatoriamente 10 registros electrónicos de historias clínicas a los cuales se les repitió por parte del investigador principal el proceso de revisión y recolección de datos, asegurando una concordancia intraobservador mayor al 90% en la totalidad de de las variables recolectadas.

6.6 Análisis estadístico

6.6.1 Descripción de variables. Para la descripción de la edad, se emplearon la mediana y los límites inferior y superior del rango intercuartil, los valores mínimo y máximo.

La descripción de la edad en función de variables categóricas se realizó mediante la media si la variable edad cumplía con los supuestos de normalidad (prueba de Shapiro-Wilk) y de homogeneidad de varianzas en los grupos a comparar (prueba de Levene); para ambos sexos se informa el coeficiente de variación para la edad. En caso contrario, se empleó la mediana y el rango intercuartil. Se utilizó el diagrama de “caja y bigotes” para presentar la distribución de la edad por sexo.

La descripción de variables categóricas (sexo, factores de riesgo y comorbilidades) se realizó mediante frecuencias absolutas y relativas. Se empleó la moda como medida de resumen de las distribuciones conjuntas de variables categóricas. La descripción de las coprevalencias de enfermedades se realizó mediante razones de co-ocurrencia observada/esperada (coeficiente “cluster”) (44

– 47), considerando la “morbilidad base” de comparación, la EAOE crítica de mayor severidad, estado clínico Fontaine IV, partiendo de la hipótesis nula:

H_0 : La coocurrencia de enfermedades no es sustancial. La comorbilidad es coincidental. Coeficiente “cluster” = 1.

6.6.2 Análisis bivariado. La comparación de la edad en relación con variables categóricas, se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las comparaciones entre variables dicotómicas se realizaron mediante tablas de contingencia de 2 x 2 y se empleó como prueba de hipótesis la chi cuadrado (X^2) de independencia de Pearson. En caso de que en una tabla de contingencia se superara el 20% del total de frecuencias esperadas menores de cinco, se empleó la prueba exacta de Fisher para contrastar la hipótesis de independencia.

6.6.3 Análisis de supervivencia. Como medida de completitud del seguimiento de la cohorte retrospectiva, se calculó el porcentaje del tiempo total de seguimiento mediante la corrección del método C de Clark, propuesto por Wu y colaboradores (48, 49).

Las funciones de supervivencia por las diferentes covariables en el estudio, se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier (K-M). Las representaciones gráficas de las proporciones acumuladas de supervivencia en función del tiempo (curvas de K-M) para las diferentes covariables en el estudio, se realizaron mediante diagramas de la función escalonada para los días de seguimiento. La comparación entre las curvas de supervivencia de K-M para las diferentes covariables, se realizó mediante la prueba de logrank, siempre que se cumpliera con el supuesto de proporcionalidad del riesgo, considerando el uso de las pruebas de Breslow o de Tarone-Ware, en caso contrario. Para estimar el efecto de cada covariable sobre la supervivencia global, se empleó como estadístico de resumen la mediana de supervivencia, siempre que fuera alcanzada.

Se emplearon diagramas de $[\log(-\log S_{(t)})]$ contra el tiempo de seguimiento para evaluar visualmente el supuesto de riesgos proporcionales de cada una de las covariables. Bajo la H_0 : la correlación entre los residuales de Schoenfeld (de cada covariable) y los rangos del tiempo al desenlace fatal es igual a cero, se empleó la prueba de Schoenfeld para probar estadísticamente el supuesto de riesgos proporcionales para cada una de las covariables.

6.6.4 Modelo de riesgos proporcionales de Cox. Para el análisis se asumió que la terapéutica médica (agentes antitrombóticos, estatinas, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, insulina y agentes hipoglicemiantes orales) fue empleada con base en criterios clínicos ajustados a los requerimientos de los pacientes. Se asumió igualmente que las probabilidades de supervivencia han sido las mismas para todos los pacientes, independientemente de la época en la que fueron intervenidos quirúrgicamente.

Para establecer el modelo que “mejor” pronostique la supervivencia a los 90 días de los pacientes con revascularización o amputación mayor de MMII por isquemia crítica con base en factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades, se empleó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se estimó la medida del efecto de cada covariable sobre el desenlace mediante la Razón de Tasas de Riesgos Instantáneos de Falla (*Hazard Ratio*) con intervalos de confianza del 95%. El tiempo cero para el desenlace primario fue la fecha del evento quirúrgico índice (revascularización o amputación MMII). Las censuras fueron por la derecha y se asumió que todas las censuras diferentes a las administrativas (finalización del seguimiento sin el desenlace muerte por todas las causas) eran de carácter no informativo.

Además de la variable edad centrada en la mediana, las covariables que no cumplieron con el supuesto de riesgos proporcionales, fueron probadas en modelos de Cox extendido con variable única dependiente del tiempo; valores $p \geq 0,05$ para los coeficientes de los términos de interacción multiplicativa con el tiempo (variable * T-COV_), corroboraron la independencia temporal de la variable, hecho a considerar para el ulterior modelamiento multivariable de Cox.

Se escogieron como variables a ser incluidas en el modelo multivariable de Cox, los factores de riesgo y comorbilidades que tuvieron un valor $p < 0,20$ en un modelo de Cox con variable única. El modelo multivariable de regresión de Cox se ejecutó mediante el algoritmo “Backward LR” para la obtención de los coeficientes de regresión del modelo definitivo. Se estableció un número máximo de 20 iteraciones para convergencia del algoritmo. El criterio de ingreso de las variables al modelo multivariable fue un valor $p < 0,05$ y el criterio de exclusión, un valor $p < 0,10$. No se incluyeron términos de interacción multiplicativa.

Con base en los estadísticos $-2LL$ generados para cada modelo según el algoritmo de regresión, se utilizó la prueba de razones de verosimilitud para establecer el

ajuste global de cada modelo. Para estimar la fuerza pronóstica de cada uno de los modelos ajustados respecto al modelo basal (sólo la función tiempo, sin covariables), se empleó la diferencia entre el $LL(\beta)$ del modelo con las covariables ajustadas y el $LL(0)$ del modelo basal, diferencia transformada en una medida de la proporción explicada de la variación total de la supervivencia, con base en la fórmula sugerida por Nagelkerke para uso extensivo en modelos de regresión de Cox (50 - 52): $R^2 = 1 - \exp \left[\frac{2LL(\beta) - 2LL(0)}{n} \right]$, donde n es el número total de eventos. Se eligió el modelo con el mayor coeficiente R^2 , que balanceara parsimonia con precisión, siendo a la vez el más incluyente de covariables de interés para el pronóstico. La colinealidad de las variables en el modelo final se exploró mediante la matriz de correlación de los coeficientes de regresión. Correlaciones mayores de 0,60 se consideraron meritorias de intervención.

Para validar el ajuste de los datos al modelo final de Cox, se emplearon diagramas de las distribuciones de los residuales parciales de las covariables en el modelo (residuales de Schoenfeld) contra rangos del tiempo de supervivencia en días (51). Se probó el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para el modelo global y para cada covariable incluida en el modelo, mediante pruebas de Schoenfeld (pruebas de correlaciones entre los residuales escalados de Schoenfeld de las covariables y los rangos del tiempo de supervivencia); hipótesis nula, $H_0: \rho = 0$; no se violó la presunción de riesgos proporcionales en el modelo de Cox; valores $p < 0,5$ rechazan el cumplimiento del supuesto (53).

Seguidamente, se obtuvieron curvas de supervivencia de KM del modelo ajustado global y por cada covariable, y se planteó la ecuación de regresión del modelo multivariable de Cox, que pronostica la supervivencia posoperatoria a 90 días de los pacientes con isquemia crítica de MMII. Por último, se trazó una tabla de supervivencia para obtener predicciones de supervivencia en cualquier punto en el tiempo para un grupo de pacientes con riesgo promedio.

Para todos los demás análisis estadísticos aparte de lo estipulado para los algoritmos de modelamiento de Cox, se consideró un valor Alpha de dos colas de 5%. No se realizaron correcciones al valor p para pruebas múltiples. No se verificó el modelo ni interna ni externamente (54, 55). Los análisis del cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales de Cox, se realizaron mediante el programa estadístico STATA versión 9. Los demás análisis se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.

- 6.6.5** Índice Pronóstico y grupos de riesgo. El resultado de la combinación lineal de las covariables del modelo ajustado de Cox para cada paciente, representado por el puntaje de riesgo $X \cdot \text{Beta}$, se empleó como medida para establecer grupos pronóstico. Cada puntaje de riesgo $X \cdot \text{Beta}$ fue exponenciado (“Riesgo Relativo”) y la distribución resultante junto con el cálculo de las probabilidades correspondientes, se emplearon para definir los grupos de riesgo de acuerdo con los percentiles de ambas distribuciones (51, 56 - 58).
- 6.6.6** Análisis de potencia. Para un tamaño de la cohorte de 72 pacientes y con base en los coeficientes de regresión de cada variable incluida en el modelo de regresión de Cox, en los cambios causados en el coeficiente R^2 de Nagelkerke la regresión de cada covariable sobre las demás en el modelo, la proporción de eventos fatales durante todo el seguimiento, se calculó la potencia con que contó el estudio para estimar los parámetros del modelo. Se consideró un valor Alpha de dos colas de 0,05. Se empleó el programa estadístico *Power Analysis and Sample System (PASS)* incluido en el paquete estadístico *Number Cruncher Statistical Systems (NCSS)*, versión 2004.

7. Resultados

7.1 Descripción de variables y análisis bivariado.

La base de datos clínica de intervenciones operatorias vasculares arteriales contaba con 135 historias médicas. Al revisarlas, se excluyeron 18 por corresponder a procedimientos quirúrgicos sobre carótidas, 12 por ser procedimientos para corrección de trauma vascular, diez historias por tratarse de pacientes con aneurisma de aorta abdominal, diez por corresponder a intervenciones vasculares en pacientes con otros estados clínicos de Fontaine, seis historias por corresponder a eventos isquémicos agudos, cinco por ser intervenciones vasculares para inserción de catéteres y construcción de fistulas arterio-venosas, dos historias por tratarse de un paciente con vasculitis y otro con hipercoagulabilidad.

La cohorte histórica estuvo conformada por 72 pacientes con edad mínima de 40 años y máxima de 97 años, para una mediana de edad de 68 años; el 50% de la distribución central de la edad estuvo entre 62 y 76 años. El 52,8% de los participantes fueron hombres, con una relación hombre: mujer de 1,12: 1. La edad promedio en hombres fue 79,9 años (CV= 12,39%) y en mujeres fue 66,7 años (CV= 18,22%). La Figura 1 muestra la distribución de la edad de la cohorte por sexo; aunque se aprecia mayor dispersión de la distribución en mujeres, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (prueba U de Mann-Whitney, $p = 0,334$).

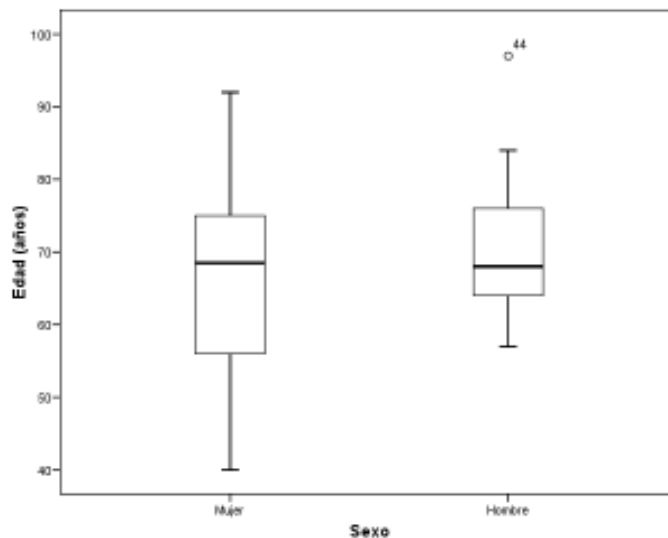


Figura 1. Distribución de la edad por sexo de los pacientes con evento índice quirúrgico por isquemia crítica de miembros inferiores. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Tabla 1 muestra el cuadro clínico de la enfermedad isquémica crítica de MMII junto con la distribución de frecuencia del tipo de intervención índice realizada.

Tabla 1. Distribuciones de frecuencias del tipo de intervención, estado de Fontaine, factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales.. Pereira.

Tipo de intervención	Frecuencia N = 72	Porcentaje
Revascularización	28	38,90
Amputación supracondilea	43	59,70
Amputación infracondilea	1	1,40
Estado de Fontaine		
Fontaine III	27	37,50
Fontaine IV	45	63,50
Factores de riesgo y Comorbilidades		
Antecedente de HAS ^Δ		
Si	52	72,20
No	20	27,80
Hábito tabáquico		
Si	22	30,60
No	50	69,40
Antecedente de hiperlipidemia		
Si	42	58,30
No	30	41,70
Comorbilidad cardiovascular		
Si	23	31,90
No	49	68,10
Comorbilidad cerebrovascular		
Si	12	16,70
No	60	83,30
Comorbilidad de DM [*]		
Si	38	52,80
No	34	47,20
Comorbilidad de IRC [~]		
Si	22	30,60
No	50	69,40
Comorbilidad de EPOC [‡]		
Si	16	22,20
No	56	77,80

^Δ HAS. Hipertensión arterial sistémica; * DM. Diabetes mellitus; ~ IRC. Insuficiencia renal crónica; ‡ EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La mayor frecuencia de estados clínicos Fontaine IV indica que la cohorte quedó desbalanceada con mayor representación de pacientes con enfermedad más severa. Por su parte, la hipertensión arterial fue el factor de riesgo con mayor prevalencia, seguido de la hiperlipidemia; el antecedente de tabaquismo se dio en cerca de un tercio de los pacientes. De resaltar la baja prevalencia de las comorbilidades (entre 16% y 32%), excepción de la diabetes mellitus que se presentó en un poco más de la mitad de los pacientes. Para los análisis siguientes, puesto que no hubo sino una amputación infracondilea, se suma una única categoría de amputación, sin discriminar el nivel.

Las frecuencias modales de comorbilidades por sexo fueron iguales (moda = 2), pero los hombres se presentaron más frecuentemente con solo un factor de riesgo en comparación con dos factores de riesgo en mujeres (hipertensión arterial sistémica en hiperlipidemia). El tipo de intervención quirúrgica índice (revascularización vs. amputación) fue similar para ambos sexos (χ^2_{1gl} de Pearson = 0,012; p = 0,914).

Respecto a la distribución conjunta de las morbilidades, independientemente del tipo de combinación, 27,8% (20/72) de pacientes no presentó comorbilidad alguna, 16,7% (12/72) cursó con al menos una comorbilidad, 36,1% (26/72) tuvo dos comorbilidades, en 12,5% (9/72) se presentaron tres comorbilidades y en 6,9% (5/72) se dieron conjuntamente cuatro comorbilidades. En ningún paciente se dieron las cinco comorbilidades en conjunto. La frecuencia modal de la distribución conjunta de las comorbilidades fue 2.

En lo que se refiere a la distribución conjunta de los factores de riesgo, independientemente del tipo de combinación, 8,3% (6/72) de pacientes no presentó factor de riesgo alguno, 37,5% (27/72) cursó con al menos un factor de riesgo, 38,9% (28/72) tuvo dos factores de riesgo y 15,3% (11/72) presentó los tres factores de riesgo, conjuntamente. La frecuencia modal de la distribución conjunta de los factores de riesgo fue 2.

La Tabla 2 describe las frecuencias de los factores de riesgo y las prevalencias de comorbilidades en relación con los estados clínicos de Fontaine III y IV. Se aprecia que la distribución de frecuencia del estado clínico de la enfermedad isquémica, se asocia significativamente con las frecuencias de las comorbilidades diabetes mellitus (p = 0,000), cerebrovascular (p = 0,025) e insuficiencia renal crónica (p = 0,001), y de la hipertensión arterial (p = 0,014). Los demás factores de riesgo y comorbilidades se distribuyen de manera independiente al estado clínico de Fontaine.

Tabla 2. Factores de riesgo y comorbilidades en relación con la isquemia crítica de MMII según los estados clínicos de severidad de Fontaine. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Covariables		Estado clínico	
		Fontaine III N (%)	Fontaine IV N (%)
Sexo	Hombre	12 (44,44)	26 (57,80)
	Mujer	15 (55,56)	19 (42,20)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 1,204; valor p = 0,273			
Antecedentes de HAS ^Δ	Si	15 (55,56)	37 (82,22)
	No	12 (44,44)	8 (17,78)
	Total	27(100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 5,982; valor p = 0,014			
Hábito tabáquico	Si	11 (40,74))	11 (24,44)
	No	16 (59,26)	34 (75,56)
	Total	27(100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 2,112; valor p = 0,146			
Antecedentes de hiperlipidemia	Si	15 (55,56)	27 (60,00)
	No	12 (44,44)	18 (40,00)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 0,137; valor p = 0,711			
Comorbilidad cardiovascular	Si	7 (25,93)	16 (35,56)
	No	20 (74,07)	29 (64,44)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 0,720; valor p = 0,396			
Comorbilidad cerebrovascular	Si	1 (3,70)	11 (24,44)
	No	26 (96,30)	34 (75,56)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
Prueba exacta de Fisher, valor p = 0,025			
Comorbilidad de DM [*]	Si	5 (18,52)	33 (73,33)
	No	22 (81,48)	12 (26,67)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 20,344; valor p = 0,000			
Comorbilidad de IRC [~]	Si	2 (7,41)	20 (44,44)
	No	25 (92,59)	25 (55,56)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 10,909; valor p = 0,001			
Comorbilidad de EPOC [‡]	Si	8 (29,63)	8 (17,78)
	No	19 (70,37)	37 (82,22)
	Total	27 (100,0)	45 (100,0)
χ^2_{1gl} de Pearson = 1,371; valor p = 0,242			

^Δ HAS. Hipertensión arterial sistémica; ^{*} DM. Diabetes mellitus; [~] IRC. Insuficiencia renal crónica; [‡] EPOC. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La Tabla 3 comparó el estado clínico de Fontaine en función del tipo de intervención quirúrgica realizada, mostrando que la mayor frecuencia de amputaciones se realizó en los pacientes con enfermedad más severa Fontaine IV, y las revascularizaciones de salvamento de la extremidad se ofrecieron más frecuentemente a pacientes sin pérdida tisular, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,000$).

Tabla 3. Relación del tipo de intervención quirúrgica en función del estado clínico de Fontaine. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Estado clínico	Tipo de intervención	
	Revascularización N (%)	Amputación N (%)
Fontaine III	21 (75,00)	6 (13,60)
Fontaine IV	7 (25,00)	38 (86,40)
Total	28 (100)	44 (100)

χ^2_{1gl} de independencia de Pearson = 27,491; valor $p = 0,000$

La Tabla 4 muestra la segmentación de la relación entre el estado clínico de Fontaine y el tipo de intervención quirúrgica, con base en la comorbilidad diabetes mellitus. Casi todos los pacientes diabéticos cursaban con estado clínico Fontaine IV (33/38), y a prácticamente todos se les practicó amputaciones (31/33). Por su parte, el 64,70% (22/34) de los pacientes no diabéticos se presentaron en estado clínico Fontaine III, y de ellos fueron revascularizados 18 pacientes (81,81%).

Tabla 4. Segmentación de la relación entre el estado clínico de Fontaine y el tipo de intervención quirúrgica, con base en la comorbilidad diabetes mellitus. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Diabetes mellitus	Estado clínico	Intervención quirúrgica		Total
		Revascularización	Amputación	
Si	Fontaine III	3	2	5
	Fontaine IV	2	31	33
	Total	5	33	38
Prueba exacta de Fisher, valor $p = 0,011$				
No	Fontaine III	18	4	22
	Fontaine IV	5	7	12
	Total	23	11	34
Prueba exacta de Fisher, valor $p = 0,26$				

Para establecer si la presentación concomitante de dos o más de estos cuatro factores pronóstico en pacientes con enfermedad isquémica crítica estado IV de Fontaine es debida al azar o bien, debida a mecanismos fisiopatológicos que los aglutinan (“clustering”), se estimaron las razones de prevalencias observadas/prevalencias esperadas (coeficientes de comorbilidad). Tabla 5. Ninguno de los coeficientes de comorbilidad mayores que uno mostró significación estadística, por lo que la coocurrencias de morbilidad en pacientes con estados clínicos severos de isquemia crítica de MMII, se consideró como coincidental. Los coeficientes de comorbilidad menores que uno se interpretaron como copresencia coincidental de varias entidades clínicas en una población enferma con mayor y más severa multiplicidad de comorbilidades.

Tabla 5. Prevalencias aisladas y concomitantes de comorbilidades en pacientes con isquemia crítica severa (Fontaine IV). Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Distribuciones aisladas de prevalencias de comorbilidades en 45 pacientes con Fontaine IV		Observadas
Cardiovascular (CardioV)		16/45= 35,55%
Cerebrovascular (CV)		37/45= 82,22%
Diabetes mellitus (DM)		33/45= 73,33%
Insuf. Renal Crónica (IRC)		20/45= 44,44%
Hipertensión (HAS)		37/45= 82,22%

Distribuciones concomitantes de prevalencias de factores de riesgo y comorbilidades en 45 pacientes con Fontaine IV

Coocurrencia de comorbilidades y factores de riesgo	Pacientes		Diferencia de proporciones		Razón O/E
	Observados (O)	Esperados (E)	Z	Valor p	
CardioV + CV	5	13			0,38
CardioV + DM	14	12	0,2326	0,8161	1,17
CardioV + IRC	7	7			1,00
CardioV + HAS	15	13	0,2277	0,8100	1,15
CV + DM	9	27			0,33
CV + IRC	5	16			0,31
CV + HAS	10	30			0,33
DM + IRC	18	15	0,4375	0,6618	1,20
DM + HAS	31	31			1,00
IRC + HAS	19	16	0,4324	0,6654	1,19
CardioV + CV + DM	3	10			0,30
CardioV + CV + IRC	3	6			0,50
CardioV + CV + HAS	4	11			0,36
CardioV + DM + IRC	7	5	0,3101	0,7565	1,40
CardioV + DM + HAS	14	10	0,7151	0,4745	1,40
CardioV + IRC + HAS	7	6	0,0000	1,0000	1,17
CV + DM + IRC	5	12			0,42
CV + DM + HAS	9	22			0,41
CV + IRC + HAS	5	14			0,11
CardioV+ CV+ DM + HAS	3	8			0,37
CardioV+ CV + DM + IRC	3	4			0,75
CV + DM + IRC + HAS	5	10			0,50
CardioV+CV+DM+IRC+HAS	3	3			1,00

7.2 Análisis de supervivencia

La suma total real del tiempo acumulado de seguimiento para los 72 pacientes fue 3641 días, con una suma potencial de tiempo acumulado de 6480 días (72 pacientes x 90 días). Sesenta por ciento fue el porcentaje de completitud del tiempo de seguimiento ajustado para toda la cohorte. A la fecha cierre de ingreso de pacientes al estudio, entre los 72 pacientes intervenidos quirúrgicamente se tuvieron 15 desenlaces fatales (incidencia de muerte de 4 muertes/1000 pacientes-día), 35 censuras administrativas y 22 censuras por pérdida de seguimiento. De los 15 fallecimientos, 11 fueron de pacientes con estado clínico Fontaine IV, de los cuales ocho fueron amputados. Entre los cuatro pacientes muertos con enfermedad isquémica de MMII estado clínico Fontaine III, tres fueron amputados. Doce de las 15 muertes se presentaron en mujeres.

La figura 2 muestra las curvas de supervivencia de K-M y el diagrama log [-log S(t)] contra el tiempo a la muerte, para la variable sexo. No se alcanzó la mediana de supervivencia para ninguno de los grupos, y las curvas de supervivencia de K-M fueron significativamente diferentes (prueba logrank = 6,910; valor p = 0,009). La prueba de Schoenfeld indica el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para el sexo ($X^2_{1gl} = 0,26$; p = 0,6099).

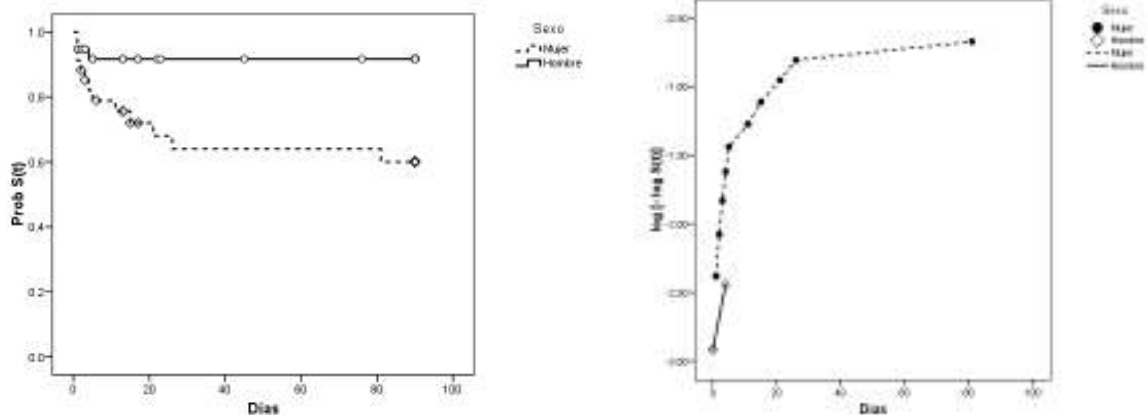


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier en función del sexo y diagrama log [-log S(t)] contra el tiempo al desenlace fatal, para la variable sexo. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 3 presenta la función escalonada de supervivencia de K-M para la variable estado de Fontaine con su respectivo diagrama $\log [-\log S(t)]$ contra el tiempo a la muerte. No se alcanzó la mediana de supervivencia para ninguno de los grupos clínicos de Fontaine. La diferencia entre las curvas de supervivencia de K-M según el estado de Fontaine no fue estadísticamente significativa (prueba logrank = 0,945; valor $p = 0,331$). La prueba de Schoenfeld permite concluir el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales ($X^2_{1gl} = 0,30$; $p = 0,5835$).

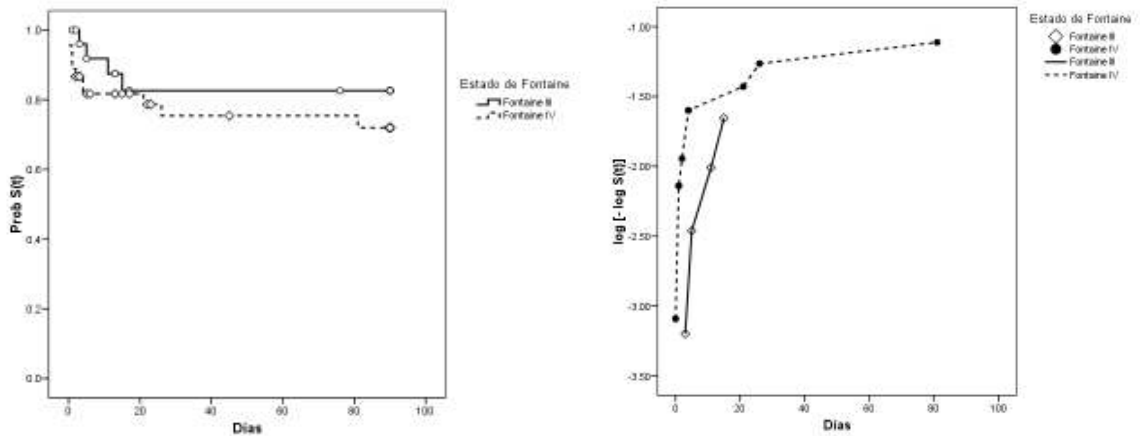


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier y diagrama $\log [-\log S(t)]$ contra el tiempo al evento para la variable estado clínico de Fontaine. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 4 muestra las curvas de supervivencia de K-M con base en el antecedente de hipertensión arterial con su correspondiente diagrama $\log [-\log S(t)]$. La mediana de supervivencia no fue alcanzada por ninguno de los dos grupos y la diferencia entre las curvas no es estadísticamente significativa (prueba de Breslow = 1,330; valor $p = 0,249$). La divergencia de las curvas en el diagrama $\log [-\log S(t)]$, sugiere el no cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales. La prueba de Schoenfeld aporta un estimativo del valor p muy cercano a la región de no rechazo de la hipótesis nula de cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales ($X^2_{1gl} = 3,99$; $p = 0,0459$).

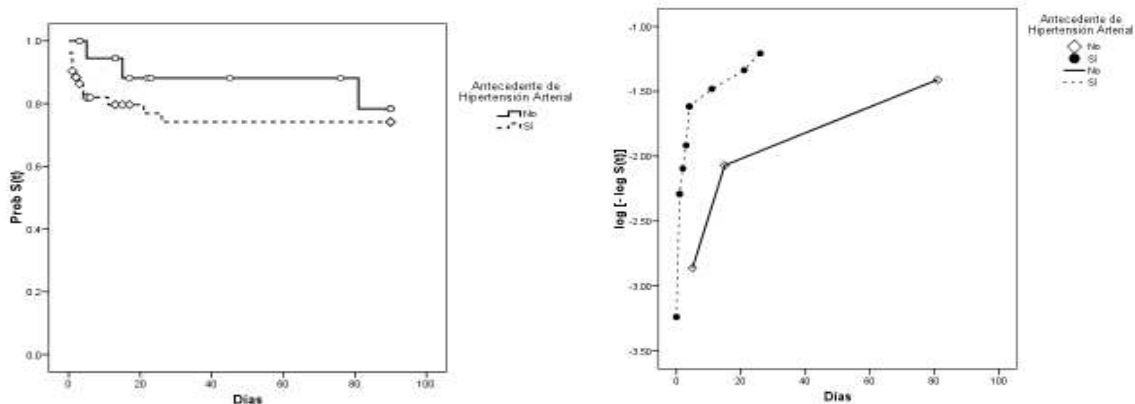


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hipertensión arterial y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 5 muestra que, en ninguno de los grupos de hábito tabáquico se alcanzó la mediana de supervivencia. La diferencia entre las curvas de K-M para el hábito tabáquico, fue estadísticamente significativa (prueba de Breslow = 4,473; valor $p = 0,034$). Pareciera no cumplirse el supuesto de riesgos proporcionales tras la visualización del diagrama log [-log S(t)]; la prueba de Schoenfeld, sin embargo, no permite rechazar la hipótesis nula de cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales para el antecedente de hábito tabáquico ($X^2_{1gl} = 0,65$; $p = 0,4190$).

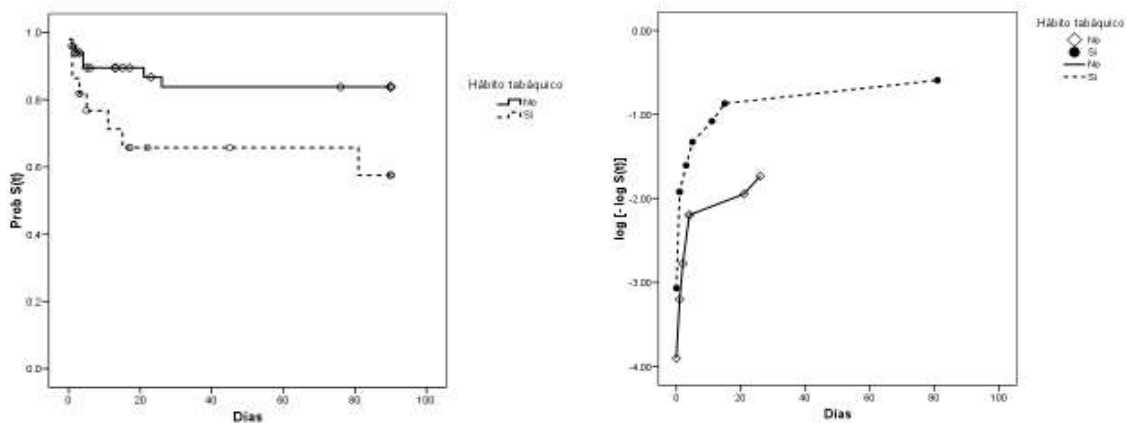


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hábito tabáquico y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 6 muestra que, en relación con el antecedente de hiperlipidemia, no hubo diferencia en la supervivencia de los grupos (prueba de Breslow 2,678; valor $p = 0,102$); ninguna de las curvas alcanzó la mediana de supervivencia. Visualmente, el patrón inicial de las curvas pareciera cumplir con el supuesto de riesgos proporcionales en el diagrama log [- log S(t)], lo cual se corrobora con la prueba de Schoenfeld ($X^2_{1gl} = 0,74$; $p = 0,3901$).

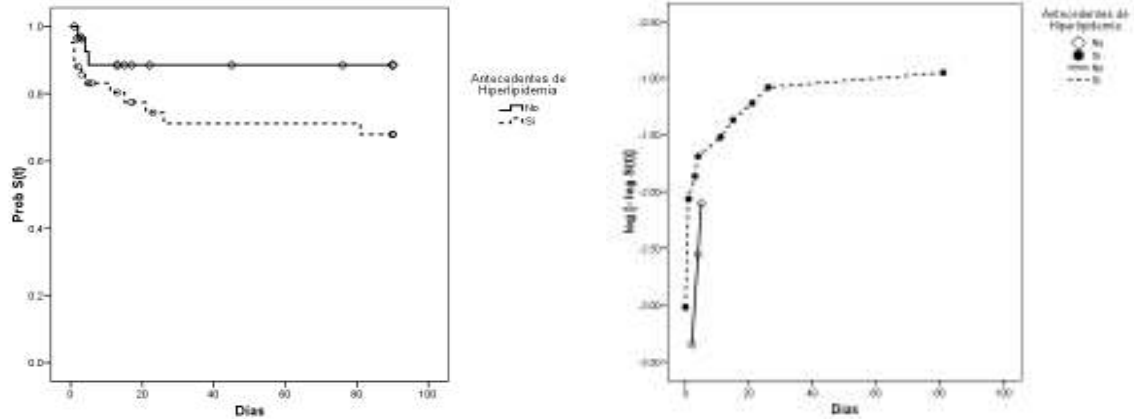


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función del antecedente de hiperlipidemia y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 7 muestra el entrecruzamiento de las curvas de supervivencia de K-M en relación con la comorbilidad cardiovascular, sin evidencia de diferencia entre ellas (prueba de Breslow 0,657; valor $p = 0,418$). Por su parte, el diagrama log [-log S(t)] de la misma figura, muestra la forma en que las curvas divergen hacia el final de su recorrido ascendente, sugestivo de no cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales. La prueba de Schoenfeld, por el contrario, destaca del cumplimiento de dicho supuesto ($X^2_{1gl} = 0,74$; $p = 0,3901$).

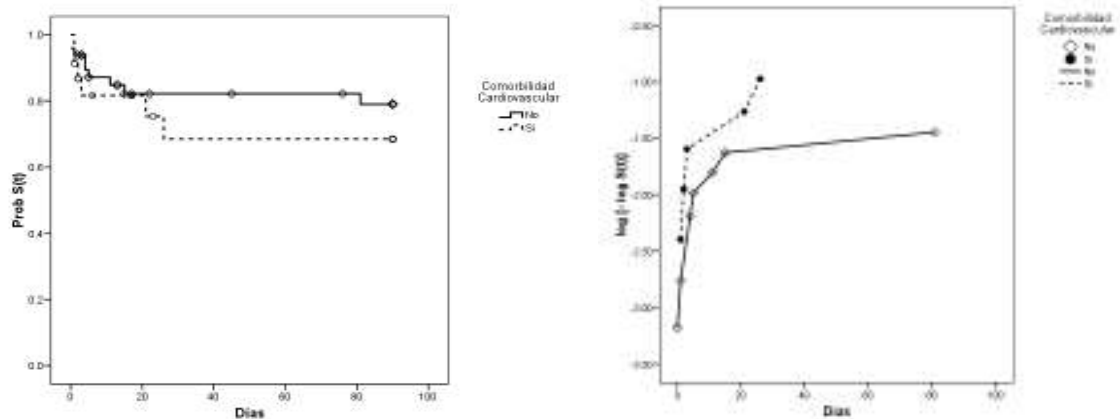


Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función de comorbilidad cardiovascular y diagrama log [- log S(t)] contra el tiempo al evento. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Figura 8 muestra las curvas de supervivencia de K-M para comorbilidad diabetes mellitus, cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica. Solamente se indica si estas variables cumplieron con el supuesto de riesgos proporcionales mediante la prueba de Schoenfeld, sin la presentación ni evaluación visual de los diagramas log [-log S(t)] contra el tiempo.

En relación con la comorbilidad de diabetes mellitus, ninguna de las curvas de K-M alcanzó la mediana de supervivencia, se presentó cruzamiento entre ellas, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas (prueba de Breslow 0,150; valor $p = 0,699$). Mediante la prueba de Schoenfeld, se cumple con el supuesto de riesgos proporcionales ($X^2_{1gl} = 1,04$; $p = 0,3085$).

Además de no haberse alcanzado la mediana de supervivencia en los grupos de comorbilidad cerebrovascular, las curvas de supervivencia de K-M no mostraron diferencias estadísticamente significativas (prueba de Breslow 2,110; valor $p = 0,146$). La prueba de Schoenfeld estableció el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales ($X^2_{1gl} = 0,23$; $p = 0,6287$).

En relación con la comorbilidad enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no hubo diferencias entre las curvas de supervivencia de K-M (prueba de Breslow 2,587; valor $p = 0,108$). Cumplió con el supuesto de riesgos proporcionales con base en la prueba de Schoenfeld ($X^2_{1gl} = 1,58$; $p = 0,2083$).

La supervivencia de los pacientes en relación con la comorbilidad de insuficiencia renal crónica no fue diferente entre los grupos (prueba de Breslow 0,037; valor $p = 0,848$). La variable cumplió con el supuesto de riesgos proporcionales, según la prueba de Schoenfeld ($\chi^2_{1gl} = 0,09$; $p = 0,7615$).

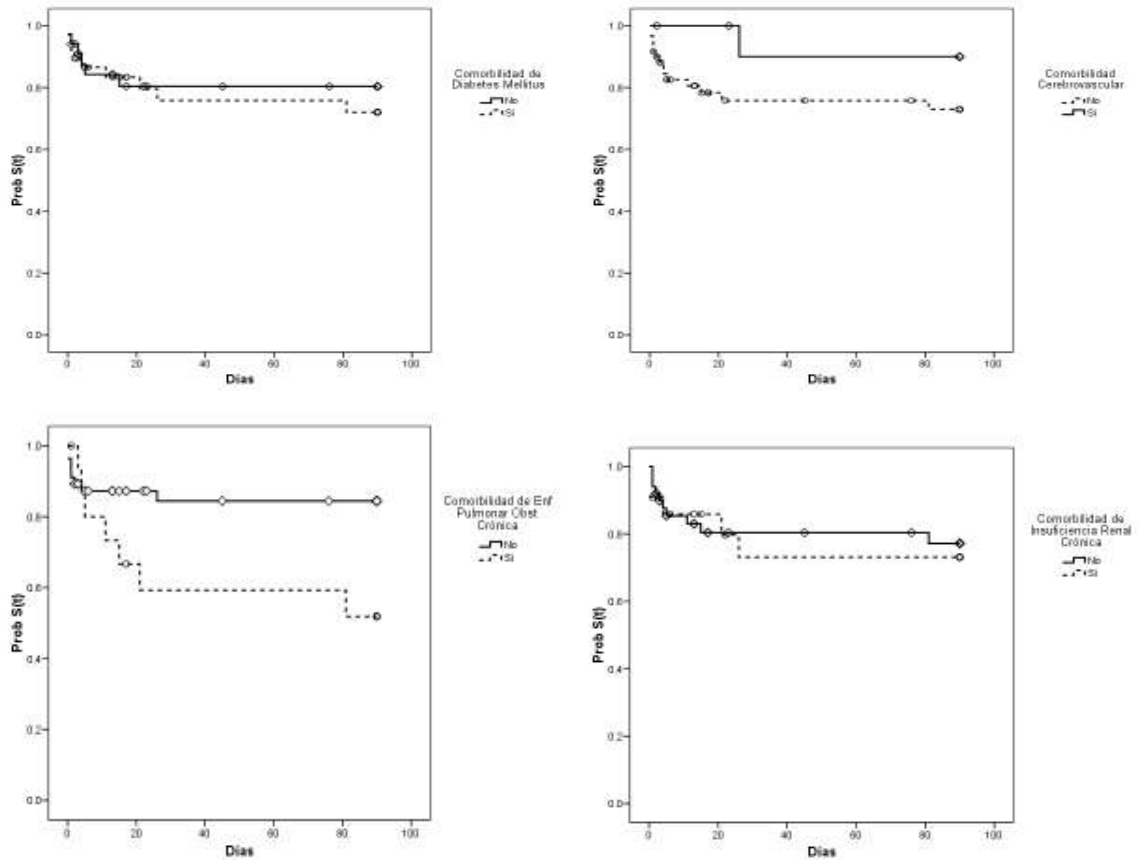


Figura 8. Curvas de Kaplan-Meier que comparan la supervivencia de pacientes en función de comorbilidades diabetes mellitus, cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

7.3 Modelo de riesgos proporcionales de Cox

La Tabla 6 muestra los resultados de los modelos de Cox con variables únicas y modelos de Cox extendidos con términos de interacción con el tiempo (T_COV_* Variable) para la “edad centrada en la mediana”, aún no probada para el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales y para la variable “hipertensión arterial sistémica”, única que incumplió con el supuesto de riesgos proporcionales mediante la prueba de Schoenfeld. Ninguno de los términos de interacción multiplicativa de las variables independientes con el tiempo, mostró significación estadística. Con base en estos resultados (valor $p < 0,20$), ingresaron al modelo de Cox multivariable las variables sexo, tabaquismo, hiperlipidemia y antecedentes de hipertensión arterial sistémica. La edad centrada en la mediana fue forzada a entrar en el modelo multivariable de Cox, puesto que por plausibilidad biológica se la consideró como una variable que puede resumir la acumulación de disfunciones orgánicas de los pacientes. El estado clínico de Fontaine también fue forzado a entrar en el modelo multivariable de Cox, ya que se consideró que resume la magnitud del daño tisular isquémico y la severidad de las comorbilidades.

Tabla 6. Resultados de modelos de Cox con variables únicas y modelos de Cox extendidos (T_COV_* Covariable). Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Variable	Coefficiente β	Estadístico de Wald	p
Sexo	- 1,534	5,646	0,017
Tabaco	1,089	4,410	0,036
Estado de Fontaine	0,558	0,920	0,340
Hiperlipidemia	1,050	2,643	0,104
Comorbilidad Cardiovascular	0,438	0,688	0,407
Comorbilidad Cerebrovascular	- 1,257	1,471	0,225
Comorbilidad Diabetes mellitus	0,282	0,287	0,592
Comorbilidad Insuf. Renal Crónica	0,135	0,061	0,805
Comorbilidad EPOC ^Δ	0,292	0,152	0,697
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	1,536	2,323	0,127
T_COV_* HAS	-0,072	1,705	0,192
Edad centrada en la mediana (EdadC)	- 0,021	0,537	0,464
T_COV_* EdadC	- 0,001	0,195	0,659

^ΔEPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En la Tabla 7 se presentan los ajustes globales de los modelos estimados de Cox, junto con los coeficientes de Nagelkerke (R^2) para cada modelo, calculados respecto al modelo basal.

Tabla 7. Ajustes globales de los modelos estimados de Cox y coeficientes de Nagelkerke (R^2). Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Función – 2LL basal = 121,096					
Modelo	- 2 LL	Diferencia respecto al modelo precedente			R^2
		Chi-cuadrado	gl	p	
		1	103,602	17,494	
2	104,030	0,428	1	0,513	0,6795
3	104,843	0,814	1	0,367	0,6616
4	106,163	1,320	1	0,251	0,6304

Los parámetros estimados de los modelos de Cox, se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Estimativos de los parámetros de los modelos de Cox. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Modelo	Coeficiente Beta	Estadístico de Wald	p	HR	IC 95% HR		
					Inferior	Superior	
1	Edad	- 0,025	0,883	0,347	0,976	0,927	1,027
	Sexo	- 1,457	4,793	0,029	0,233	0,063	0,838
	Fontaine	1,046	2,670	0,102	2,845	0,812	9,972
	Hiperlipidemia	0,452	0,406	0,524	1,572	0,391	6,318
	Hipertensión	0,771	1,055	0,304	2,169	0,496	9,415
	Tabaquismo	1,517	6,171	0,013	4,557	1,377	15,077
2	Edad	- 0,023	0,827	0,363	0,977	0,931	1,027
	Sexo	- 1,547	5,579	0,018	0,213	0,059	0,768
	Fontaine	1,061	2,708	0,100	2,888	0,817	10,214
	Hipertensión	0,925	1,621	0,203	2,522	0,607	10,476
	Tabaquismo	1,634	7,581	0,006	5,125	1,601	16,403
3	Sexo	- 1,578	5,855	0,016	0,206	0,057	0,741
	Fontaine	0,936	2,354	0,125	2,550	0,771	8,432
	Hipertensión	0,763	1,210	0,271	2,146	0,551	8,362
	Tabaquismo	1,579	7,709	0,005	4,852	1,591	14,797
4	Sexo	- 1,691	6,766	0,009	0,184	0,052	0,659
	Fontaine	1,012	2,824	0,093	2,750	0,845	8,952
	Tabaquismo	1,343	6,392	0,011	3,830	1,352	10,845

La única función $-2LL$ que fue estadísticamente significativa, correspondió al primer modelo planteado. Las diferencias en los valores de Chi-cuadrado en los modelos dos a cuatro, todas con valor $p > 0,10$, justifican las exclusiones de las respectivas variables en los modelos. Los tres modelos tienen porcentajes de la varianza explicada del tiempo al desenlace (coeficiente R^2 de Nagelkerke) prácticamente similares, siendo el tercer modelo, aunque no el más parsimonioso ni el que ofrece los coeficientes más precisos, si el más incluyente.

Para plantear la ecuación de regresión del modelo multivariable de Cox que pronostique el desenlace en el tiempo de los pacientes con isquemia crítica de MMII, se escogieron las variables del modelo 3, forzando en el modelo final la edad centrada en la mediana. La bondad de ajuste y los estimativos de los coeficientes de regresión del modelo final pronóstico de supervivencia en isquemia crítica de MMII, se presentan en la Tabla 9. Con la inclusión de las cinco variables en el modelo, se explica el 68% de la varianza del tiempo a la muerte, equivalente al poder de predicción del modelo. La falta de precisión de los estimativos de los *Hazard Ratios* de las variables habla del tamaño bajo del estudio; no obstante, variables como el sexo y el antecedente de tabaquismo aportan estimativos fuertes y estadísticamente significativos. Es paradójica la relación inversa entre la edad y el riesgo instantáneo de muerte.

Tabla 9. Bondad de ajuste y estimativos de los coeficientes de regresión del modelo final pronóstico. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Bondad de ajuste del modelo final				
$-2LL$ basal	$-2LL$ modelo ajustado	Diferencia de Chi cuadrado	p	R^2
121,096	104,030	17,066	0,004	0,6795

Estimativo de los coeficientes del modelo final						
Modelo Ajustado	Coeficiente Beta	Estadístico de Wald	p	HR	IC 95% HR	
					Inferior	Superior
Edad	-0,023	0,827	0,363	0,977	0,931	1,027
Sexo	-1,547	5,579	0,018	0,213	0,059	0,768
Fontaine	1,061	2,708	0,100	2,888	0,817	10,214
Hipertensión	0,925	1,621	0,203	2,522	0,607	10,476
Tabaquismo	1,634	7,581	0,006	5,125	1,601	16,403

La colinealidad de las variables en el modelo final se exploró mediante la matriz de correlación de los coeficientes de regresión. La mayor de las correlaciones (correlación directa de 0,346) se observó entre tabaquismo e hipertensión arterial.

La Figura 9 muestra los diagramas de las distribuciones de los residuales parciales (Schoenfeld) contra los rangos del tiempo de supervivencia. No se observó ningún patrón de distribución de los residuales que sugiriera falta de ajuste de los datos al modelo. En el diagrama para la variable sexo se observó mayor concentración de residuales negativos, posiblemente consecuencia del mayor número de desenlaces fatales tempranos en las mujeres. Se apreciaron igualmente en todos los diagramas, residuales muy alejados de la línea media, considerados desenlaces de pacientes difícilmente pronosticados por el conjunto de covariables en el modelo ajustado.

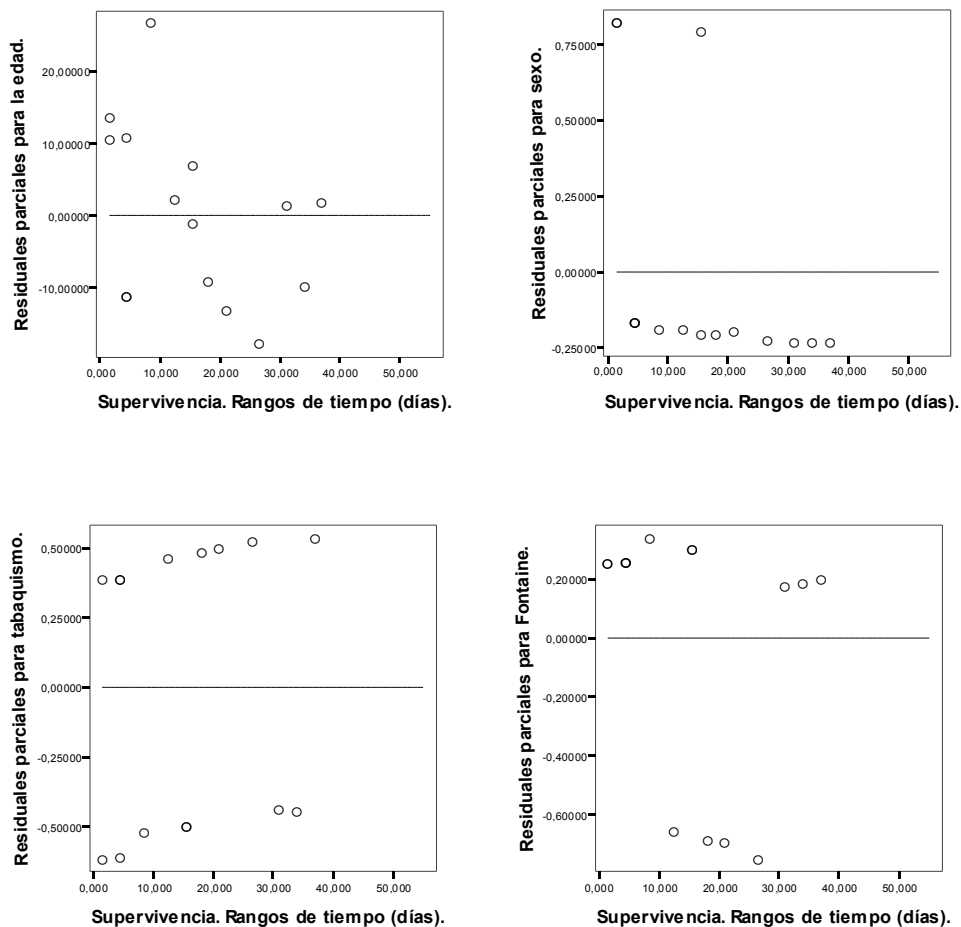


Figura 9. Diagramas de distribuciones de residuales parciales (Schoenfeld) contra los rangos del tiempo de supervivencia. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La Tabla 10 muestra las pruebas de correlación entre los residuales de Schoenfeld correspondientes a cada covariable del modelo final y los rangos del tiempo de supervivencia, para probar el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales. Todas las covariables con excepción de hipertensión arterial, cumplieron con el supuesto de riesgos proporcionales. Sin embargo, dado el valor p para hipertensión arterial tan cercano al valor crítico, se asume que cumple con dicho supuesto.

Tabla 10. Validación del supuesto de riesgos proporcionales del modelo ajustado, mediante pruebas de Schoenfeld. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Covariables	Rho	χ^2	gl	p
Edad	0,02242	0,01	1	0,9377
Sexo	- 0,21509	0,62	1	0,4328
Fontaine	0,32445	0,81	1	0,3691
Hipertensión	- 0,58605	4,07	1	0,0435
Tabaquismo	0,11469	0,13	1	0,7217
Prueba global		5,84	5	0,3216

La curva de supervivencia global para toda la cohorte, con base en el promedio de los covariados del modelo ajustado, se presenta en la Figura 10.

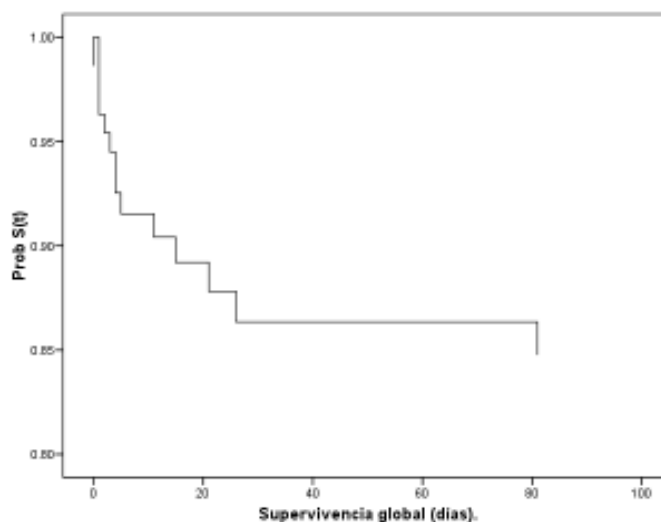


Figura 10. Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier para toda la cohorte. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

En la Figura 11 se presentan curvas de supervivencia por las covariables incluidas en el modelo final pronóstico. En todas las figuras, son notorias las mesetas en las curvas a partir de día 21 hasta el día 81, tiempo en el que se sucedieron los últimos desenlaces. No se alcanzan medianas de supervivencia global en general ni para los grupos por las diferentes covariables.

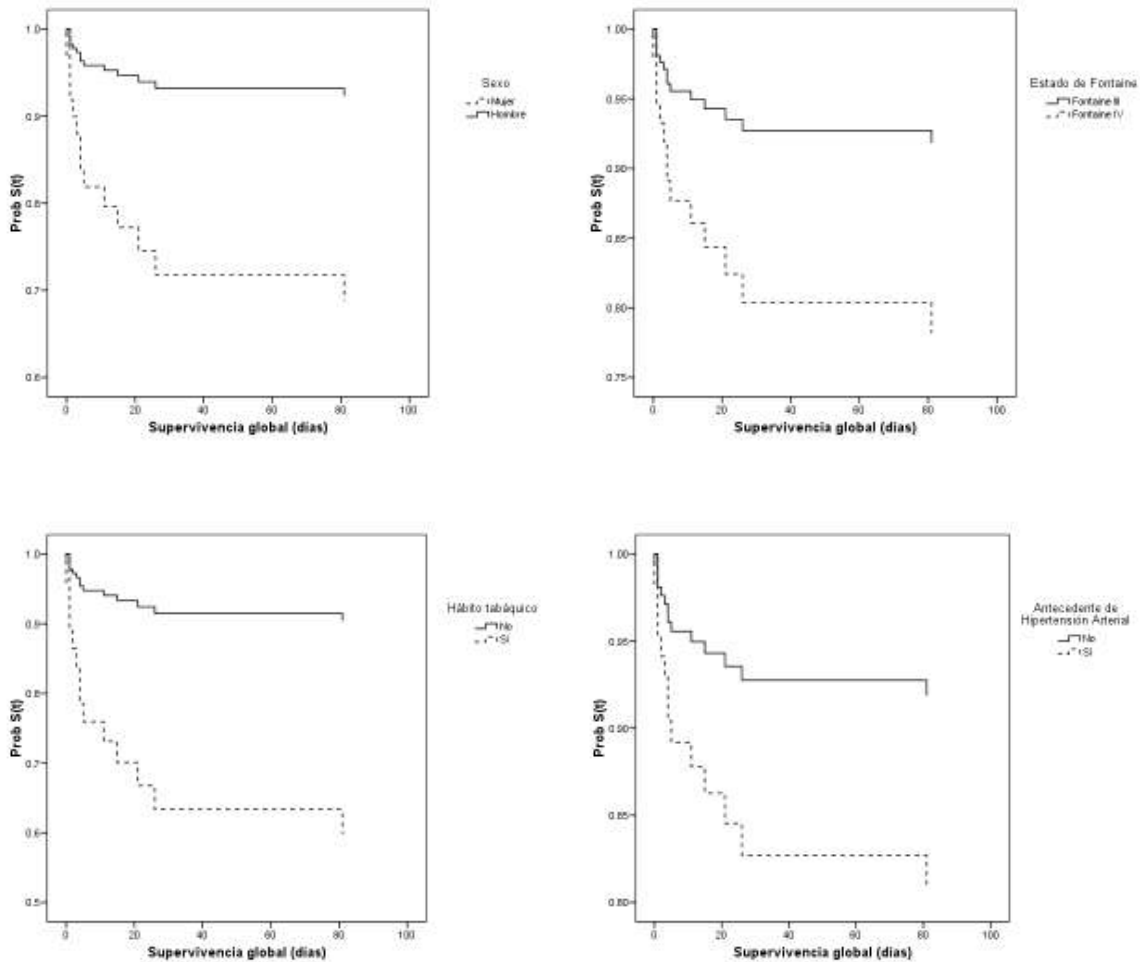


Figura 11. Curvas de supervivencia discriminadas por las covariables incluidas en el modelo pronóstico. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

La probabilidad de supervivencia global acumulada para el día 81 para un paciente individual con valores promedio de covariados, fue de 84,80%. Si al día 81 aún no había ocurrido la muerte en un paciente individual con los valores promedio de las covariables, su tasa de riesgo de muerte inminente (*Hazard Rate - h1(t)*) fue de 16,50%, en comparación con la tasa de riesgo basal de muerte inminente (*Hazard Rate - h0(t)*) de 6,1%. Tabla 11.

Tabla 11. Tabla de supervivencia de la cohorte total. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Días	Hazard rate basal: $h_0(t)$	Modelo ajustado	
		Prob S(t)	$h_1(t)$
0	0,005	0,986	0,014
1	0,014	0,963	0,038
2	0,017	0,954	0,047
3	0,021	0,945	0,057
4	0,028	0,925	0,078
5	0,032	0,915	0,088
11	0,037	0,904	0,101
15	0,042	0,892	0,114
21	0,048	0,878	0,130
26	0,054	0,863	0,147
81	0,061	0,848	0,165

El modelo para pronosticar la tasa a la cual sobreviene el riesgo instantáneo de muerte tras cirugía (amputación o revascularización) por isquemia crítica de MMII, trazada con base en los estimativos de la Tabla 9, y asumiendo las siguientes convenciones, fue:

$h_0(t)$: función *hazard* basal;

$h_1(t)$: función *hazard* ajustada;

Edad: años cumplidos; Sexo: 0= Mujer; 1= Hombre; Fontaine: 0 = Estado III; 1 = Estado IV; Hipertensión: 0 = No; 1 = Sí; Tabaquismo: 0= No; 1 = Sí.

$$h_1(t) = h_0(t) *$$

$$e^{[-0,023*(Edad - 68) - 1,547*Sexo + 1,061*Fontaine + 0,957*Hipertensión + 1,634*Tabaquismo]}$$

7.4 Grupos de riesgo

Puntaje de riesgo $X * \text{Beta} = - 0,023 (Edad - 68) - 1,547 * \text{Sexo} + 1,061 * \text{Fontaine} + 0,925 * \text{Hipertensión} + 1,634 * \text{Tabaquismo}$

No existen estándares o puntos de corte tradicionales para escoger grupos de riesgo en evaluación del pronóstico posoperatorio de pacientes con isquemia crítica de MMII. Por tanto, la razón de la escogencia de los puntos de corte se justificó por consenso de expertos. Tabla 12.

Tabla 12. Grupos de riesgo de muerte posoperatoria a 90 días según índice pronóstico. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Grupo de riesgo	Puntaje de riesgo X*Beta	Percentil	Probabilidad de Muerte
Bajo	< - 0,8282	< 20th	< 30,40 %
Medio	- 0,8282 a 0,3852	20th a 60th	30,40% a 59,51 %
Alto	> 0,3852	> 60 th	> 59,51%

7.5 Análisis de potencia

En la Tabla 13 se resume el cálculo de la potencia con que contó el estudio para estimar los coeficientes de regresión de las cinco variables incluidas en el modelo. Se asumen diferentes valores de cambio generado en el coeficiente R^2 de Nagelkerke con la regresión de cada covariable sobre las demás, considerando que ningún cambio fue mayor de 15%.

Tabla 13. Análisis de potencia del estudio para estimar coeficientes de las variables incluidas en el modelo final. Enero 2005 a junio 2009. Clínica Los Rosales. Pereira.

Variable	Coeficiente Beta	Potencia		
		Máximo cambio del coeficiente R^2		
		0,05	0,10	0,15
Edad	-0,023	0,1474	0,1419	0,1363
Sexo	-1,547	0,8303	0,8100	0,7874
Fontaine	1,061	0,4916	0,4710	0,4499
Tabaco	1,634	0,8109	0,7897	0,7665
Hipertensión	0,925	0,3461	0,3308	0,3154

8. Discusión

Los resultados mostraron que la enfermedad isquémica crítica de MMII aqueja con muy escasa diferencia de frecuencia tanto hombres como mujeres, en edades similares, sin diferencia en la severidad de la enfermedad, con igual frecuencia de comorbilidades asociadas, pero con mayor número de factores de riesgo concomitantes en las mujeres. La supervivencia a 90 días tras una intervención índice, no obstante, es significativamente menor en mujeres, independientemente del tipo de procedimiento realizado (revascularización versus amputación de la extremidad). A partir de estos resultados, el patrón clínico clásico de la enfermedad isquémica de MMII de un hombre de más de 65 años de edad, fumador y con factores de riesgo y comorbilidades conocidos, debe ceder su posición para caracterizar un perfil de enfermedad que afecta por igual a las mujeres, con mayor número de factores de riesgo asociados y con menor probabilidad de supervivencia cuando la enfermedad es crítica.

La justificación que se ha querido dar para este cambio de perfil clínico, se centra en la mayor longevidad de las mujeres junto con el mayor envejecimiento de la población en general, asociado con el aumento de actividad aterogénica tras la menopausia al caer el influjo protector estrogénico, sumado a que la suplencia hormonal estrogénica no es protectora. Además, los cambios sociales implicaron el advenimiento de hábitos tabáquicos en las mujeres con el consabido riesgo aterotrombótico. Por otra parte, los estudios clínicos habían excluido la participación de las mujeres, manteniendo el sesgo de la baja prevalencia de enfermedad entre las mujeres, dando como consecuencia retardo en el conocimiento de la historia natural de la enfermedad en ellas, aplazamiento del diagnóstico oportuno y la privación de terapéutica efectiva antihipertensiva e hipolipemiente, e intervenciones sobre el tabaquismo, con miras a prevenir las complicaciones vasculares (59 - 64).

Al igual que estudios previos sobre supervivencia de pacientes con EAOC, el alcance del presente estudio no permite aclarar la diferencia relativa de mortalidad entre sexos, mayor en las mujeres, cuando la única diferencia que presenta como significativa es un mayor número de factores de riesgo entre ellas. Puesto que el estudio no mostró mayor severidad de la enfermedad crítica entre las mujeres, no puede argumentarse un mayor riesgo entre ellas debido exclusivamente a que la enfermedad aterosclerótica sea, per se, un equivalente de riesgo cardiovascular (65, 66). Una de las alternativas a investigar es que, en las mujeres, el curso aterotrombótico e inflamatorio de la enfermedad sea más severo y acelerado; otra alternativa es que, en el desenlace pudieron haber mediado factores socioculturales y biológicos no medidos, de conocido valor pronóstico, tales como la dieta, el estado nutricional, el consumo de alcohol, la actividad física, la proteína C-reactiva altamente sensible, los factores de coagulación, e interacciones entre ellos. Por supuesto, el marco temporal y la finalidad del estudio no cotejaron la calidad de atención, duración y severidad de las comorbilidades, ni la optimización lograda del manejo médico integral, factores todos que tendrían efecto en la duración de la supervivencia (67 - 71). Una

alternativa más, es que el tipo de medición clínica dicotómica de los factores de riesgo y de las comorbilidades, haya dejado suficiente confusión residual como para llevar las asociaciones entre ellos y el desenlace, hacia el valor nulo (72, 73).

La menor tasa de riesgo de muerte a mayor edad de los pacientes, es difícil de justificar. Entre las comorbilidades analizadas en el estudio, la que se presentó en más del 50% de los pacientes, fue la diabetes mellitus, estando las frecuencias de las demás comorbilidades por debajo del 32%. Estos hallazgos dan fundamento para considerar un posible sesgo en la escogencia asimétrica de los pacientes a intervenir quirúrgicamente. La edad conlleva heterogeneidad en alteraciones fisiológicas, en las comorbilidades asociadas y en expectativa de vida (74, 75). Si con base en diferencias en la severidad del compromiso sistémico, fundamentado en el riesgo de muerte por comorbilidades basales, se escogieron para cirugía los pacientes viejos y muy viejos con mejor pronóstico, podría ser una razón para la menor tasa de riesgo instantáneo de muerte a mayor edad de los pacientes (76).

La explicación dada en estudios donde se informan menores tasas de muerte en pacientes muy viejos, es que las emergencias de los factores de riesgo y las comorbilidades han sido tardías en la vida de los pacientes, sin tiempo suficiente para afectar la supervivencia natural (77 - 79). Una postura desde la geriatría en concordancia con lo anterior y que ayudaría a explicar este hallazgo, postura que además controvierte el concepto de la edad como la variable proxy de la totalidad de comorbilidades acumuladas, habla del envejecimiento como un estado de “fragilidad” en el que lo importante es determinar cómo se van acumulando los déficits orgánicos más que determinar cuáles y cuántos son dichos déficits. Los trabajos experimentales a partir de dicha teoría, muestran que los patrones de “fragilidad” medidos mediante un índice construido y validado para tal fin, tienen relación no lineal con la edad: a menor edad, se aprecia un incremento lento del promedio del índice de fragilidad, el cual se acelera en las edades viejas y tiende a declinar en las edades muy viejas. Lo más dicente de estos estudios es que, independientemente de la edad cronológica, antes de la muerte se sucede una gran aceleración de déficit orgánico acumulado independientemente del total de comorbilidades (80 - 87). Una explicación alternativa que ofrecen los autores es que, a mayor edad es diferente la distribución de la aterotrombosis observada en los pacientes con EAOC, de tal suerte que el riesgo cardiovascular también es diferente (77, 88).

En general, no obstante, en diferentes contextos, con diferentes diseños de estudio, con diferentes medidas de desenlace y aún ajustando para diferentes confusores, las comorbilidades afectan los desenlaces en salud. Por supuesto, no todas las combinaciones de enfermedad índice y enfermedades comórbidas muestran efectos sobre los desenlaces. Existen informes de asociaciones consistentes y de efectos sinérgicos entre comorbilidades, que alertan sobre la necesidad de su reconocimiento temprano y de un abordaje terapéutico complejo, más aun en pacientes viejos y muy viejos (89, 90).

La base para incluir los estados de Fontaine III y IV dentro de un mismo rubro denominado isquemia crítica, es la presunción de una historia natural similar y de un pronóstico igualmente ominoso si dichas condiciones no son tratadas quirúrgicamente (8, 91, 92). La expresión amplia “isquemia crítica” de MMII, no obstante, no es un proceso de enfermedad con variabilidad en su presentación clínica ni con varios grados de progresión, sino dos entidades clínicas distintivas con diferente pronóstico, tanto de la viabilidad de la extremidad como de la supervivencia global postoperatoria. La enfermedad isquémica Fontaine IV cursa con prevalencias de hipertensión arterial y de comorbilidades cerebrovascular, diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, significativamente diferentes a las esperadas, siendo amputados la mayoría de los pacientes. Aunque en el análisis univariado, la enfermedad isquémica Fontaine IV no mostró efecto sobre la supervivencia global postoperatoria a 90 días, en el análisis multivariable mostró tener relevancia pronóstica independiente.

La implicación pronóstica de las comorbilidades se afecta si diferentes enfermedades son tenidas como condición índice, puesto que cada condición índice conlleva diferente pronóstico (93). Por su parte, las comorbilidades pueden retardar el diagnóstico, influenciar decisiones terapéuticas, relacionarse con complicaciones, confundir el análisis y alterar la supervivencia (94). Puesto que la enfermedad isquémica crítica de MMII no es una enfermedad homogénea, el estudio del agrupamiento de las comorbilidades se centró exclusivamente en la enfermedad isquémica Fontaine IV. El ajuste del modelo pronóstico basado en la regresión de Cox de los efectos de las comorbilidades sobre la mortalidad se realizó incluyendo los dos grupos Fontaine.

Las diferencias encontradas en las prevalencias de los factores de riesgo y de las comorbilidades en los grupos Fontaine, son diferencias reales pero también reflejan diferencias en el tipo, calidad y oportunidad de las pruebas diagnósticas empleadas para su detección, más aún cuando se trata de datos recopilados a partir de historias clínicas. Se trata, sin embargo, no de comorbilidades sin relación alguna con la enfermedad isquémica de MMII, sino por el contrario de comorbilidades específicas para dicha enfermedad, dado el efecto que se logra con su adición exponencial en el modelo de Cox, sobre la varianza del tiempo al evento (95). La proporción de combinaciones de comorbilidades y de factores de riesgo con comorbilidades en enfermedad Fontaine IV, son asociaciones no sustantivas, lo esperado como resultado de estudiar una población con mayor severidad de enfermedad con mayor prevalencia de comorbilidades independientes (efecto “sicker population”) (47).

Aunque algunos estudios que informan prevalencias de comorbilidades en enfermedad isquémica crítica de MMII, difieren del presente estudio en contexto, diseño, métodos diagnósticos de enfermedad índice y de comorbilidades, tiempos de seguimiento y desenlaces evaluados, hay que resaltar la similitud de los resultados (96 - 98). Otros por el contrario, muestran prevalencia de comorbilidades, en general, mayores que las aquí informadas (23, 99 - 101).

Aun no acaba la discusión académica sobre los objetivos a lograr tras la decisión quirúrgica a seguir en un paciente con enfermedad isquémica crítica de MMII. Los objetivos instituidos por consensos de grupos de estudio sobre el tema, son puestos cada vez más en entredicho (8, 23, 102, 103). Se tiene claro que las decisiones se ven influenciadas por prácticas locales y actitudes clínicas parcialmente subjetivas, de tal suerte que la amputación puede verse como parte de la aproximación al manejo paliativo del dolor y la infección. Aunque es difícil establecer si la práctica de amputaciones en el presente estudio se ajusta a decisiones clínicas consecuentes con el estado de la enfermedad, es muy dicente que así sea, puesto que del total de pacientes diabéticos (38/72), fueron amputados 33 pacientes, y de estos últimos, 31 cursaban con enfermedad Fontaine IV. Lo que se concluye es que, los pacientes con enfermedad isquémica Fontaine IV de MMII que sean diabéticos tienen mayor probabilidad de ser amputado que de ser revascularizado (Tabla 4: $RR_{MH} = 2,73$; IC 1,31 a 5,71), riesgo consistente con otros estudios clínicos (104 - 107).

En un intento por estratificar y potencialmente alterar el riesgo de morbilidad cardíaca y mortalidad, varios estudios han evaluado el papel de factores preoperatorios específicos en predecir los desenlaces postoperatorios. Hadman y col. (108) encuentran que la diabetes no explica independientemente una mayor frecuencia de mortalidad o morbilidad cardíaca perioperatorias asociadas con procedimientos de revascularización carotídea, aórtica y de MMII. Estos mismos autores encuentran que solamente dos factores, hemodiálisis y falla cardíaca preoperatoria, predicen mortalidad perioperatoria. Axelrod y col. (109) tienen hallazgos similares, concluyendo que la diabetes mellitus, tratada con hipoglicemiantes orales o con insulina, no es un factor de riesgo independiente para mortalidad posoperatoria en cirugía vascular mayor (reconstrucción de aneurisma aórtico, endarterectomía carotídea, revascularización y amputación mayor de MMII). Subramaniam y col (110) informan que la diabetes mellitus no predice muerte dentro de los 30 días postoperatorios en pacientes con amputaciones de MMII por enfermedad vascular isquémica. Virkkunen y col. (106) en un estudio muy similar al presente, analizan el efecto de la diabetes mellitus sobre mortalidad temprana (30 días postoperatorio) en reconstrucciones vasculares en pacientes con isquemia crítica Fontaine III y IV, y encuentran que no es factor de riesgo independiente. Lo que sí se reconoce es que los pacientes diabéticos tienen enfermedad renal severa y terminal, y que este factor renal podría estar asociado con muerte postoperatoria temprana en diabéticos (111).

Los cálculos sobre 1,2 millones de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en Estados Unidos, hablan de una coprevalencia con la enfermedad arterial periférica (EAOC) de 24% (112), cercana a la observada en la población con isquemia crítica aquí estudiada (26,67%), mientras que en el ensayo terapéutico PREVENT III (113, 114), con pacientes revascularizados por isquemia crítica, dicha coprevalencia fue de 12%. Aunque en pacientes con estas coprevalencias de enfermedades es incierto el umbral de función renal por debajo del cual aumenta la mortalidad de causa aterosclerótica – 44,8 mL/min para

algunos autores (115) –, es claro que existe una relación inversa entre la tasa de filtración glomerular y la mortalidad, pero en parte modulada por la asociación de hipertensión arterial y diabetes mellitus. No puede certeramente decirse cómo funcionan las interacciones entre estas enfermedades: si el deterioro de la función renal empeora la diabetes y la hipertensión o si, viceversa, la diabetes y la hipertensión empeoran la función renal y así influyen negativamente en la supervivencia. Lo más probable es que ambas vías tengan papel relevante para el pronóstico de estos pacientes (115, 116).

Además de los análisis de coprevalencias mostrados en este estudio para enfermedad crítica Fontaine IV, y analizados como asociaciones coincidentes o no sustanciales, la coprevalencia de diabetes, IRC e hipertensión arterial tampoco fue diferente (razón casos observados/casos esperados de 1,5; $Z = 1,118$; valor $p = 0,2636$). Si se parte del concepto que fundamenta el estudio PREVENT III (113, 114) que a mayor número de comorbilidades mayor carga aterosclerótica en pacientes con enfermedad isquémica crítica de MMII, la conclusión sería que los pacientes del presente estudio, cursaban con baja carga de enfermedad aterosclerótica. Otra explicación, más plausible aunque no demostrable con los datos aquí reunidos, es que no es tan importante el número de comorbilidades presentes en un paciente con isquemia crítica sino, muy posiblemente, la duración, la severidad y el estado de compensación logrado con manejo médico, de las comorbilidades presentes. Puesto que casi la totalidad de los pacientes amputados fueron pacientes con enfermedad Fontaine IV, y se informó lo distintiva de esta entidad clínica en términos de comorbilidades presentes al diagnóstico, además de su efecto sobre la mortalidad tanto en el análisis univariado como multivariable, podría proponerse como condición clínica que aglutina varios de estos determinantes no medidos, medidos precariamente o sesgados.

La mayoría de estudios en pacientes con isquemia crítica de MMII evalúan mortalidad hospitalaria, definida como mortalidad postoperatoria a 30 días, ventana temporal que refleja más las condiciones fisiológicas de los pacientes que el efecto de comorbilidades. Otros estudios valoran mortalidad a seis meses, un año y hasta tres y cinco años, más orientada a calidad de servicio y efecto tardío de comorbilidades. En el presente estudio, la ventana temporal de 90 días posoperatorio como el límite de supervivencia por encima del cual se justifica una intervención quirúrgica mayor, se planteó con base en la futilidad que representa adicionar un trauma mayor, con el stress fisiológico y homeostático consecuentes, a pacientes que de todas maneras van a morir prontamente por la extensión y severidad de su compromiso sistémico.

Por lo anterior, porque no se tienen poblaciones estándar y porque algunos estudios no se limitan solo a enfermedad de MMII sino que contemplan aorta y carótidas, es difícil comparar la tasa de mortalidad en el presente estudio (4 muertes/1000 pacientes-día).

Además de las limitaciones ya mencionadas inherentes a los estudios retrospectivos de revisión de historias clínicas, este estudio cuenta además con limitaciones asociadas al bajo número de desenlaces, con implicaciones sobre el modelo pronóstico propuesto. El modelo viola la regla 10: 1 (desenlaces: covariable), tomada como norma para la inclusión de variables al modelo, y por más “relajamiento” (117) que se aplique a la regla, no alcanza cotas satisfactorias. Del análisis de potencia realizado, se puede inferir que las variables edad, estado de Fontaine e hipertensión arterial están sobreajustando el modelo, dado que el estudio no tenía la potencia suficiente para haberlas incluido. No hay que olvidar que la edad y el estado de Fontaine, fueron forzados en el modelo final. Por otra parte, la baja potencia del estudio puede estar también generando subajuste del modelo y ser esa la razón por la cual, variables que habitualmente son tenidas como de riesgo, tales como la enfermedad cardiovascular y la hiperlipidemia, no se encuentren en el modelo. La alternativa al subajuste sería pensar que las variables no involucradas en el modelo tienen su efecto sobre desenlaces a mayor plazo que evalúen la lenta generalización de la aterosclerosis y que las que sí se incluyeron sean las pertinentes para un curso más acelerado de la aterosclerosis.

Habla regular del modelo, la dispersión tan amplia de los residuales parciales, algunos muy alejados de la línea media, considerados desenlaces de pacientes difícilmente pronosticados por el conjunto de covariables en el modelo ajustado y como tal un ajuste dudoso de los datos al modelo.

Hablan bien del modelo, no obstante, el hecho que confluente no más allá de las 20 iteraciones que por defecto se programaron en el desarrollo del algoritmo de regresión, el cumplimiento del supuesto de riesgos proporcionales de todas las variables incluidas, el coeficiente R^2 de Nagelkerke de 67,92% y la facilidad de documentar únicamente cuatro variables sencillas, “duras” y obligadas en toda evaluación clínica de pacientes con isquemia crítica de MMII.

El propósito de un modelo pronóstico de riesgo de muerte es estratificar con exactitud a los pacientes en categorías de riesgo clínicamente relevantes (118). Se presentan tres grupos o categorías de riesgo para su validación futura

9. Conclusiones

La enfermedad isquémica crítica de MMII no es una entidad nosológica homogénea ni en su perfil clínico ni en su evolución postoperatoria. Es estadísticamente significativo y clínicamente intuitivo que a los pacientes diabéticos con enfermedad isquémica en estados más severos se los ampute con mayor frecuencia que a los no diabéticos con estados III de Fontaine. Hay que distinguir el estado clínico Fontaine IV como una enfermedad distintiva, cuya decisión operatoria en la mayoría de los casos es la amputación de la extremidad, y que conlleva, comparativamente con la isquemia Fontaine III, peor pronóstico a 90 días postoperatorio.

La enfermedad isquémica crítica de causa aterosclerótica dejó de ser patrimonio clínico de los hombres, puesto que aqueja por igual a las mujeres, siendo ellas quienes tienen el peor pronóstico postoperatorio. Su diagnóstico activo, el de factores de riesgo y comorbilidades que la acompañan, posibilitan la toma de decisiones quirúrgicas con base en el pronóstico de muerte a 90 días.

No deben escatimarse esfuerzos operatorios en pacientes viejos y muy viejos afectados de isquemia crítica de MMII, puesto que su supervivencia a 90 días, controladas otras variables de riesgo y comorbilidades, es aún mejor que para pacientes de menor edad.

Hay que pensar la enfermedad isquémica crítica de MMII como una enfermedad que representa la carga aterosclerótica sistémica de los pacientes, a su vez representada parcialmente por el número de comorbilidades asociadas.

En general, la población estudiada con isquemia crítica de MMII cursó con bajo número de factores de riesgo y comorbilidades, constituyéndose en una población específica con supervivencia a 90 días postoperatorio superior al 80%.

Se propone para validación un modelo probabilístico del pronóstico de muerte por todas las causas a 90 días postoperatorio, fundamentado en cuatro variables sencillas, “duras” y obligadas en toda evaluación clínica de pacientes con isquemia crítica de MMII: edad, sexo, estado de Fontaine, antecedentes de tabaquismo y antecedentes de hipertensión arterial sistémica.

10. Aspectos éticos

Esta investigación cumplió con el artículo 4, inciso b, de las disposiciones generales de la resolución N° 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que formula las políticas y normas científico administrativas de obligatorio cumplimiento para la investigación en humanos.

Dado que no existió intervención directa en los sujetos de estudio, la investigación no fue en contra del bienestar físico de los participantes, ni inmediata ni tardía. Como tal se consideró según el Artículo 11 de la resolución ministerial arriba mencionada, una investigación sin riesgo.

De la información recolectada de la revisión de las historias clínicas, se protegió la privacidad de los pacientes, sin identificarlos por motivo alguno, dando así cumplimiento al Artículo 8 de la resolución ministerial ya tratada.

El Comité de Bioética de la Facultad Nacional de Salud Pública – Universidad de Antioquia – dio el aval a este estudio mediante acta 034/09, y lo calificó en la categoría sin riesgo.

El compromiso del investigador principal del presente estudio fue siempre cumplir con las normas de ética científica en lo referente con la búsqueda y tratamiento de los datos para dar cabal cumplimiento a los objetivos trazados, sin incurrir en conductas atentatorias contra la buena práctica científica.

Agradecimientos

A los doctores **Álvaro Jaramillo Drews**, Representante Legal, **Gloria Duque**, Directora Médica y **Juan Camilo Galvis**, Auditor Médico de la Clínica Los Rosales de Pereira por el apoyo decidido e irrestricto.

Al doctor **Víctor Augusto Castrillón**, Cirujano Vascular y coinvestigador del Grupo de Investigación de la Clínica Los Rosales de Pereira, por la confianza brindada al permitirme sin cortapisas el escrutinio de su quehacer quirúrgico, fuente de datos para este estudio.

A los doctores **Melquisedec Gutiérrez**, Cirujano Cardiovascular, **Carlos Mario Sánchez** y **Jaime Antonio Romero**, Médicos Intensivistas y coinvestigadores del Grupo de Investigación de La Clínica Los Rosales de Pereira, por el aliento necesario y compromiso para concluir este trabajo.

A los doctores Mauricio Cárdenas, Cardiólogo, José William León, Gineco-Obstetra, y Harold Medina, Médico Internista, por el acompañamiento en las jornadas mensuales de discusión académica, tertulia social y degustación gastronómica.

Bibliografia

1. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Clev Clin J Med* 2006; 73 Suppl(4): S2 – S7.
2. Bartholomew JR, Olin JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Clev Clin J Med* 2006; 73 Suppl(4): S8 – S14.
3. Gornik HL, Creager MA. Contemporary management of peripheral arterial disease: I. Cardiovascular risk-factor modification. *Clev Clin J Med* 2006; 73 Suppl(4): S30 – S37.
4. Vidakovic R, Schouten O, Kuiper R, *et al.* The prevalence of polyvascular disease in patients referred for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38: 435 – 440.
5. Aboyans V, Criqui MH. The epidemiology of peripheral arterial disease. En: Dieter RS, Dieter Jr. RA, Dieter III RA. *Peripheral arterial disease*. New York: McGraw-Hill; 2009. P. 1 – 25.
6. Das P, Steen LH, Mukherjee D. Coronary artery disease in patients with peripheral arterial disease. En: Dieter RS, Dieter Jr. RA, Dieter III RA. *Peripheral arterial disease*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 185 – 195.
7. Caralis DG. Lower extremity arterial disease co-existing with coronary artery disease. En: Caralis DG, Barkins GL. *Lower extremity arterial disease*. New Jersey: Humana Press; 2005. p. 183 – 221.
8. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, *et al.* Comparison of interventional outcomes according to preoperative indication: a single center analysis on 2,240 limb revascularizations. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 770 – 780.
9. Deneuille M, Perrouillet A. Survival and quality of life after arterial revascularization on major amputation for critical leg ischemia in Guadeloupe. *Ann Vasc Surg* 2006; 20: 753 – 760.
10. Lawson CM, Grandas O. Approach to the patient with critical limb ischemia of the lower extremities: chronic peripheral arterial disease. En: Dieter RS, Dieter Jr. RA, Dieter III RA. *Peripheral arterial disease*. New York: McGraw-Hill; 2009. p. 713 – 735.
11. White JV, Rutherford RB, Ryjewski C. Chronic subcritical limb ischemia: a poorly recognized stage of critical limb ischemia. *Sem Vasc Surg* 2007; 20: 62 – 67.

12. Diehm N, Pattynama PM, *et al.* Clinical endpoints in peripheral endovascular revascularization trials: a case for standardized definitions. *Eur J Endovasc Surg* 2008; 36: 406 – 419.
13. Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006; 295: 547 – 553.
14. Aronow WS. Management of peripheral arterial disease of the lower extremities in elderly patients. *J Gerontol Med Sci.* 2004; 59A: 172 – 177.
15. Belch JJF, Topol EJ, Agnelli G, *et al.* Critical issues in peripheral arterial disease detection and management. A call to action. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 884 – 892.
16. Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, Whiteman M, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1172 – 1181.
17. Leibson CL, Ramson JE, Olson W, Zimmerman BR, O'Fallon WM, Palumbo PJ. peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. *Diabetes Care* 2004; 27: 2843 – 2849.
18. Wassink AMJ, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FLJ for the SMART Study Group. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2008; 29: 213 – 223.
19. Nehler MR, Hiatt WR, Taylor LM. Is revascularization and limb salvage always the best treatment for critical limb ischemia? *J Vasc Surg* 2003; 37: 704 – 707.
20. Sottiurai V, White JV. Extensive revascularization or primary amputation: which patients with critical limb ischemia should not be revascularized? *Sem Vasc Surg* 2007; 20: 68 – 72.
21. Pedrini L. Critical ischaemia of the lower limbs: diagnostic and therapeutic strategies. *Foot Ankle Surg* 2003; 9: 87 – 94.
22. 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 outcome data. *J Vasc Surg* 2006; 48: 1464 – 1471.
23. Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Harmon SA, Langan EM, Youkey JR. Critical Analysis of Clinical Success after Surgical Bypass for Lower-Extremity Ischemic Tissue Loss Using a Standardized Definition Combining Multiple

- Parameters: A New Paradigm of Outcomes Assessment. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 831 – 839.
24. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Cass AL, Trent EA, Langan EM, Youkey JR. Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: An analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Surg* 2006; 44: 747 – 756.
 25. Owens CD, Ho KJ, Conte MS. Risk factors for failure of lower-extremity revascularization procedures: are they different for bypass and percutaneous procedures? *Sem Vasc Surg* 2008; 21: 143 – 153.
 26. Ballard JL, Mills JL. Surgical management of critical limb ischemia. *Tech Vasc Interventional Rad* 2005; 8: 169 – 174.
 27. Karlström L, Bergqvist D. Effects of vascular surgery on amputation rates and mortality. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 273 – 283.
 28. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, an abdominal aortic): a collaborative Report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1 – 192.
 29. Ploeg AJ, Lardenoye J, Peeters M, Breslau PJ. Contemporary series of morbidity and mortality after lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 633 – 637.
 30. Nehler M, Coll JR, Hiatt WR, *et al.* Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations. *J Vasc Surg* 2003; 38: 7 – 14.
 31. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease. Morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006; 114: 688 – 699.
 32. Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: cope of the problem. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 51 – 61.
 33. Duriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257 – 1264.
 34. Mohler ER. Peripheral arterial disease. Identification and implications. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2306 – 2314.

35. Haugen S, Casserly IP, Regensteiner JG, Hiatt WR. Risk assessment in the patient with established peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2007; 12: 343 – 350.
36. Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, Mclafferty RB, Casserly IP, Hiatt WR, Peyton BD. Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: Implications for clinical trial design. *J Vasc Surg* 2008; 47: 995 – 1000.
37. Raghunathan A, Rapp JH, Littooy F, *et al.* Postoperative outcomes for patients undergoing elective revascularization for critical limb ischemia and intermittent claudication: A subanalysis of the Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) trial. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1175 – 1182.
38. Norgram L. Complete Ulcer Healing as a Primary Endpoint in Studies on Critical Limb Ischemia (Hoffman et al). *Eur J Vasc Endovasc J* 2007; 33: 317 – 318.
39. Howard JJ, Soucek J, Collins TC. Ischaemic outcomes assessment survey: a pilot study in patients with peripheral arterial disease. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2003; 3: 424 – 430.
40. Labs KH, Dormandy JA, Jaeger KA, Stuerzebecher CS, Hiatt WR. Trans-atlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral Arterial Occlusive Disease) clinical trial methodology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 253 – 265.
41. Hirsch AT, Gloviczki P, Drooz A, Lovell M, Creager MA. Mandate for creation of a national peripheral arterial disease public awareness program: an opportunity to improve cardiovascular health. *Angiology* 2004; 55: 233 – 242.
42. Beckman JA, Jaff MR, Creager MA. The United States preventive services task force recommendation statement on screening for peripheral arterial disease. More harm than benefit? *Circulation* 2006; 114: 861 – 866.
43. 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 PRVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 456 – 465.
44. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009; 7: 357 – 363.
45. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 367 – 375.

46. van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus A. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 675 – 679.
47. Batstra L, Bos EH, Neeleman. Quantifying psychiatric comorbidity. Lessons from chronic disease epidemiology. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2002; 37: 105 – 111.
48. Clark TG, Altman DG, de Satavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359: 1309 – 1310.
49. Wu YX, Takkenberg JJM, Grunkemeier GL. Measuring follow-up completeness. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1155 – 1157.
50. Nagelkerke NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991; 78: 691 – 692.
51. Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004.
52. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. New York: John Wiley & Sons; 1999.
53. Vittinghoff E, Shiboski SC, Glidden DV, McCulloch CE. Regression methods in biostatistics. Linear, logistic, survival, and repeated measures models. New York: Springer; 2005.
54. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *Br Med J* 2009; 338: 1317 – 1320.
55. Hayden JA, Côté P, Steenstra IA, Bombardier C. Identifying phases of investigation helps planning, appraising, and applying the results of explanatory prognosis studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 552 – 560.
56. Steyerberg EW. Clinical prediction models. A practical approach to development, validation, and updating. New York: Springer; 2009.
57. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *Br Med J* 2009; 1373 – 1377.
58. Rothwell PM. Prognostic models. *Pract Neurol* 2008; 8: 242 – 352.
59. Powell JT, Ribbons T. Peripheral arterial disease in women. En: Wenger NK, Collins P. Women & heart disease. Oxon: Taylor & Francis. 2005; p. 537 – 542.
60. Apacible MAF, Martin K, Froelicher ESS. Other risk interventions: smoking. En: Wenger NK, Collins P. Women & heart disease. Oxon: Taylor & Francis. 2005; p. 65 – 75.

61. Brevetti G, Bucur R, Balbarini A, Melillo E, Novo S, Muratori I, Chiariello M. Women and peripheral arterial disease: same disease, different issues. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 382 – 388.
62. Vouyouka AG, Kent KC. Arterial vascular disease in women. *J Vasc Surg* 2007; 46: 1295 – 1302.
63. Hultgren R, Olofsson P, Wahlberg E. Gender differences in patients treated for critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 295 – 300.
64. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Wahlberg E. Risk-factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 39 – 46.
65. Smith SC. Current and future directions of cardiovascular risk prediction. *Am J Cardiol* 2006; 97: 28A – 32A.
66. Smith SC, Greenland P, Grundy SM. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Executive summary. *Circulation* 200; 101: 111 – 116.
67. Gottsäter A. Managing risk factors for atherosclerosis in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 478 – 483.
68. Collins TC, Beyth RJ. Process of care and outcomes in peripheral arterial disease. *Am J Med Sci* 2003; 325: 125 – 134.
69. Sprung J, Abdelmalak B, Gottlieb A, *et al.* Analysis of risk factors for myocardial infarction and cardiac mortality after major vascular surgery. *Anesthesiology* 2000; 93: 129 – 140.
70. Goessens BMB, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FLJ. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic arterial disease. *J Vasc Surg*; 45: 47 – 54.
71. Barani J, Nilsson JA, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsäter A. Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2005; 42: 75 – 80.
72. Lash TL, Mor V, Wieland D, Ferrucci L, Satariano W, Silliman RA. Methodology, design, and analytic techniques to address measurement of comorbid disease. *J Gerontol* 2007; 62A: 281 – 285.
73. Iezzoni LI. Risk adjustment for measuring health care outcomes. 3rd ed. Chicago: Health Administration Press. 2003.

74. Christmas C, Makary MA, Burton JR. Medical considerations in older surgical patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 746 – 751.
75. Elfström J, Troëng T, Stubberöd A. Adjusting outcome measurements for case-mix in a vascular surgical register – Is it possible and desirable? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 12: 459 – 463.
76. Urbach DR, Bell CM. The effect of patient selection on comorbidity-adjusted operative mortality risk: implications for outcomes studies of surgical procedures. *L Clin Epidemiol* 2002; 381 – 385.
77. Wong MWN. Predictors for mortality after lower-extremity amputations in geriatric patients. *Am J Surg* 2006; 191: 443 – 447.
78. Zdanowski Z, Troeng T, Norgren L. Outcome and influence of age after infrainguinal revascularization in critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 137 – 141.
79. Hnath J, Roddy SP, Darling III RC, Paty PSK, Taggart JB, Mehta M. Comparative results of open lower extremity revascularization in nonagenarians. *J Vasc Surg* 2009; 49: 1459 – 1464.
80. Feringa HHH, Bax JJ, Karagiannis SE, *et al.* Elderly patients undergoing major vascular surgery: risks factors and medication associated with risk reduction. *Arch Gerontol Geriat* 2009; 48: 116 – 120.
81. Kulminski A, Ukraintseva SV, Akushevich I, Arbeev KG, Land K, Yashin AI. Accelerated accumulation of health deficits as a characteristic of aging. *Exp Gerontol* 2007; 42: 963 – 970.
82. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007; 120: 748 – 753.
83. Fried LP, Ferruci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol* 2004; 59: 255 – 263.
84. Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J* 2007; 83: 16 – 20.
85. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, Wolfson C. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – Issues and controversies. *J Gerontol* 2007; 62A: 731 – 737.

86. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, Speechley M. Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr* 48; 2009: 78 – 83.
87. Yashim AI, Akushevich IV, Arbeev KG, Akushevich L, Ukraintseva SV, Kulmonski A. Insights on aging and exceptional longevity from longitudinal data: novel findings from the Framingham Heart Study. *Age* 2006; 28: 363 – 374.
88. Van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JCM. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree. The Rotterdam Study. *Stroke*. 2003; 34: 2374 – 2379.
89. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GAM. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661 – 674.
90. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, Iori I, Mathiu G, Amatrian RC. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 359 – 368.
91. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* TASK II Working Group. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASK II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl): S5 – S67.
92. Lepäntalo M, Mätzke S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 153 – 157.
93. Incalzi RA, Capparella O, Gemma A, *et al.* The interaction between age and comorbidity contributes to predicting the mortality of geriatric patients in the acute-care hospital. *J Intern Med* 1997; 242: 291 – 298.
94. Hall BL, Bilimoria KY, Ko CY. Investigations using clinical data registries: observational studies and risk adjustment. *Surgery* 2009; 145: 602 – 610.
95. Karlamangla A, Tinetti M, Guralnik J, Studenski S, Wetle T, Reuben D. Comorbidity in older adults: nosology of impairment, diseases, and conditions. *J Gerontol* 2007; 62A: 296 – 300.
96. Bailey CMH, Saha S, Mangee TR, Galland RB. A 1 year prospective study of management and outcome of patients presenting with critical lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 131 – 134.
97. The i.c.a.i. Group (gruppo di studio dell'ischemia cronica critica degli arti inferiori). Long-term mortality and its predictors in patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14: 91 – 95.

98. Lawall H, Gorriahn H, Amendt K, Ranft J, Branlage P, Diehm C. Long-term outcomes after medical and interventional therapy of critical limb ischemia. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 616 – 621.
99. Bertelè V, Roncaglioni MC, Pangrazzi J, Terzian E, Tognoni. Clinical outcome and its predictors in 1560 patients with critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 401 – 410.
100. The i.c.a.i. Group (gruppo di studio dell'ischemia cronica critica degli arti inferiori). A prospective epidemiological survey of the natural history of chronic critical leg ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 112 – 120.
101. The Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Critical limb ischaemia: management and outcome. Report of a national survey. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 108 – 113.
102. Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, *et al.* Preoperative clinical factors predict postoperative functional outcome after major limb amputation: an analysis of 553 consecutive patients. *J Vasc Surg* 2005; 42: 227 – 235.
103. Taylor SM, York JW, Cull DL, Kalbaugh CA, Cass AL, Langan EM. Clinical success using patient-orientes outcome measures after lower extremity bypass and endovascular intervention for ischemic tissue loss. *J Vasc Surg* 2009; 50: 534 – 541.
104. Carmona GA, Hoffmeyer P, Herrmann FR, *et al.* Major lower limb amputations in the elderly observed over ten years: the role of diabetes and peripheral arterial disease. *Diabetes Metab* 2005; 31: 449 – 454.
105. Lavery LA, Van Houtun WH, Armstrong DG. Institutionalization following diabetes-related lower extremity amputation. *Am J Med* 1997; 103: 383 – 388.
106. Virkkunen J, Keikkinen M, Lepäntalo M, Metsänoja R, Salenius JP. Diabetes as an independent risk factor for early postoperative complications in critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2004; 40: 761 – 767.
107. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, *et al.* Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 32: 484 – 490.
108. Hamdan AD, Saltzberg SS, Sheahan M, *et al.* Lack of association of diabetes with increased postoperative mortality and cardiac morbidity. Results of 6565 major vascular operations. *Arch Surg* 2002; 137: 417 – 421.

109. Axelrod DA, Upchurch GR, DeMonner S, *et al.* Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diabetes who undergo elective major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2002; 35: 894 – 901.
110. Subramaniam B, Pomposelli F, Talmor D, Park KW. Perioperative and long term morbidity and mortality after above-knee and below-knee amputations in diabetics and nondiabetics. *Anesth Analg* 2005; 100: 1241 – 1247.
111. Joss N, Paterson KR, Deighan CJ, Simpson K, Boulton-Jones JM. Vascular disease and survival in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 137 – 142.
112. Owens C, Ho KJ, Kim S, *et al.* Refinement of survival prediction in patients undergoing lower extremity bypass surgery: stratification by chronic kidney disease classification. *J Vasc Surg* 2007; 45: 944 – 952.
113. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, *et al.* Results of PREVENT III: a multicenter, randomized trial of edifoligide for the prevention of vein graft failure extremity bypass surgery. *J Vasc Surg* 2006; 43: 742 – 751.
114. Conte MS, Bandik DF, Clowes AW, *et al.* Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg* 2005; 42: 456 – 465.
115. Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, *et al.* Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis* 2004; 175: 361 – 367.
116. Rajagopalan S, Dellegrottaglie S, Furniss AL, *et al.* Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease. Observations from the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation* 2006; 114: 1914 – 1922.
117. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol* 2006; 165: 710 – 718.
118. Janes H, Pepe MS, Gu Wen. Assessing the value of risk predictions by using risk stratification tables. *Ann Intern Med* 2008; 149: 751 – 760.

Anexo 1. Formulario de recolección de información.

Pronóstico de la enfermedad arterial aterosclerótica con isquemia crítica de miembros inferiores en relación con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad multiorgánica.

Fecha de recolección de información: dd/mm/aaaa ____/____/____

I. IDENTIFICACIÓN, VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE LABORATORIO:

Número de historia clínica Número del formulario

Edad (años cumplidos): Sexo: Hombre Mujer

Intervención quirúrgica índice: Angioplastia Injerto Venoso Injerto Protésico

Amputación respecto a la rodilla: Por debajo Por encima

Fecha de intervención quirúrgica índice: dd/mm/aaaa ____/____/____

Glicemia (mg/dL): Colesterol (mg/dL): Triglicéridos (mg/dL):

II. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Hipertensión arterial sistémica: Si No Hábito tabáquico: Si No

Medicamentos: Hipolipemiantes: Si No Antihipertensivos: Si No

III. COMORBILIDADES:

Enfermedad cardiovascular: Si No

ICD-10

- I11.0. Cardiopatía hipertensiva sin falla cardíaca
- I11.9. Cardiopatía hipertensiva con falla cardíaca
- I25.5. Cardiomiopatía isquémica
- I25.9. Enfermedad cardíaca isquémica crónica no especificada
- I25.1. Enfermedad cardíaca aterosclerótica
- I20.9. Angina de pecho

- I25.4 Infarto antiguo de miocardio
- I21.9 Infarto agudo de miocardio
- I50.0 Falla cardíaca congestiva
- I50.1 Falla ventricular izquierda
- I50.9 Falla cardíaca no especificada
- I51.7 Cardiomegalia

Enfermedad cerebrovascular: Si No

ICD-10

- I61.9 Hemorragia intracerebral no especificada
- I63.9 Infarto cerebral no especificado
- I64 Accidente cerebrovascular
- I69.8 Secuelas de enfermedad cerebrovascular
- I65.9 Oclusión y estenosis de arteria precerebral

Diabetes mellitus (DM): Si No

ICD-10

- E10 DM insulino-dependiente
- E11 DM no insulino-dependiente
- E14 DM no especificada
- E10.2+ DM con complicaciones renales

Insuficiencia renal crónica: Si No

ICD-10

- N18.0 Enfermedad renal terminal
- N18.9 Falla renal crónica no especificada
- N18.8 Uremia

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Si No

ICD-10

- J42 Bronquitis crónica no especificada
 - J43.9 Enfisema
 - J44.9 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica no especificada
 - J44.0 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infección respiratoria aguda baja
 - J44.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con exacerbación aguda no especificada
-

IV. DESENLACE:

Muerte por todas las causas a los 90 días del evento quirúrgico índice:

Muerte Censura

Tipo de censura: Pérdida de seguimiento Exclusión Administrativa

Fecha de muerte o del último seguimiento. dd/mm/aaaa ____/____/____