

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
MÁSTER UNIVERSITARIO
“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”



TRABAJO FIN DE MÁSTER

*“Resultados tras tratamiento
mediante trombólisis dirigida con catéter
en isquemia arterial aguda de miembros
inferiores: 5 años de experiencia en el
Sector III de Zaragoza”*

MANOELA OLIVEIRA BRITO

Directores:

Gabriel Cristian Inaraja Pérez
Eva María Martín Herrero

Zaragoza, 2020

ÍNDICE

CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	6
- I.1. Isquemia arterial aguda	7
○ I.1.a. Definición	7
○ I.1.b. Epidemiología	7
○ I.1.c. Perfil del paciente	7
○ I.1.d. Etiología	8
○ I.1.e. Diagnóstico	11
○ I.1.f. Clínica y clasificación	13
○ I.1.g. Algoritmo de actuación ante una isquemia arterial aguda de miembros inferiores	15
○ I.1.h. Técnicas de revascularización	16
- I.2. Fibrinólisis dirigida mediante catéter	19
○ I.2.a. Definición:	19
○ I.2.b. Agentes trombolíticos	19
○ I.2.c. Principales estudios que comparan trombolíticos	22
○ I.2.d. Técnica	24
○ I.2.e. Indicaciones	26
○ I.2.f. Contraindicaciones	26
○ I.2.g. Complicaciones	26
○ I.2.h. Técnicas quirúrgicas adyuvantes	28
○ I.2.i. Terapia farmacológica durante el seguimiento	28
CAPÍTULO II.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS	31
- II. 1. Justificación de la elección del tema	32
- II. 2. Objetivos	33
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	34
- III.1. Material	35
○ III.1.a. Pacientes	35
▪ III.1. a.1. Población a estudio	35
▪ III.1.a.2. Criterios de inclusión – exclusión	35
▪ III.1.a.3. Tamaño muestral	35
▪ III.1.a.4. Ámbito geográfico	35
▪ III.1.a.5. Duración del estudio	35
▪ III.1.a.6. Conflictos de interés	36
▪ III.1.a.7. Consideraciones éticas	37
- III. 2. Métodos	37
○ III.2.a. Metodología clínica	37
○ III.2.b. Metodología estadística: variables y codificación	37
▪ III. 2b.1. Variables a estudio y codificación	37
▪ III. 2b.2. Variables y grupos	37
▪ III. 2b.3. Descripción de las variables	49
○ III. 2.c. Metodología estadística: Estudio y test estadístico	49
▪ III.2.c.1.- Estadística descriptiva: síntesis y presentación	50
▪ III.2.c.2.- Estadística analítica: test de contraste de hipótesis	50
▪ III.2.c.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier	51

III.2.c.4.- Comentarios al análisis estadístico	52
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	53
- IV.1. Resultados	54
○ III.1.a. Estadística analítica	54
▪ III.1.a.1. Antecedentes médicos	54
▪ III.1.a.2. Clasificación y característica de la isquemia	55
▪ III.1.a.3. Análisis de la técnica y de las complicaciones de la fibrinólisis mediante catéter	56
▪ III.1.a.4. Seguimiento	60
○ III.1.b. Análisis de la supervivencia	61
▪ III.1.b.1. Supervivencia global	61
▪ III.1.b.2. Supervivencia libre de evento cardiovascular	61
▪ III.1.b.3. Supervivencia libre de accidente cerebrovascular	62
▪ III.1.b.4. Supervivencia libre de amputación ipsilateral	62
▪ III.1.b.5. Tasa de permeabilidad primaria	63
▪ III.1.b.5. Tasa de permeabilidad primaria	63
▪ III.1.b.6. Tasa de permeabilidad primaria asistida	63
▪ III.1.b. 7. Tasa de permeabilidad secundaria	63
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	64
- IV.1. Sobre el material y el método	65
- IV.2. Sobre los resultados	67
○ IV.2. a. Estadística descriptiva	67
▪ IV.2.a.1 Antecedentes médicos	67
▪ IV.2.a.2. Clasificación y característica de la isquemia	68
▪ IV.2.a. 3. Análisis de la técnica y de las complicaciones de la fibrinólisis mediante catéter	70
▪ IV.2.a.4. Seguimiento	72
○ IV.2.b. Análisis de la supervivencia	74
▪ IV. 2.b.1. Supervivencia global	74
▪ IV.2.b.2. Supervivencia libre de evento cardiovascular	74
▪ IV.2.b.3. Supervivencia libre de accidente cerebrovascular	74
▪ IV.2.b.4. Supervivencia libre de amputación ipsilateral	75
▪ IV.2.b.5. Tasa de permeabilidad	75
IV. 3. Limitaciones y comentarios finales	76
CAPÍTULO VI.- RESUMEN	77
CAPÍTULO VII.- CONCLUSIONES	80
CAPÍTULO VII.- ANEXO I	82
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	83

ABREVIATURAS

APSAC	COMPLEJO ACTIVADOR DE SK – PLASMINÓGENO O ANISTREPLASA
AAS	ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
AFC	ARTERIA FEMORAL COMÚN
CEICA	COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN
DE	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Fr	FRENCH
n-PA	LANOTEPLASA
r- PA	RETEPLASA
RSCU- PA	SASRUPLASA
rt-PA	ALTEPLASA
SK	ESTREPTOQUINASA
t- PA	ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO
TBK-TPA	TENECTEPLASA
TTPA	TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA
UK	UROQUINASA
UK- pro	PROUROQUINASA

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Isquemia arterial aguda de miembros inferiores

1.1.a. Definición:

La isquemia arterial aguda de extremidades inferiores se define como la privación más o menos súbita de flujo arterial, siendo capaz de amenazar la extremidad en pocas horas ⁽¹⁾. Se trata de una entidad con una duración igual o inferior a 14 días ⁽²⁾.

Dicha isquemia produce la acumulación de toxinas en el lecho del tejido, fomentando la salida de proteínas al espacio extravascular y el edema. La presión hidrodinámica se eleva, dificultando el flujo arterial ⁽³⁾.

1.1.b. Epidemiología

La isquemia arterial aguda tiene una prevalencia menor de 0,1% en la población general y del 5% a 10% en la población con alteraciones cardiovasculares (diabetes, infarto agudo de miocardio, ...) ^(4,5).

Con respecto a la incidencia en Europa en los datos de enero de 2020 se mantienen en 1,6 por cada 10.000 habitantes/ año, siendo similar a estos valores en la mayoría de los países europeos. Como por ejemplo Suecia y Reino Unido (1,5 por cada 10.000 habitantes/año). Dichas cifras aumentan con la edad, siendo en los mayores de 80 años 20 veces más frecuente. Este hecho también afecta a la etiología, ya que en 1980 la embolia era la causa más frecuente de isquemia arterial aguda (60%) ⁽⁶⁾, mientras que actualmente ha perdido terreno, a favor de la trombosis que constituye un 60-80%, posiblemente por: incremento progresivo de más del 15% anual en el uso de tratamientos anticoagulantes (profilaxis tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular) y el aumento de ateromatosis arterial por el envejecimiento de la población ⁽⁷⁾.

Según una revisión reciente en Reino Unido hay un aumento de los ingresos por isquemia arterial aguda. En España conforma > 1% de los ingresos ⁽⁸⁾.

Es una de las enfermedades críticas más desafiantes para los cirujanos vasculares ⁽⁹⁾. Incluso con un tratamiento agresivo, la tasa de amputación al cabo de un año sigue siendo tan alta como 20%- 30% (en series anteriores del 10% al 70%⁽¹⁰⁾) y la mortalidad al año es del 15% ^(5,10,11). Según los últimos datos publicados, se objetivó en un 0,25% de las autopsias en España.

1.1.c. Perfil del paciente

La media de edad fue de 73 años (desviación estándar (DE) +/- 8 años) en países europeos como Suecia o Finlandia ^(12,13,14) y en asiáticos como China ⁽¹⁵⁾. Revisiones enfocadas en sectores como la arteria femoral superficial tuvieron una media de edad de aproximadamente 66 años (Arsicot et al) ^(16,17,18,19) y series publicadas en el 2006 en Bangkok, de 55 años ⁽²⁰⁾.

Los antecedentes más prevalentes (Tabla 1) en Europa y Estados Unidos fueron el tabaquismo y la hipertensión (en algunas series se registró hasta en el 80% de los pacientes respectivamente) ⁽²¹⁾, mientras que en los orientales fueron la insuficiencia cardíaca y el tabaquismo (50%). El resto de las etiologías mantuvieron cifras similares tanto en orientales como en occidentales, más de un tercio presentaron fibrilación auricular y 20% trastornos

como diabetes, dislipemia, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar o enfermedad coronaria. Las entidades menos prevalentes fueron la enfermedad cerebrovascular ^(12, 15, 18, 21).

Los pacientes diabéticos suponen aproximadamente un 20% de las isquemias arteriales agudas. Estos pacientes tienen 5 veces más riesgo de padecer isquemia arterial crítica de miembros inferiores. Dicho concepto suele cumplir dos criterios: dolor de reposo persistente y/o úlceras o gangrena en el pie o los dedos de más de dos semanas de evolución, asociado a una presión sistólica en el tobillo inferior a 50 mmHg. Suele afectar a mujeres jóvenes con calcificación extensa arterial y oclusiones largas ⁽²²⁾.

Factores de riesgo de primer orden	Factores de riesgo secundarios
<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Dislipemia • Diabetes • Hipertensión • Edad mayor a 50 años • Sexo masculino • Obesidad (Síndrome X o hiperinsulinismo) • Estado postmenopáusico • Diálisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperuricemia • Niveles elevados de hierro • Niveles elevados de fibrinógeno • Hipotiroidismo • Homocisteinemia o bajos niveles de vitamina B12 • Enfermedad de Von Willebrand • Aumento de la proteína C activada • Hiperfibrinogenemia

Tabla 1: Principales factores de riesgo presentes en la isquemia arterial aguda.

I.1.d. Etiología

Se pueden clasificar en las siguientes etiologías ⁽³⁾:

Oclusión de la arteria nativa:

Trombosis en el lugar de una lesión estenótica aterosclerótica
 Embolia en bifurcación arterial
 Trombosis arterial, por estados de hipercoagulabilidad
 Traumatismos arteriales
 Enfermedades inflamatorias arteriales (Aortitis de Takayasu)
 Trombosis de un aneurisma (Aneurisma poplíteo)
 Etiologías raras (síndrome del atrapamiento poplíteo, enfermedad quística adventicial de la arteria poplíteo, embolia paradójica, neoplasias, bajo gasto cardíaco, síndrome compartimental)

Oclusión del injerto de derivación

Conducto protésico (hiperplasia de la íntima en anastomosis – más frecuente en región distal y oclusión sin lesión demostrable)
 Conducto autólogo (valva retenida en un injerto in situ y estenosis en lugar de una lesión venos previa)

A pesar de las múltiples etiologías descritas, las principales entidades son: la embolia y la trombosis, constituyendo según la Base de datos clínicos de Japón (2012), el 50% de las isquemias arteriales agudas.

Embolia: (Figura 1)

Es cinco veces más frecuente en la extremidad inferior que en la superior. Este hecho se podría atribuir, a que el émbolo viajaría a través de la corriente sanguínea a favor de flujo, viajando por la red arterial hasta impactarse en una bifurcación arterial o en un lugar de estenosis previa, con mayor probabilidad en la extremidad inferior que en la superior.

Su localización más común es la arteria femoral común ⁽²³⁾ donde se encuentra entre un 35% - 50% de los casos y en segundo lugar en la arteria poplítea. En conjunto la frecuencia de afectación de estas dos arterias supera más del doble de la aorta y las ilíacas (Figura 2).

Las embolias pueden producirse en el contexto de una fibrilación auricular o de un infarto agudo de miocardio, cuando fragmentos de un trombo de la pared auricular o ventricular se desprenden (otras causas incluyen: enfermedades valvulares, trombosis de la pared ventricular izquierda, tumores cardíacos o embolia paradójica).

Actualmente, en más del 90% de los casos la embolia procede del corazón ⁽²⁴⁾ y suele alojarse en una bifurcación arterial. En 1980, su causa más frecuente era la cardiopatía reumática, que englobaba el 60% de las isquemias arteriales agudas ⁽²⁵⁾.

Puede resultar difícil distinguir la embolia de la trombosis, pero la primera debe sospecharse en pacientes con: comienzo agudo (el enfermo puede señalar con exactitud el momento en el que se produjo el episodio), antecedentes de embolismo (arritmia cardíaca) y ausencia de antecedentes de claudicación.



Figura 1: Isquemia arterial aguda, a causa de embolia arterial en arteria femoral superficial en porción distal.

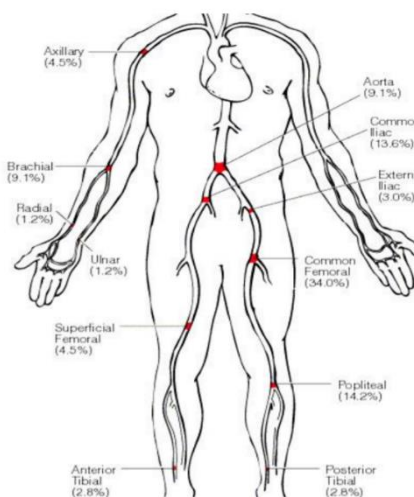


Figura 2: Árbol arterial, según la afectación por émbolos en la isquemia arterial aguda.

En la embolia de la arteria femoral común puede conservarse un pulso femoral fácil de palpar, siendo característico el signo “martillo de agua”, hasta el momento en que la

ausencia de flujo en la arteria ilíaca externa hace que este vaso se trombose y desaparezca el pulso femoral. Por el contrario, los pacientes con embolia poplítea suelen presentar un pulso poplíteo palpable, pero con ausencia de pulsos distales (pedio o tibial posterior).

Trombosis:

Son un grupo mucho más variado. Suponiendo hasta un 85% de las isquemias arteriales agudas ^(2, 26). Con el uso creciente de injertos de derivación arteriales periféricos para tratar la isquemia crónica, y teniendo en cuenta que la permeabilidad de cualquier injerto es limitada, no resulta sorprendente que la oclusión aguda sea una de las causas más comunes. ⁽²⁷⁾. Zuckerman et al encuentran que hasta un 47% de las prótesis se ocluyen al cabo de 1 año ⁽¹⁶⁾. Según un informe reciente de Inglaterra, 24% son por trombosis en arteria nativa aterosclerótica y 10% por trombosis de conducto protésico o autólogo ⁽²⁸⁾. En otras series, como Soares et al, las trombosis por conducto protésico fueron de un 30% frente a un 2% por conducto autólogo ⁽²⁹⁾.

Los síntomas pueden ser menos floridos que los de la oclusión embólica y dependen de la circulación colateral y su localización, siendo esenciales para determinar la gravedad (Figura 3).



Figura 3: Arteriografía con trombosis de arteria femoral superficial, los círculos rojos representan la circulación colateral previa a la trombosis aguda de dicha arteria.

Aneurisma poplíteo (Figura 4):

La presencia de un aneurisma poplíteo puede confirmarse si el diámetro arterial supera 1,5 centímetros, aunque a menudo se utiliza un umbral anatómico de 2 centímetros.

Aproximadamente el 55% de los aneurismas poplíteos se presentan como isquemias arteriales agudas y constituyen un 7,6% de las mismas. Tras un seguimiento de 10 años, el 50% de los pacientes sometidos a una reparación de la arteria poplíteo desarrolló un aneurisma en la extremidad contralateral. El aneurisma poplíteo sin revascularización tiene una mortalidad del 43% ^(30, 31, 32).

Suelen tener pulsos poplíteos fáciles de palpar y muy amplios, junto con isquemia pronunciada de la pantorrilla y del pie. Causan episodios embólicos sucesivos que van ocluyendo los vasos distales uno a uno.

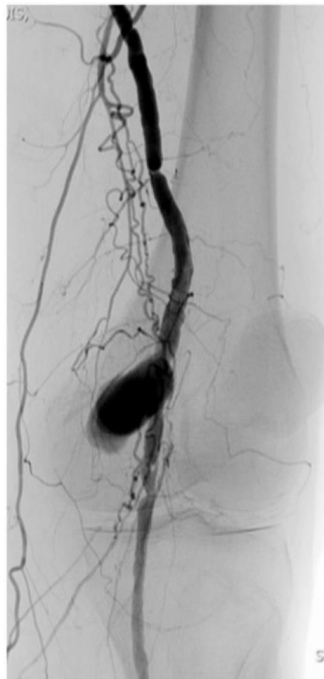


Figura 4: Arteriografía con aneurisma en arteria poplítea.

1.1.e. Diagnóstico

El diagnóstico de la isquemia arterial aguda es fundamentalmente clínico (Weiss et al (2017)), con un nivel de evidencia Ic ⁽³³⁾.

Anamnesis: debe incluir una descripción de la duración, localización, intensidad y forma de comienzo del dolor y sus modificaciones a lo largo del tiempo. Los antecedentes deben establecer si el paciente ha tenido o no episodios de claudicación intermitente previa, si le han efectuado derivaciones u otras intervenciones vasculares en las piernas o si hay datos sugestivos de focos embolígenos tales como arritmias cardíacas o aneurismas aórticos. También hay que tener en cuenta los factores de riesgo generales de aterosclerosis (tabaquismo, hipertensión, diabetes, hiperlipidemia, antecedentes familiares de episodios cardíacos o vasculares), importantes sobre todo a la hora de predecir la mortalidad quirúrgica.

Exploración física: Se debe realizar una exploración exhaustiva, centrándonos fundamentalmente en los pulsos del paciente, que nos ayudarán a definir la región arterial afecta. Se explorará el pulso femoral, poplíteo, pedio y tibial posterior. La ausencia de pulso femoral significa que la enfermedad se sitúa por encima del ligamento inguinal, en el segmento ilíaco o de la propia aorta. Así, probablemente si un paciente presenta un pulso femoral palpable, pero con ausencia de pulso poplíteo es posible que sufra una oclusión en la arteria femoral superficial. (Tabla 2).

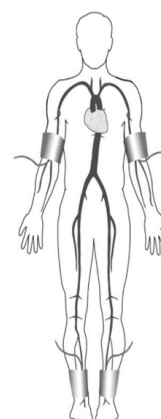
Femoral	Pulso palpable		Localización de la obstrucción
	Poplíteo	Pedio	
-	-	-	Aorto – ilíaco
+	-	-	Femoral
+	++	-	Poplíteo distal (aneurisma poplíteo) o tibial
+	+	-	Poplíteo distal o tibial

Tabla 2: Relación entre pulso arterial y la localización de la obstrucción.

Pruebas complementarias:

- **Índice Tobillo/Brazo** ^(3,34): el uso del Doppler nos proporciona una valoración objetiva y cuantitativa de la magnitud de la insuficiencia arterial mediante el cálculo del índice tobillo/brazo (Tabla 3, Figura 5). Los pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal pueden tener calcificaciones en las arterias de la zona distal de las piernas, lo que impide su compresión y puede dar lugar a falsos positivos.

Características de los índices tobillo- braquial en los pacientes con isquemia de extremidades inferiores	
Categoría clínica	Índice tobillo / braquial
Normal	> 0,97 (generalmente 1,1)
Claudicación	0,8-0,4
Dolor en reposo	0,4-0,2
Gangrena ulcerosa	0,4-0,1
Isquemia aguda	< 0,1



Índice tobillo/Brazo:

Cociente entre la presión arterial máxima en arteria pedia o tibial posterior entre la tensión arterial sistólica del brazo correspondiente.

Tabla 3: Izquierda: Relación entre el índice tobillo/brazo y grado de isquemia arterial.

Figura 5: Derecha: Cómo calcular el índice tobillo/Brazo

- **Presiones segmentarias:** ayudan a definir el plano de afectación, una caída de al menos 30 mmHg de la presión entre dos segmentos, indica oclusión arterial entre ellos. Por lo que, si un paciente presenta esta diferencia al medir la presión del muslo con respecto a la presión por encima de la rodilla, tendrá una posible oclusión en la arteria femoral superficial ⁽³⁵⁾.

Pruebas de imagen (Tabla 4):

- **Ecografía Doppler:** Dicha técnica resulta útil para valorar la permeabilidad de un segmento aislado, pero la de la totalidad del árbol arterial de la extremidad inferior sigue siendo poco precisa con este método. Tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 96%. Probablemente si la arteria se dilata por encima de la oclusión 0,5 mm el diagnóstico estaría a favor de una embolia, mientras que si la arteria se reduce por encima de la oclusión 0,5 mm a favor de trombosis ⁽⁴⁰⁾.
- **Arteriografía con contraste** ^(36,37): es una prueba de referencia, ya que nos permite el diagnóstico y el tratamiento. Sin embargo, es un método invasivo, y su uso debe limitarse a los pacientes en los que se plantea una intervención quirúrgica o percutánea. En los enfermos con función renal límite pueden desarrollar nefrotoxicidad asociada al medio de contraste, por lo que, como alternativas se utiliza contraste con gadolinio o anhídrido carbónico.
- **Angiografía con tomografía computarizada:** es la prueba de imagen más recomendada con un nivel de evidencia Ib (Jens et al (2013), Jakubiak et al (2009)) ^(38,39). Delimita la anatomía y proporciona datos para establecer la magnitud y la gravedad de la isquemia. No es invasiva y permite un mejor análisis de los troncos distales. Tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%. Está indicada para pacientes con un filtrado glomerular > 30 ml/minuto/1,73 m².
- **Angiografía con resonancia:** resulta muy eficaz para demostrar la permeabilidad de arterias tibiales no detectadas con una arteriografía convencional y para identificar los posibles vasos susceptibles de intervención. Está indicada en pacientes con insuficiencia renal crónica para limitar el uso de contraste. Tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 94%. No existen estudios en el momento actual que valoren el proceso agudo.

Prueba de imagen	Disponibilidad	Precisión	Invasivo	Tratamiento	Evaluación de troncos distales
Ecografía Doppler	+	++	-	-	+
TAC	++	+++	-	-	+++
Resonancia	+	++	-	-	++
Arteriografía	++	+++	+	+	+

Tabla 4: Comparación entre las diferentes pruebas diagnósticas disponibles para la isquemia arterial aguda.

1.1.f. Clínica y clasificación

La clínica suele iniciarse con entumecimiento y dolor en la extremidad que, en los casos graves, progresa a la pérdida motora y la rigidez muscular.

Como regla mnemotécnica para recordar la presentación de un paciente con isquemia aguda se utilizan las “5P”: parestesia, palidez, padecimiento (dolor), ausencia de pulsos y

parálisis. En algunos casos, se puede añadir una sexta P de poiquiloterma, que significa que la temperatura de la extremidad es igual al ambiente (enfriamiento).

Para clasificar la magnitud de la isquemia aguda, la Society of Vascular Surgery, estableció un comité al respecto, que publicó lo que ahora se conocen como criterios de Rutherford. La utilizada actualmente, es la misma del año 1997 descrita por Rutherford et al ⁽³⁾, con la única diferencia en que en la de 1997, el grado IIa establece que nunca hay presencia de flujo arterial (Tabla 5). Se divide en tres categorías (Figura 6)

- I: la extremidad es viable.
- II: la extremidad está amenazada y requiere una revascularización para su salvación (a: la amenaza no es inmediata y b: la amenaza es inmediata)
- III: la extremidad tiene una isquemia irreversible y ya no es posible salvarla.

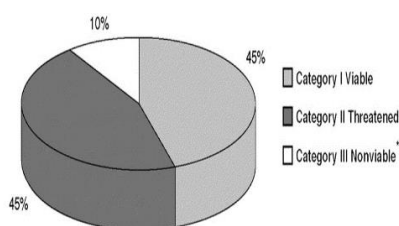


Figura 6: Diagrama de sectores: porcentaje de isquemia arterial aguda según la clasificación de Rutherford.

Categoría	Descripción/pronóstico	Pérdida sensitiva	Debilidad muscular	Señal Doppler arterial	Señal Doppler venosa
I: Viable	Sin amenaza inmediata	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
II: Amenazada					
a. Marginal	Salvable si se trata rápidamente	Mínima (dedos) o ninguna	Ninguna	A menudo inaudible	Audible
b. Inmediata	Salvable con revascularización inmediata	Más que los dedos, asociada a dolor en reposo.	Leve, moderada	Generalmente inaudible	Audible
III. Irreversible	Pérdida de tejido importante o lesión nerviosa permanente inevitables	Profunda, anestésica	Profunda, parálisis (rigidez)	Inaudible	Inaudible

Tabla 5: Clasificación de Rutherford de la isquemia arterial aguda

I.1.g. Algoritmo de actuación ante una isquemia arterial aguda de miembros inferiores

Según la última guía publicada en enero de 2020 de la European Society for Vascular Surgery (ESVS) para el manejo de la isquemia arterial aguda, este sería el protocolo de actuación (Figura 7) ⁽⁴⁰⁾.

Medidas de soporte:

Tras el diagnóstico por un cirujano vascular, se pautará analgesia, oxigenoterapia y fluidoterapia (Aboyans et al (2018), Gerhard Herman et al (2017), Alonso Coello et al (2012) ^(41, 42, 43), con un nivel de evidencia IC), posición anti- Trendelenburg, heparina no fraccionada 5000 UI o 70/100 UI/Kg (añadir heparinización intravenosa + Warfarina hasta que la anticoagulación haya sido efectiva) e Iloprost (prostaglandinas) intravenoso (intraoperatorio y 1 semana de tratamiento i.v.) con un nivel de evidencia IIb.

La finalidad de la anticoagulación es: evitar la propagación del trombo y en el caso de que sea de origen embólico evitar la repetición de la embolia.

Las prostaglandinas intravenosas sólo demostraron el descenso de la mortalidad, amputaciones y de los eventos cardiovasculares en mayores de 70 años cuando se administraron de manera intraoperatoria. En otros estudios sólo se establece la mejora en varones ^(7,44,45).

Posteriormente, se realizará la prueba de imagen que se considere más adecuada, según la técnica terapéutica a realizar.

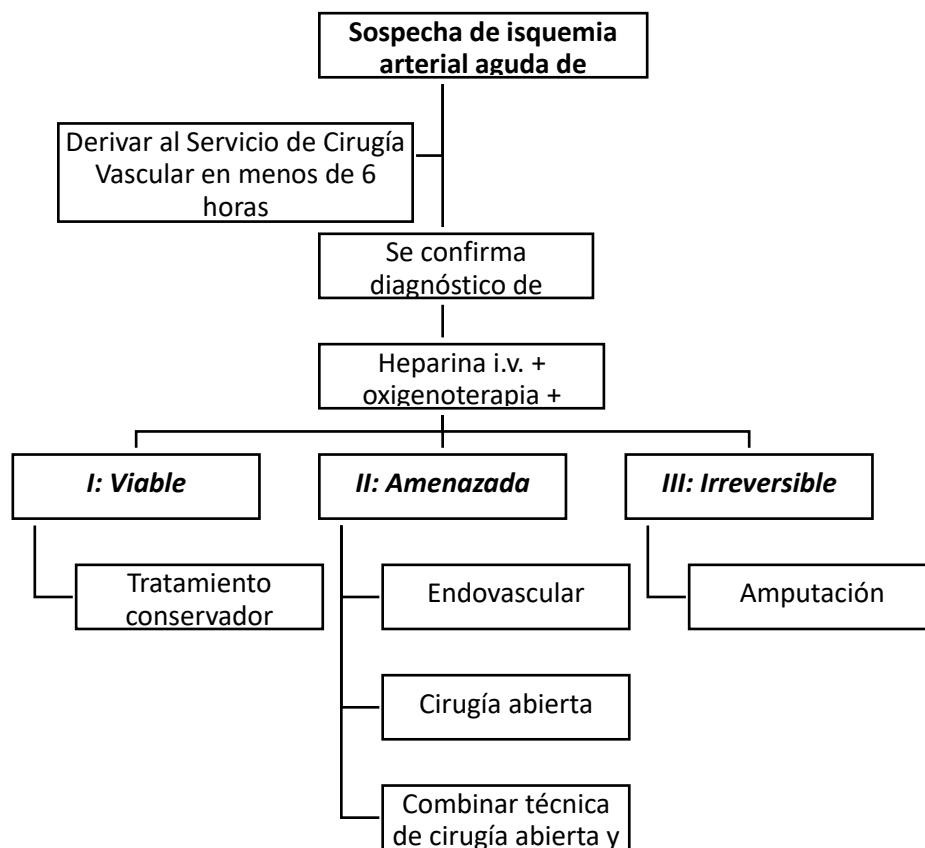


Figura 7: Diagrama de flujo de actuación ante isquemia arterial aguda de miembros inferiores ⁽⁴¹⁾

I.1.h. Técnicas de revascularización:

En la isquemia arterial aguda de miembros inferiores suele ser necesaria la revascularización para salvar la extremidad. Se requiere un conocimiento completo de la anatomía de la oclusión arterial y de las opciones tanto de cirugía abierta, como de técnicas endovasculares, para restablecer la perfusión.

Los estudios angiográficos (tanto previos como posteriores al tratamiento) se deben realizar en todos los pacientes, siempre y cuando, no retrase la decisión terapéutica ^(33, 46, 47). En todos los casos es aconsejable la realización de arteriografía después del tratamiento, pero en ciertas situaciones podemos obviarlo, con la finalidad de disminuir el riesgo o cuando no haya un beneficio claro para el paciente. Por ejemplo:

- En el caso de arteriografía diagnóstica: embolia en arteria femoral común. Se procederá a realizar el tratamiento de revascularización y posteriormente se realizará un control angiográfico intraoperatorio de finalización para descartar la presencia de material tromboembólico residual ⁽⁴⁸⁾.
- En el caso de arteriografía intraoperatoria post- revascularización: pacientes que recuperan pulso pedio y tienen antecedentes de insuficiencia renal crónica.

Entre las diferentes opciones terapéuticas según la clasificación de Rutherford destaca:

- Clase I: la primera opción es la anticoagulación. Más tarde, cuando el paciente haya sido tratado de las demás enfermedades coincidentes, podrá procederse a la valoración mediante una prueba de imagen como la angiografía.
 - Clase II: necesitan algún tipo de intervención urgente para evitar el progreso hacia una isquemia irreversible y la pérdida de la extremidad. Por lo tanto, se debe realizar un estudio de imagen adecuado para objetivar la afectación. La decisión sobre el modo de revascularización dependerá de varios factores como la duración de la isquemia, comorbilidades del paciente, la experiencia y los recursos disponibles.
 - Clase III: las lesiones suelen ser irreversibles, pudiendo estar indicada en la mayoría de los casos, la amputación de entrada. En ciertas situaciones la revascularización puede facilitar la curación de la amputación, aunque nunca se debe retrasar la amputación por este motivo.
- Cirugía abierta ⁽⁴⁹⁾:

Los procedimientos quirúrgicos incluyen la trombectomía con un catéter con balón (Fogarty) y la cirugía de Bypass. Con frecuencia, requiere la asociación de otras técnicas, como la endarterectomía, angioplastia o la trombólisis intraoperatoria.

Los primeros en describir las tasas de mortalidad de dicha técnica fueron Blaisdell et al, en la década de los sesenta y setenta, presentando un 30% de mortalidad en una revisión de más de 3000 pacientes. Aunque desde dicha revisión los resultados han mejorado ⁽⁵⁰⁾, la tasa de mortalidad y de amputación a los 30 días sigue siendo elevada (aproximadamente de 20%) ⁽⁵¹⁾ tanto en la tromboembolotomía como en el bypass.

La explicación a la presencia de una mortalidad relativamente alta parece estar relacionada con la aparición de complicaciones cardiopulmonares (infarto de miocardio, arritmias cardíacas y neumonía) asociado a otras enfermedades y a que dado a la gravedad la

patología y su carácter urgente, el paciente no ha sido bien preparado para la intervención. Además, las complicaciones de la herida y el retraso en la cicatrización suelen ser comunes.

- Endovascular

El objetivo del tratamiento endovascular mediante catéteres es el uso de fármacos, dispositivos mecánicos o ambos. Entre ellos se encuentran la trombólisis percutánea dirigida mediante catéter y la trombectomía mecánica percutánea (trombectomía reolítica/aspiración, trombólisis por microfragmentación y trombólisis acelerada por ultrasonidos). Con frecuencia pueden necesitar otras técnicas asociadas como angioplastia o endoprótesis vascular (stent).

Los principales estudios sobre dichas técnicas no permiten demostrar que la evolución sea mejor mediante tratamiento endovascular que mediante cirugía abierta (Tabla 6) ⁽³⁾. No queda claro las diferencias significativas en la supervivencia o en la amputación, excepto en el caso de la isquemia arterial aguda grado II, donde se objetiva más éxito técnico, menos amputación al cabo de 30 días y menos mortalidad que en cirugía abierta. Como observaciones coincidentes entre el estudio STILE y TOPAS se objetiva que el tratamiento de los injertos de derivación obstruidos tiene mejor resultado que el tratamiento de arterias nativas y que los pacientes tratados con trombolíticos precisan menos intervenciones quirúrgicas abiertas.

Estudio	Trombólisis (%)		Cirugía (%)	
	Amputación	Muerte	Amputación	Muerte
Rochester	18	16	18	42
STILE	12	6.5	11	8.3
TOPAS II	15	20	13.1	17

Tabla 6: Comparación entre los principales estudios sobre trombólisis mediante catéter y revascularización quirúrgica abierta

Una de las principales complicaciones es la hemorragia, que ocurre en un 6 a 9% de los pacientes y la hemorragia intracraneal (en menos del 3%) ⁽⁵²⁾. Los factores asociados con un mayor riesgo de sangrado incluyen la intensidad y duración del tratamiento, la presencia de hipertensión no controlada, la edad mayor de 80 años y un recuento bajo de plaquetas ⁽⁵³⁾.

Pese a ser una técnica eficaz, el 25% de los pacientes requieren un procedimiento abierto, esto sugiere que no existe un tratamiento óptimo para la isquemia arterial aguda, sino que, se debe adecuar a la clínica y a la preferencia de cada paciente.

- Tratamiento según la etiología:

Embolia

La técnica más indicada en el caso de embolias agudas o subagudas en bifurcación ilíaca, femoral o poplítea es la embolectomía mediante catéter con balón (Fogarty).

En el caso de que la embolia afecte a troncos distales, vasos poco accesibles con el Fogarty, se optaría por técnicas endovasculares como la fibrinólisis.

Aunque es más frecuente la estenosis previa en pacientes con trombosis, si se objetiva en la arteriografía después del tratamiento (tanto en la embolia como en la trombosis), estaría recomendada la realización de angioplastia con balón valorando si es necesaria la colocación de un stent (con un nivel de evidencia IIa ^(53, 54, 55, 56)).

Trombosis:

- Arteria nativa: estaría indicada la trombectomía con Fogarty o fibrinólisis. Se recomienda en pacientes con isquemia arterial aguda IIb la primera y en Ia la segunda (siendo aconsejable que sea de menos de 14 días de evolución). En el caso de que se encuentre afectado el sector infrapoplíteo, estaría indicada la fibrinólisis, al ser más accesible a vasos más distales.
- Bypass con prótesis: como primera opción si la trombosis es sintomática, se recomienda cirugía abierta, mediante reparación del bypass con vena, mientras que, en ausencia de clínica no se aconseja tratamiento (con un nivel de evidencia Ic ^(57, 58, 59, 60, 61, 62,63)). En caso de que se vuelva a producir una trombosis, hecho que se puede producir en hasta un 67% de los casos, estaría recomendada la realización de trombectomía con Fogarty o técnicas endovasculares mediante catéter de fibrinólisis (siendo un 20% y un 40% respectivamente).
- Bypass con vena safena: en este caso estaría recomendada la realización de técnicas endovasculares como la fibrinólisis, en caso de bypass funcional hace más de un año.

Aneurisma poplíteo:

Con frecuencia la oclusión tromboembólica ocurre de forma difusa en las arterias distales (arteria tibial posterior, tibial anterior o pedia) y puede requerir trombólisis intraarterial o trombectomía para restaurar el flujo distal, previa a la exclusión del aneurisma y del bypass quirúrgico.

Es importante destacar, que se pueden realizar muchas técnicas, y la elección debe ser siempre individualizada valorando el riesgo - beneficio para cada paciente. Por ejemplo, en pacientes donde la complicación de la herida quirúrgica suponga un riesgo adicional estaría recomendada la realización de técnicas endovasculares, ya que son procedimientos menos invasivos ⁽⁶⁴⁾.

1.2. Trombólisis dirigida mediante catéter:

1.2.a. Definición:

Consiste en la aplicación directa de agentes trombolíticos sobre el trombo mediante un catéter, ayudado por radioscopia. Su principal objetivo consiste en alcanzar el trombo mediante un catéter, y así poder aplicar directamente el agente trombolítico, asociado o no a perfusión continua de heparina no fraccionada.

El tratamiento trombolítico también se puede administrar directamente en zona trombosada de la arteria con el fin de resolver el trombo y restablecer así el flujo sanguíneo. Suele ser un complemento de otras técnicas quirúrgicas o utilizarse como único recurso en aquellos casos en los que está contraindicada la intervención o en vasos no accesibles quirúrgicamente.

1.2.b. Agentes trombolíticos

El principal objetivo de los agentes fibrinolíticos es la lisis del trombo, permitiendo la reperusión de los tejidos isquémicos y la corrección de las alteraciones hemodinámicas inducidas por la trombosis.

La importancia del sistema fibrinolítico radica en que las alteraciones que condicionan un defecto de actividad fibrinolítica pueden predisponer a la trombosis, mientras que un exceso de su activación favorecería la aparición de hemorragia.

Mecanismo de actuación:

El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática que consta de activadores e inhibidores que regulan la conversión del plasminógeno a plasmina (Tabla 7). La plasmina libre en la superficie del trombo lleva a la lisis de la fibrina (Figura 8).

Componentes del sistema fibrinolítico	
Plasminógeno	Proenzima
Plasmina	Enzima activa
Activador tisular del plasminógeno	Enzima que convierte el plasminógeno en plasmina
Estreptoquinasa	Proteína estreptocócica que activa indirectamente la fibrinólisis
Prouroquinasa	Precursor de la uroquinasa
Uroquinasa	Activador del plasminógeno aislado en orina y células de riñón
Factor XII, precalicreina y quininógeno	Proteínas plasmáticas
PAI	Inhibidores de los activadores del plasminógeno
Glicoproteína rica en histidina	Inhibidor competitivo del plasminógeno
Antiplasminas	Inhibidores de la plasmina
a 2-antiplasmina	Inhibidor específico de la plasmina

Tabla 7: Componentes del sistema fibrinolítico

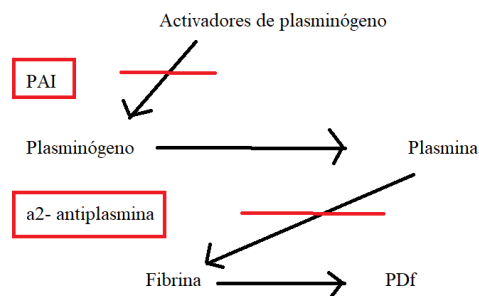


Figura 8: Sistema fibrinolítico

Sistema fibrinolítico

- **Plasminógeno:** El plasminógeno se sintetiza en el hígado y tiene una vida media de 2,2, días. La posición amino – terminal formada por lisina posee mayor afinidad por la fibrina y activa de manera más fácil los activadores fibrinolíticos. También media la interacción entre el plasminógeno y la alfa2 – antiplasmina ^(66,67).
- **Activadores del plasminógeno:** La activación del plasminógeno a plasmina tiene lugar por escisión del enlace Arg561-Val562 en la molécula del Glu-plasminógeno por acción de los diferentes activadores.
- **Activación intrínseca del plasminógeno:** Se produce fundamentalmente por el factor XII, la precalicreína y el quinínogeno de alto peso molecular (HMW-K) que pueden inducir la activación del plasminógeno (Figura 9).

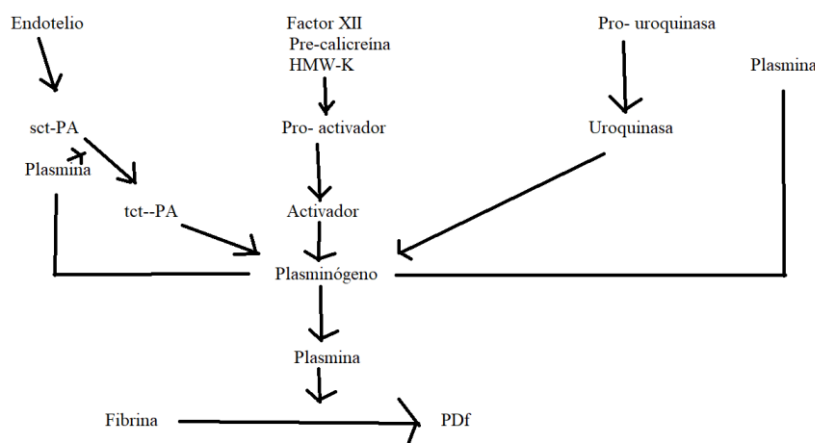


Figura 9: Activación intrínseca del plasminógeno.

Activador tisular del plasminógeno (t-PA):

El t-PA en su forma nativa es una proteasa serínica y contiene los aminoácidos serina, histidina y ácido aspártico, de forma semejante a otras proteasas como trombina, plasmina y elastasa.

Es sintetizado por las células endoteliales, su secreción se encuentra modulada por una hormona peptídica central, aunque no está demostrado. Su vía de eliminación es el hígado y posee una vida media de 5 minutos ⁽⁶⁸⁾.

Posee una gran afinidad por la fibrina. En ausencia de fibrina su acción es débil, pero con fibrina se multiplica por 1000 el paso de plasminógeno a plasmina.

Activadores tipo uroquinasa (UK) y prouroquinasa (uPA y scu-PA):

La UK es una proteasa serínica similar a la tripsina. Aislado en orina humana y cultivo de células embrionarias renales. Es un activador directo del plasminógeno, pero carece de una afinidad específica por la fibrina, ya que activa indiscriminadamente tanto al plasminógeno circulante como al unido a la fibrina.

Su precursor es la prouroquinasa (u- PA) presente en orina, plasma, cultivo de células normales y tumorales. Su mecanismo de acción se encuentra en investigación, algunos autores piensan que la molécula activa al plasminógeno debido a su actividad intrínseca mientras que otros opinan que dicha acción estaría relacionada con la activación del sistema de contacto.

Activación exógena del plasminógeno:

Consiste en la activación que se produce por la acción de diferentes sustancias exógenas administradas con fines terapéuticos

La activación de plasminógeno a plasmina por los fármacos trombolíticos puede ocurrir en dos situaciones: en el plasminógeno plasmático libre y en el complejo activador plasminógeno – fibrina. En el caso de que la activación se realice sobre el plasminógeno plasmático libre, la plasmina será inicialmente neutralizada por la $\alpha 2$ -antiplasmina circulante, pero ésta llegará a agotarse y se producirá un estado fibrinolítico sistémico con marcada alteración de la hemostasia, ya que la plasmina posee una amplia especificidad de sustratos y degradará al fibrinógeno y a otras proteínas como los factores V, VIII, XIII de la coagulación y al factor von Willebrand, claves en la hemostasia primaria.

Si ocurre dentro del complejo activador-plasminógeno-fibrina, la actividad fibrinolítica sistémica será escasa y la eficacia trombolítica será, al menos teóricamente, superior ya que la neutralización de la plasmina por la $\alpha 2$ -antiplasmina no tendrá lugar mientras aquella permanezca unida a la fibrina.

Los fibrinolíticos se pueden clasificar de manera cronológica, mediante 3 generaciones: la primera generación (1980) englobaría la estreptoquinasa (SK) y la uroquinasa (UK), la segunda generación (1980) el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y alteplasa (rt-PA), complejo activador de SK – plasminógeno o anistreplasa (APSAC), la prouroquinasa (UK-pro) y saruplasa (rscu- PA) y la tercera generación (2000) reteplasa (r-PA), tenecteplasa (TNK-tPA) y lanoteplasa (n-PA).

En el caso de la isquemia arterial aguda de miembros inferiores, el primer agente antitrombótico utilizado para uso clínico fue la SK ⁽⁶⁹⁾. Descubierta en 1933 por Tillett y Garner ⁽⁷⁰⁾. Su mecanismo de acción consiste en la activación de manera indirecta del plasminógeno, dado a que no es una enzima sino una proteína. El complejo plasminógeno-estreptoquinasa, da lugar a la exposición de una región activa en la molécula y cataliza el plasminógeno a plasmina. Entre sus acciones incluyen: disminución del plasminógeno plasmático, de la antiplasmina y de las plaquetas ⁽⁷¹⁾ (comunes a todos los fibrinolíticos, pero que parece ser más potente en la SK). Tiene una semivida de aproximadamente 23 minutos. Su principal problema y una de las razones, por las que la Food and Drug Administration (FDA) decide desaconsejar su uso, es fundamentalmente por su antigenicidad (origen bacteriano que produce la formación de anticuerpos en todos los pacientes, excluyendo su reutilización durante al menos 6 meses), su impredecibilidad clínica, su baja eficacia ⁽⁷²⁾ y a su

alta tasa de complicaciones hemorrágicas. En los estudios que comparan la SK con el rt-PA, se objetivó una lisis exitosa estadísticamente significativa ($p < 0.04$) y una tasa de amputación significativamente menor que en la SK. A los 30 días, el rt-PA intraarterial aumentó un 20% la recuperación de la extremidad sobre la SK y un aumento del índice tobillo/ brazo de 0,57, aunque no fue estadísticamente significativo ⁽⁷³⁾. La dosis de utilización es de aproximadamente 10.000 unidades/hora ⁽⁷⁴⁾.

Por todos los problemas descritos anteriormente, la UK y el rt-PA se han ido convirtiendo cada vez más en agentes de primera línea.

La UK fue descubierta por MacFarlane y Pilling en 1946. La plasmina y la calicreína escinden la UK- pro, convirtiéndola en UK. La UK se puede obtener de tres maneras: a partir de orina humana (actualmente en desuso), cultivo de células renales fetales humanas e ingeniería genética recombinante en *E. coli*. Su mecanismo de acción consiste en la conversión de plasminógeno inactivo en activo, gracias a la escisión de un enlace arginina 560- valina ⁽⁷⁵⁾. Es eliminada a nivel hepático y su vida media es de 16 minutos. Su precio es de cinco a ocho veces superior al de la SK. En 1999, fue retirada del mercado por la posible contaminación vírica y la procedencia exterior a Estados Unidos del donante. A partir del 2002, dichos problemas fueron solucionados mediante la utilización de células renales neonatales cultivadas, para las que actualmente no existe otra utilidad. La producción es tan eficaz que a partir de cuatro o seis riñones neonatales se puede obtener producción para un año. Por lo general, se realiza una infusión en bolo de 250.000 UI y posteriormente de 100.000 UI/hora.

El rt-PA, se sintetizó en la década de los ochenta. El componente activo es la alteplasa, una glucoproteína que activa directamente el plasminógeno a plasmina cuando se administra por vía intravenosa. Permanece relativamente inactiva en el sistema circulatorio y al conjugarse con la fibrina, es activada, induciendo la conversión del plasminógeno en plasmina, lo cual produce la disolución del coágulo de fibrina. Es producida mediante la técnica de ADN recombinante, utilizando una línea celular ovárica de hámster chino. Posee metabolismo hepático, con una vida media de 4 a 5 minutos. No se considera antigénico, pero se han publicado casos de reacción alérgica. Su uso aumentó en 1998, cuando fue retirada la UK. La dosis utilizada suele ser de 0.05 a 0.1 mg / kg / hora y de 0.25 a 10 mg / hora. En general, las dosis más altas de rtPA no han resultado ser más beneficiosas. Según la forma de infusión las dosis pueden ser ^(76, 77, 78): Continua (0.5 a 1.0 mg / kg / h (40 mg máximo), luego bolo (2 a 5 mg)), Spray (0.5 mg / mL a 0.2 mL cada 30 a 60 segundos) y en trombólisis dirigidas mediante catéter habitualmente bolo 3 a 5 mg (en 50-80 ml de suero) con infusión continua 0,5 mg/h. Obteniendo la misma eficacia con sangrado más bajo.

1.2.c. Principales estudios que comparan trombolíticos (tabla 8):

- Estudio PURPOSE: UK- Pro VS Uroquinasa

Estudio aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, fase II, multicéntrico. Se compararon cuatro grupos: UK- Pro 2 mg, UK- Pro 4 mg, UK- Pro 8 mg y uroquinasa (4000 UI/min durante 4 horas y luego 2000 UI/min), sin objetivar diferencias significativas entre la lisis completa (>90%) de trombo al cabo de 8 horas, hemorragia mayor o supervivencia

sin amputación a los 30 días. El riesgo de mortalidad fue menor de manera significativa en el grupo de UK- Pro 2 mg ($p=0.038$) ⁽⁷⁹⁾.

- rt-PA intravenoso VS SK intrarterial

La rt-PA intravenosa se asoció con la lisis completa o parcial, recuperación de la extremidad menos tasa de amputación. No diferencia significativa en las tasas de mortalidad. Complicaciones hemorrágicas mayores iguales en ambos pacientes, y menores más frecuentes en rt-PA intravenoso.

- rt-PA intraarterial VS SK intrarterial

Mejor permeabilidad, mejor tasa de recuperación de la extremidad y menos amputaciones en rt-PA intraarterial, estadísticamente significativa. Complicaciones hemorrágicas mayores y menores más frecuentes en el grupo de la SK.

- UK intraarterial vs rt-PA intraarterial ^(80, 81, 82)

Meyerovitz 1990: No diferencias significativas con respecto a la permeabilidad del vaso (rt- PA intraarterial presentó la lisis más rápida), recuperación de la extremidad, amputaciones, muertes o complicaciones menores o mayores.

Schweizer 1996: rt - PA se asoció con una permeabilidad de los vasos estadísticamente mejor, particularmente en las arterias poplítea y de la pantorrilla. También se asoció a menos duración del tratamiento sin ser estadísticamente significativo. No diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de la extremidad, amputación y muerte. Más complicaciones menores en el grupo rt-PA.

Mahaler 2001: permeabilidad y muerte no diferencias significativas. Mayor amputación en pacientes tratados con rt- PA, siendo estadísticamente significativa. Complicaciones mayores y menores sin diferencias estadísticamente significativas.

En definitiva, la uroquinasa es igual de segura, eficaz y más económica que el rt- PA ⁽⁸³⁾.

- Dosis altas de rt-PA VS dosis bajas de rt-PA.

Se consideran dosis bajas de rt-PA de 0,1 a 1 mg/hora y dosis altas a más de 1 mg/hora. No se hallaron diferencias con respecto a la amputación al cabo de 6 meses ⁽⁷⁴⁾. Más complicaciones hemorrágicas con dosis más altas. Más mortalidad en dosis altas.

- TNK-tPA

Futuras investigaciones enfocadas en la TNK-tPA, muestran tasas de éxito y recuperación de la extremidad similar a la rtPA. Pero se necesitan grandes estudios centrales ^(84, 85).

	Permeabilidad del vaso (lisis del trombo)	Recuperación de la extremidad	Amputación	Muerte	Complicación mayor	Complicación menor (*)
Estudio PURPOSE UK- Pro 2 mg UK- Pro 4 mg UK- Pro 8 mg Uroquinasa	No diferencia estadísticamente significativa (*) a más dosis más complicaciones menores sin ser estadísticamente significativo.					
Berridge 1991 rt-PA intravenoso VS SK intraarterial	rt-PA intravenoso, mejores resultados, sin diferencias significativas			No diferencias significativas		Más frecuentes en rt-PA
Berridge 1991 Rt-PA intraarterial VS SK intraarterial	Diferencia estadísticamente significativa, a favor del rt-PA.			No diferencias significativas. (*) más frecuentes en SK tanto mayores como menores.		
Meyerovitz 1990 UK intraarterial vs rt-PA intraarterial	No diferencia estadísticamente significativa rt-PA lisis más rápida					
Schweizer 1996 UK intraarterial vs rt-PA intraarterial	rt-PA mejor. Estadísticamente significativo	No diferencia estadísticamente significativa rt-PA más complicaciones menores.				
Mahaler 2001 UK intraarterial vs rt-PA intraarterial	No diferencia estadísticamente significativa		rt- PA más amputaciones, siendo estadísticamente significativo.	No diferencia estadísticamente significativa		

Tabla 8: Principales estudios que comparan los diferentes fibrinolíticos.

I.2.d. Técnica:

El acceso al sistema arterial se realiza por lo general mediante dos técnicas: punción de la arteria femoral común (AFC) contralateral vía retrógrada (ascendente) o punción de la AFC ipsilateral vía anterógrada (descendente), siendo más frecuente la primera. Posteriormente, se suele introducir un introductor de 5 Fr (French) en el caso de que realicemos sólo fibrinólisis, mientras que se utilizan introductores de 6 Fr en el caso de que se plantee la realización de un procedimiento posterior adyuvante como por ejemplo un stent.

Mediante una guía hidrofílica de 0.035" en la mayoría de los casos y con ayuda de un catéter de 5F para el acceso contralateral, realizaremos una arteriografía diagnóstica para objetivar la zona de oclusión.

Posteriormente, con ayuda de la guía hidrofílica accederemos hasta la región proximal a la oclusión y dejaremos el catéter de 4Fr Fountain ((Merit) o MacNamara (Medtronic) microperforado alojado dentro de la misma.

El catéter Cragg- McNamara infunde con facilidad, con o sin guía el trombolítico, gracias a su punta con válvula, por lo tanto, no es necesaria la guía para que ocluya la punta y eso

permite maximizar dos veces más el área de luz de infusión. En el caso del catéter Fountain, la guía sí es necesaria (Figura 10)

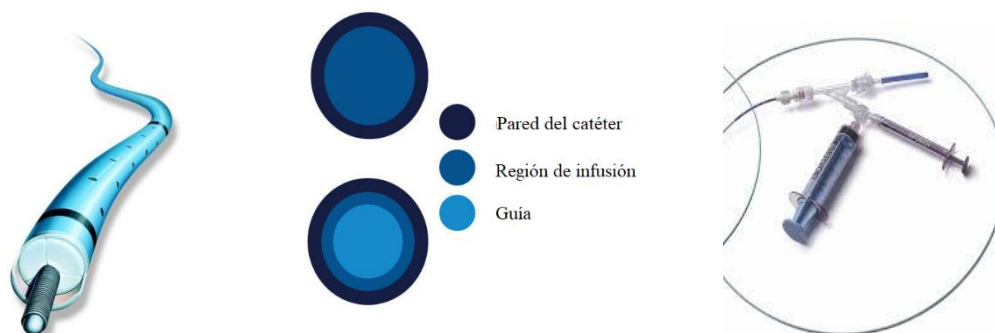


Figura 10: Izquierda: Cragg McNamara
Derecha: Fountain

No existe un método estándar de trombólisis dirigida mediante catéter que incluya la dosis y la técnica del agente trombolítico. Existen varios métodos de administración trombolítica: infusión continua, bolos y spray/ alta presión intermitente/ pulverización de pulso.

La técnica de administración de un bolo de trombolítico se recomienda para acelerar la trombólisis y acortar el tiempo de infusión. Esta técnica consiste en la administración dentro del trombo de una forma concentrada de trombolítico (UK: 250.000 en bolo y posteriormente infusión continua de 100.000 UI/hora y rt- PA bolo de 2 a 5 mg e infusión continua de 0.5 a 1.0 mg / kg / h (40 mg máximo)). Otra técnica menos utilizada es la infusión dentro del trombo con alta presión intermitente (spray), el objetivo es inyectar con fuerza el activador del plasminógeno en el interior del trombo para fragmentar el trombo y aumentar la superficie disponible para la acción enzimática del activador del plasminógeno.

En comparación con la infusión continua, la trombólisis por pulverización de pulso puede lograr un flujo distal más rápidamente, pero tiene una tasa mayor de embolización ⁽⁷⁶⁾.

El efecto del trombolítico se controla mediante la realización de una arteriografía al cabo de aproximadamente al cabo de 12 a 24 horas. Si la porción proximal de la lesión se ha lisado, el catéter se recoloca hacia adelante repetidamente hasta la recanalización.

Con respecto a los beneficios y riesgos de la heparina en la trombólisis dirigida mediante catéter, se ha sugerido que su administración concomitante con el agente fibrinolítico puede prevenir la trombosis pericatóter ⁽⁸⁶⁾. Su uso a dosis terapéuticas puede aumentar las complicaciones hemorrágicas sin objetivar una mejor eficacia. Por lo general, se usa una dosis en bolo al inicio del procedimiento de 5000 UI y de 200 y 500 UI/hora por el introductor, que produce una prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA). Algunos estudios refieren que su uso conlleva a más complicaciones hemorrágicas y ausencia de beneficios a corto o largo plazo en términos de eficacia ⁽⁸⁷⁾. Otras series, recomiendan un bolo de heparina de 2500 UI, seguido de infusión continua de 500 U/h para mantener el TTPA en 1.25 a 1.5. Se objetivó en algunos estudios más necesidad de transfusiones sanguíneas, más fasciotomías y más complicaciones en el acceso femoral ⁽⁶⁵⁾.

El único nuevo anticoagulante que demuestra menor riesgo de amputación, sin aumentar el riesgo de hemorragia es el abcximab (antagonista del receptor de glucoproteína GP IIb/

IIIa) intravenoso (5 mg de rt-PA asociado a 500 UI/ hora de heparina y abciximab 10 mg/ minuto intravenoso cada 12 horas).

En relación al uso concomitante de ácido acetilsalicílico (AAS), pese a no existir estudios aleatorizados sobre los beneficios, dado a la alta tasa de mortalidad de los pacientes con vasculopatía periférica, se recomienda su uso durante la terapia con fibrinólisis dirigida mediante catéter.

1.2.e Indicaciones

Su indicación es la isquemia arterial aguda grado IIa y IIb. Entre otras, destaca:

- Trombosis de Bypass tanto con prótesis como con vena safena.
- Complicaciones de la herida en una herida quirúrgica nueva que podría estar relacionada con una morbilidad sustancial.
- Trombosis aguda de aneurisma poplíteo, que produce isquemia del pie avanzada, asociada por lo general a trombosis de las arterias infrapoplíteas.
- En algunos casos de isquemia arterial crónica de forma intraoperatoria, seguida de angioplastia ⁽⁸⁸⁾.

1.2.f. Contraindicaciones:

Las principales contraindicaciones son: **absolutas** (evento cerebrovascular establecido, sangrado activo, sangrado gastrointestinal hace 10 días, procedimientos de neurocirugía los 3 meses anteriores), **relativas** (reanimación cardiopulmonar los 10 días anteriores, cirugía no vascular mayor o traumatismo en los últimos 10 días, hipertensión no controlada con sistólica >180 mmHg o diastólica >110 mmHg, tumor intracraneal, cirugía ocular reciente) y **menores** (insuficiencia hepática, endocarditis bacteriana, embarazo, retinopatía proliferativa diabética) ⁽⁸⁹⁾.

1.2.g. Complicaciones:

La complicación más frecuente es el sangrado. Esta complicación suele ser menor y puede controlarse sin la interrupción de la fibrinólisis (Tabla 9). Una de las complicaciones más graves, es la hemorragia intracraneal (0,4 a 1,2%), entre los factores que contribuyen a dicha complicación, pueden ser: infusión concomitante de heparina ^(90, 91, 92), el tipo y la dosis de agente fibrinolítico.

Criterios para detener fibrinólisis:
<ul style="list-style-type: none"> - Muerte - Sangrado - Insuficiencia renal aguda (aumento de creatinina más de 25 mmol/L) - Fibrinógeno < 1 g/L - Plaquetas < 100.000/ mm³ - Hemoglobina < 8 g/dl - Ausencia de lisis del trombo en 72 horas

Tabla 9: Criterios para detener la terapia con fibrinólisis

Otras complicaciones menos frecuentes son (Tabla 10):

- Síndrome de reperfusión: suele ocurrir en caso de isquemia prolongada y puede estar limitado a una respuesta local (hinchazón de las extremidades) o puede dar lugar a una respuesta sistémica que conduce a fallo multiorgánico y muerte. Como clínica sistémica, destaca la acidosis, hiperpotasemia, edema de pulmón, insuficiencia renal aguda (mioglobinuria), coagulación intravascular diseminada y la hipotensión, teniendo una tasa de mortalidad bastante alta.
- Sangrado con necesidad de transfusión sanguínea (hasta un 13% de los casos).
- Disección
- Infección
- Pseudoaneurismas: más frecuentes en sistemas como Rotarex, mediante fibrinólisis mecánica por aspiración ⁽¹⁰⁾, según estudio del Hospital Universitario Heidelberg en 202 pacientes, sin obtener diferencia significativa con respecto a la fibrinólisis mediante catéter. Suelen ser más frecuentes en el sexo femenino, técnicas intervencionistas (frente a estudios diagnósticos) y en la ausencia de dispositivo de cierre.
- Fístulas arteriovenosas: su causa más frecuente es la punción accidental de la arteria y vena femoral profunda, que cruza entre ellas y la arteria femoral superficial. Suelen ser asintomáticas. Los factores de riesgo más destacados son: sexo femenino, hipertensión y punción femoral izquierda por ángulo de entrada inadecuado.
- Embolización distal: hasta un 10%, con un descenso significativo con dispositivos de protección distal con dispositivos, como los stents retrievers de Covidien (estructura de nitinol, de carácter provisional que se retira tras la retirada del trombo) ⁽⁹³⁾.
- Hematoma epidural espontáneo, complicación muy infrecuente, pero muy grave que puede ocasionar paraplejia ⁽⁹⁴⁾
- Complicaciones sistémicas: isquemia de miocardio, nefropatía inducida por contraste y alergia al contraste.

Complicación	General	Incidencia: Uroquinasa	rt-PA
Accidente cerebrovascular hemorrágico	1-2,3%	0.6%	2,8%
Hemorragia mayor	< 5,1%	6,2%	8,4%
Hemorragia menor	14,8%	21,9%	43,8%
Mortalidad	<1%	3%	5,6%
Trombosis pericatóter	3 - 6,7%		
Traumatismos en relación con el catéter	1,2 a 1,4 %		
Síndrome compartimental	2%		
Embolización distal	<1%		

Tabla 10: Principales complicaciones de la trombólisis dirigida mediante catéter Revisión sistemática de 256 artículos (1980 a 2009) ⁽⁵³⁾.

1.2.h. Técnicas quirúrgicas adyuvantes

A pesar de que la tasa de éxito inmediato, definida por lisis mayor o igual a 70% del trombo ⁽⁹⁵⁾, suele ser elevada en la mayoría de las series (aproximadamente 80% ^(20, 21) y llegando hasta el 100% en las más recientes ⁽⁹⁶⁾), sólo un 30% de los pacientes no requieren técnicas adyuvantes. Esto es debido, a que dicha técnica sólo restaura la situación basal, por lo que se debe realizar una terapia adicional, para lograr un resultado duradero.

Entre las principales técnicas adyuvantes destacan: angioplastia (cuando existe al menos una estenosis residual del 50%) ⁽⁹⁷⁾, implantación de stent y cirugía abierta (Bypass o trombectomía mecánica).

Con respecto a un estudio multicéntrico realizado en Suecia, analizando 639 procedimientos, según la etiología de la isquemia, necesitaron procedimientos adyuvantes en la trombosis del bypass o stent en un 81% de los casos, en la embolia en un 67% y en el aneurisma poplíteo en un 82%. Necesitando tres veces más reintervenciones en el caso de la trombosis del bypass que en la embolia (48% versus 16%).

1.2.i. Terapia farmacológica durante el seguimiento

Tras la fibrinólisis asociada a un procedimiento adicional, 30% de los pacientes necesitan una reintervención al cabo de un año, por lo que es necesario fortalecer el tratamiento antiplaquetario y anticoagulante. Dicha reestenosis puede estar influenciada por varios factores como la longitud de la oclusión, la salida distal (índice crural) (Tabla 11) y el grado de isquemia.

Índice crural: Consiste en puntuar del 0 al 4 cada vaso distal (tibial anterior, peronea y tibial posterior).

0: ausencia de oclusión	<u>Total (Suma de cada valor para cada vaso distal)</u>
1: oclusión total de <5 cm	I (1-3)
2: oclusión total de <10 cm	II (4-6)
3: oclusión de <15 cm	III (7-9)
4: oclusión de >15 cm	IV (10 – 12)

Tabla 11: Índice crural para valoración de vasos distales.

El seguimiento durante el postoperatorio es recomendable después de un mes, tres meses, seis meses y 12 meses después del ingreso y al menos una vez al año de seguimiento ambulatorio. Es recomendable la realización de ecografía Doppler, índice tobillo brazo y AngioTAC para evaluar la condición vascular y ajustar el régimen de medicación.

Las opciones de terapia farmacológica tras el seguimiento son las siguientes (Tabla 12):

- Monoterapia con AAS: se prefiere a dosis bajas de 100 mg a día que dosis de 300 mg, que conllevan a mayores complicaciones gastrointestinales, sin diferencia significativa con respecto al resultado.
- Doble terapia:
 - o Clopidogrel 75 mg + AAS: se recomienda durante como mínimo seis meses tras procedimiento endovascular, dado a que se objetiva diferencia significativa después del tratamiento con respecto a la reestenosis. En el caso de la cirugía abierta no se objetivan diferencias significativas con respecto a la doble terapia versus la monoterapia con AAS.
 - o Edoxaban + AAS: tasas similares de reoclusión al cabo de 6 meses con respecto a la doble terapia con clopidogrel y AAS.
 - o Cilostazol + AAS: en el caso de colocación de stent, para prevenir la trombosis, se ha objetivado beneficio. En el caso de la angioplastia no. Actualmente, no existe un consenso, por lo que, se debe valorar el riesgo beneficio con respecto al sangrado.
- Anticoagulación: en bypass con vena es recomendable la combinación de antiagregante y anticoagulante (teniendo especial cuidado de mantener el INR alrededor de 3-4). No se demuestra de manera significativa que el uso de heparina a dosis profilácticas + aspirina disminuya el riesgo de reestenosis con respecto a la monoterapia con AAS ⁽⁹⁸⁾.

Guía	Recomendación	Nivel de evidencia
TASC II (207) Trans- Atlantic Inter Society Consensus	Antiagregación pre y postoperatoria de manera indefinida	A (alto nivel de evidencia)
ACCP (2012) American College of Chest Physicians	Monoterapia con antiagregante después de angioplastia.	1A (alto nivel de evidencia, recomendación fuerte)
	Monoterapia con antiagregante en pacientes sometidos a angioplastia + stent	2C (recomendación moderada, nivel de evidencia bajo)
	Monoterapia de antiagregación de forma indefinida en pacientes con bypass protésico	1A (recomendación fuerte, alto nivel de evidencia)
	Monoterapia con antiagregante más recomendable que doble antiagregación y Warfarina	1B (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte)
	Doble antiagregación en pacientes con bypass con prótesis infragenicular	2C (recomendación moderada, nivel de evidencia bajo)
	Monoterapia con antiagregación a todos los pacientes con bypass.	2B (nivel de evidencia moderado, recomendación moderada)
ACC/AHA (2016) American College of Cardiology American Heart Association	Doble antiagregación para reducir el riesgo de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad arterial periférica	IIbC (nivel de evidencia moderado, baja recomendación)
	Anticoagulación para mejorar la permeabilidad primaria en bypass con prótesis o con vena	IIbB (nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación bajo)
ESC (2017)	Monoterapia con antiagregante después de bypass	IA (alto nivel de evidencia, recomendación fuerte)
	Warfarina después de bypass con vena	IIbB (nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación bajo)
	Doble antiagregación al menos 1 mes después de colocación de stent	IIbC (nivel de evidencia moderado, moderada recomendación)
	Doble antiagregación tras bypass con prótesis infragenicular	IIbB (nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación bajo)

Tabla 12: Guía de recomendación tras revascularización

II. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA Y OBJETIVOS

II. 1. Justificación de la elección del tema

La isquemia arterial aguda tiene una incidencia de 1,5 por cada 10.000 habitantes/año. Incluso con un tratamiento adecuado, la tasa de amputación al cabo de un año es de aproximadamente 20% - 30% y la mortalidad es del 15%.

La trombólisis dirigida mediante catéter, es una técnica endovascular, a través de la cual se suministra un agente fibrinolítico durante un periodo máximo de 3 días. A pesar de que la tasa de éxito en la literatura actual es de casi un 80%, no está exenta de riesgos y complicaciones mayores.

El realizar un análisis de cómo es el perfil del paciente, la técnica utilizada y los resultados en el Sector III de Zaragoza, resulta fundamental para obtener información de la forma en la que se realiza el trabajo en el momento actual y cómo poder mejorarlo, analizando también la bibliografía publicada en los últimos 10 años, para poder mejorar la asistencia de los pacientes afectados por dicha enfermedad.

II. 2. Objetivos

Objetivo principal

El objetivo principal consiste en determinar el perfil del paciente, la técnica, las complicaciones y los resultados a corto (complicaciones mayores y menores, tasa de éxito y tasa de permeabilidad) y a largo plazo (tasa de amputación, tasa de mortalidad y supervivencia global), en el Sector III de Zaragoza, analizando de manera retrospectiva los pacientes ingresados con isquemia arterial aguda de extremidades inferiores en los últimos 5 años tratados mediante trombólisis dirigida mediante catéter.

Objetivos secundarios

1. Realizar un análisis estadístico de las características epidemiológicas, clínicas y de los resultados a corto y largo plazo de la trombólisis dirigida mediante catéter en el Sector III de Zaragoza.
2. Comparar nuestros datos con los estudios publicados en los últimos 10 años en las principales bases de datos como Medline (PubMed), Embase, Fistera y UpToDate.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. Material

III.1.a. Pacientes

III.1. a.1. Población a estudio

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo, a partir de un listado proporcionado por el Servicio de Archivos del Sector III, realizada mediante un sistema de codificación de diagnóstico y tratamiento, con los datos de 301 pacientes diagnosticados de isquemia arterial aguda entre el 01 de junio de 2014 al 15 de mayo de 2020, ambos incluidos.

Con respecto al tamaño muestral, de los 301 pacientes ingresados bajo diagnóstico de isquemia arterial aguda de extremidades inferiores, 28 habían sido tratados mediante fibrinólisis dirigida mediante catéter.

III.1.a.2. Criterios de inclusión – exclusión

La condición principal para la inclusión de los pacientes en el estudio ha sido haber sido sometidos a trombólisis dirigida mediante catéter por isquemia arterial aguda (< 14 días de duración) de extremidades inferiores, durante el periodo citado previamente, en el Sector III (Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza) y que hayan sido tratados por el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Las condiciones secundarias han sido: ser mayor de 18 años, uso de uroquinasa o rt-PA, isquemia arterial aguda clase I, II, II de Rutherford y descripción detallada del trombolítico utilizado (resultado, complicaciones, supervivencia y tasa de amputación).

Se han excluidos los pacientes menores de 18 años, isquemia arterial crónica, tratamientos con otros fibrinolíticos (estreptoquinasa, prouroquinasa, saruplasa, tenecteplasa y lanoteplasa) y los pacientes que no pertenecen al sector III de Zaragoza.

III.1.a.3. Tamaño muestral

De los 301 pacientes ingresados bajo el diagnóstico de isquemia arterial aguda, 28 habían sido sometidos a tratamiento mediante trombólisis con catéter, siendo incluidos en el estudio para su análisis posterior.

III.1.a.4. Ámbito geográfico

El Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza, hospital general de tercer nivel con una población de referencia de unos 350.000 habitantes.

III.1.a.5. Duración del estudio

La duración del estudio ha sido de 5 años y 11 meses, desde el día 01 de junio de 2014 hasta el 15 de mayo de 2020.

III.1.a.6. Conflictos de interés

No existen conflictos de interés y no ha habido financiación externa para la realización de este Trabajo de Fin de Máster.

III.1.a.7. Consideraciones éticas

El carácter retrospectivo del estudio no contempla la realización de ninguna técnica adicional, prescripción farmacológica o procedimiento sobre los pacientes, más allá de los ya realizados por la naturaleza del proceso realizado.

La realización del presente estudio no interfiere en ningún aspecto de la práctica clínica habitual, no supone modificación de la indicación de tratamiento y no supone una alteración en la práctica clínica.

Durante el proceso de recogida de datos (base de datos anónima diseñada en Microsoft Excel) el paciente es identificado mediante su número de historia clínica, obviando datos como el nombre y los apellidos para mantener su privacidad. Posteriormente, el número de historia es reemplazado por un número de asignación para garantizar la confidencialidad absoluta de los datos del paciente.

Con respecto a los pacientes en los que los datos no figuren en la historia clínica electrónica, se ha solicitado previo a permiso concedido por la dirección del hospital, la historia en papel al departamento de archivos.

Se solicita el permiso del Comité de Ética de Investigación clínica de Aragón (CEICA), que es concedido y adjuntado en el Anexo I.

Se siguen los principios de la Declaración Helsinki e Informe Belmont.

III. 2. Métodos

III.2.a. Metodología clínica

Con la valoración favorable y autorización del Comité de Ética de Investigación clínica de Aragón y el Servicio de Archivos y Documentación, se recogieron los datos referentes a 28 historias clínicas. Se ha seguido un método riguroso para su indexación, con el fin de evitar que se perdiera la información y asegurar que se mantuviera el secreto profesional en todo momento.

III.2.b. Metodología estadística: variables y codificación

III. 2b.1. Variables a estudio y codificación

Con la lista de variables y valores se confeccionó una base de datos y un formulario para facilitar la recogida de datos. Dicho formulario consiste en una serie de menús desplegables con los diferentes valores de cada una de las variables (en el caso de tipo categórico) y un cuadro de texto con variables continuas y de fecha. En el caso de variables categóricas, la codificación la asigna el programa automáticamente y permite el análisis posterior. Este hecho permite, además, variarla para adaptarla a los diferentes test estadísticos.

Con ello se consigue una codificación uniforme y evita errores en la entrada de nuevos datos, en lo que sería un control de calidad “a priori” o prevalidación.

Se han tomado una serie de datos de los pacientes a los que se han realizado trombólisis dirigida mediante catéter, entre ellos se recogen variables demográficas, los antecedentes personales, las características de la técnica utilizada y la evolución después de dicha intervención.

III. 2b.2. Variables y grupos

Las 75 variables analizadas se han agrupado en 5 grupos para facilitar la sistemática del análisis de la base de datos y tener una mejor visión global de la misma durante la recogida:

1. Datos de filiación
2. Antecedentes médicos
3. Datos de la isquemia
4. Datos de la fibrinólisis
5. Seguimiento

III. 2b.3. Descripción de las variables

A continuación, se exponen las variables recogidas en la base de datos, así como los posibles valores que han tomado y su codificación numérica correspondiente.

1. Datos de filiación

- a. Número de historia clínica
- b. Iniciales del paciente
- c. Fecha de nacimiento (día/mes/año)
- d. Sexo
 - i. Hombre: 0
 - ii. Mujer: 1
- e. Fecha de la intervención (día/mes/año)

2. Antecedentes médicos

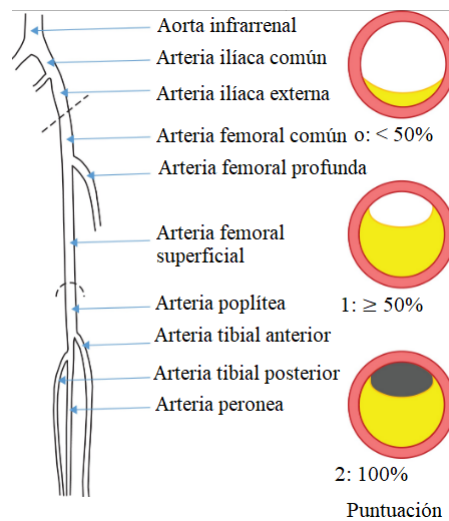
- a. Diabetes
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- b. Dislipemia
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- c. Hipertensión arterial
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- d. Fumador
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- e. Cardiopatía isquémica
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- f. Fecha de ángor o infarto de miocardio (día/mes/año)
- g. Revascularización cardíaca
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- h. Tipo de revascularización
 - i. Endovascular: 0
 - ii. Abierto: 1
- i. Fecha de revascularización cardíaca (día/mes/año)
- j. Insuficiencia cardíaca
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- k. Fibrilación auricular
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- l. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- m. Embolia de pulmón
 - i. No: 0

- ii. Sí: 1
- n. Enfermedad cerebrovascular
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- o. Insuficiencia renal crónica
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- p. Diálisis
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- q. Creatinina: valor numérico (mgr/dL)
- r. Intervención quirúrgica previa aorto- ilíaca
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- s. Intervención quirúrgica previa femoro- poplítea
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- t. Tratamiento anticoagulante previo
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- u. Tratamiento antiagregante previo
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- v. Otros: campo de texto libre

3. Datos de la isquemia

- a. Clasificación de la isquemia arterial aguda: según los criterios de Rutherford publicados por la Society of Vascular Surgery ⁽³⁾ (Introducción: Tabla 5)
 - i. Clase I: viable
 - ii. Case IIa: amenazada (Marginal)
 - iii. Clase IIb: amenazada (Inmediata)
 - iv. Clase III: Irreversible
- b. Tiempo de evolución en horas (tiempo en horas desde el inicio de la clínica hasta la llegada al Servicio de Urgencias)
- c. Tiempo de llegada a la cirugía en minutos (desde la hora de ingreso por parte del Cirujano Vascular hasta el inicio de la intervención quirúrgica)
- d. Localización aorto- ilíaca
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- e. Localización femoro- poplítea
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1

- f. Localización distal
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- g. Etiología
 - i. Trombosis de arteria nativa: 0
 - ii. Trombosis de injerto venoso: 1
 - iii. Trombosis de injerto protésico: 2
 - iv. Trombosis de stent: 3
 - v. Embolia: 4
 - vi. Aneurisma poplíteo: 5
- h. Angio Score: puntuación utilizada tanto para angiografía como tomografía computarizada con contraste. Donde cada arteria principal obtiene un valor y posteriormente se realiza la suma de dichos valores, de cara a predecir el riesgo de amputación (≤ 4 : riesgo bajo de amputación, 5-9: riesgo intermedio de amputación y ≥ 10 riesgo alto de amputación). La puntuación de las arterias se realiza según la estenosis/ oclusión (0: $< 50\%$ de estenosis, 1: $\geq 50\%$ de estenosis y 2: oclusión completa), y en el caso de las arterias infrapoplíteas según la presencia de oclusión o no (0: ausencia de oclusión y 2: oclusión completa) ⁽⁹⁹⁾.

Figura 10. AngioScore ⁽⁹⁹⁾

- i. Runoff previo a la fibrinólisis: según arteriografía o AngioTAC previo a la intervención. Se engloba arteria tibial anterior, tibial posterior o peronea. En ausencia de prueba de imagen, la presencia de pulso pedio se contabilizará como arteria tibial anterior y la presencia de pulso tibial posterior como tibial posterior.
 - i. Ausencia de salida distal: 0
 - ii. Presencia de 1 vaso: 1
 - iii. Presencia de dos vasos: 2
 - iv. Presencia de los 3 vasos: 3

4. Datos de la fibrinólisis

- a. Duración en horas: desde el final de la intervención de colocación del catéter de fibrinólisis (datos de la intervención apuntados por el personal de enfermería) hasta el inicio de la intervención el día de la retirada del catéter.
- b. Agente de fibrinólisis:
 - i. Uroquinasa: 0
 - ii. rt- PA: 1
- c. Dosis: En el caso de la uroquinasa medida en UI/hora, y en el caso del rt-PA mg/hora.
- d. Heparina sódica concomitante a la fibrinólisis
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- e. Heparina de bajo peso molecular concomitante a la fibrinólisis:
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- f. Abordaje
 - i. Femoral ipsilateral: 0
 - ii. Femoral contralateral: 1
 - iii. Humeral izquierda: 2
- g. Cierre
 - i. Compresión manual: 0
 - ii. Cierre percutáneo (Proglide (sistema de sutura percutánea, tras punción de arteria femoral) o cierre mediante sutura arterial (Bypass o parche): 1
- h. Suspensión por complicación
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- i. Complicación menor
 - i. No: 0
 - ii. Sangrado: 1
 - iii. Disección: 2
 - iv. Pseudoaneurisma: 3
 - v. Infección: 4
- j. Complicación mayor
 - i. No: 0
 - ii. Accidente cerebrovascular: 1
 - iii. Hemorragia sistémica mayor: 2
 - iv. Embolización distal: 3
 - v. Necesidad de transfusión: 4
 - vi. Exitus: 5

5. Seguimiento

- a. Fecha de ingreso (día/mes/año)

- b. Fecha de alta (día/mes/año)
- c. Éxito técnico: disolución del trombo en un 70% con restauración del flujo anterógrado. Si se asocia a alivio sintomático de la patología se define como éxito clínico ⁽⁹⁵⁾.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- d. Mortalidad intrahospitalaria:
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- e. Procedimiento añadido
 - i. No (sólo fibrinólisis): 0
 - ii. Fibrinólisis + angioplastia: 1
 - iii. Fibrinólisis + stent: 2
 - iv. Fibrinólisis + cirugía abierta: 3
- f. Runoff posterior al tratamiento: según arteriografía o AngioTAC posterior a la intervención. Se engloba arteria tibial anterior, tibial posterior o peronea. En ausencia de prueba de imagen, la presencia de pulso pedio se contabilizará como arteria tibial anterior y la presencia de pulso tibial posterior como tibial posterior.
 - i. Ausencia de salida distal: 0
 - ii. Presencia de 1 vaso: 1
 - iii. Presencia de dos vasos: 2
 - iv. Presencia de los 3 vasos: 3
- g. Fasciotomía
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- h. Amputación mayor: definida como amputación transmetatarsiana del pie, infracondílea o supracondílea.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- i. Tratamiento antiagregante al alta
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- j. Tratamiento anticoagulante al alta
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- k. Tratamiento con estatinas al alta
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- l. Fecha de último contacto: fecha de último contacto con el Sistema de Salud registrado en la Historia Clínica Electrónica (día/mes/año).
- m. Supervivencia
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1

- n. Enfermedad cardiovascular al seguimiento: se incluyen eventos como enfermedad arterial periférica aguda, crónica y amputaciones tanto en extremidad ipsilateral como contralateral.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- o. Fecha del evento cardiovascular: (día/mes/año)
- p. Infarto agudo de miocardio al seguimiento
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- q. Fecha del infarto agudo de miocardio al seguimiento: (día/mes/año)
- r. Accidente cerebrovascular al seguimiento
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- s. Fecha del accidente cerebrovascular al seguimiento: (día/mes/año)
- t. Amputación durante el seguimiento ipsilateral
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- u. Fecha de amputación durante el seguimiento ipsilateral: (día/mes/año)
- v. Amputación durante el seguimiento contralateral
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- w. Fecha de amputación durante el seguimiento contralateral: (día/mes/año)
- x. Permeabilidad primaria: Se refiere a la que trombólisis dirigida por catéter que no requiere intervención posterior para mantenerse.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- y. Fecha de permeabilidad primaria: (día/mes/año)
- z. Permeabilidad primaria asistida: tras la trombólisis dirigida por catéter se ha producido una estenosis, que es tratada antes de la oclusión total.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- aa. Fecha de permeabilidad primaria asistida: (día/mes/año)
- bb. Permeabilidad secundaria: Ha requerido algún procedimiento posterior para mantenerse.
 - i. No: 0
 - ii. Sí: 1
- cc. Fecha de permeabilidad secundaria: (día/mes/año)

A.DATOS DE FILIACIÓN					
	A.1.NÚMERO DE REGISTRO	A.2.INICIALES	A.3.FECHA_NACIMIENTO	A.4.SEXO	A.5.FECHA_DE_INTERVENCIÓN
1					
2					
3			03/09/1965	0 Hombre	10/06/2019
4			07/07/1964	0 Hombre	19/02/2019
5			25/03/1940	0 Hombre	29/08/2018
6			26/04/1947	0 Hombre	07/12/2018
7			06/01/1928	0 Hombre	05/05/2017
8			27/04/1958	0 Hombre	07/07/2018
9			14/03/1966	1 Mujer	24/01/2018
10			04/11/1938	0 Hombre	28/08/2017
11			05/05/1964	0 Hombre	24/04/2017
12			01/01/1944	1 Mujer	22/04/2017
13			17/12/1963	0 Hombre	25/03/2017
14			16/06/1923	1 Mujer	04/01/2016
15			27/01/1959	0 Hombre	25/12/2016
16			17/08/1932	0 Hombre	13/11/2016
17			15/10/1942	0 Hombre	19/07/2016
18			05/06/1968	0 Hombre	25/08/2019
19			05/06/1968	0 Hombre	08/12/2019
20			15/07/1956	0 Hombre	11/09/2015
21			02/10/1944	0 Hombre	23/06/2015
22			18/10/1935	0 Hombre	20/05/2015
23			19/04/1950	0 Hombre	23/12/2014
24			23/05/1960	0 Hombre	26/11/2014
25			16/03/1950	0 Hombre	08/08/2014
26			11/11/1961	0 Hombre	05/11/2019
27			29/11/1926	0 Hombre	03/02/2020
28			28/06/1949	0 Hombre	11/07/2019
29			07/02/1936	0 Hombre	25/03/2013
30			23/09/1958	0 Hombre	13/05/2020

[illegible]

Resultados tras tratamiento mediante trombólisis dirigida con catéter en isquemia arterial aguda de miembros inferiores: 5 años de experiencia en el Sector III de Zaragoza.

C.DATOS_DE_LA_ISQUEMIA										
A.1.NÚMERO DE REGISTRO	C.1.CLASIFICACION SQ_AGUDA	C.2.TIEMPO EVOLUCION_HORAS	C.3.TIEMPO LLEGADA_RUGIA_MINUTOS	C.4.LOCALIZ_AO RTOLLIACO	C.5.LOCALIZ_FEMPOP	C.6.LOCALIZ_DISTAL	C.7.ETIOLOGIA	C.8.ANGIO_SCORE	C.9.RUNOFF_PREV IO_A_FIBRINO	
1										
2										
3	1CLASE IA	5	182	1Si	0No	0No	0 TROMBOCISIS ARTE	1	0	
4	0CLASE I	9	55	1Si	0No	0No	3 TROMBOCISIS STEN	2	0	
5	1CLASE IA	240	240	0No	1Si	0No	5 ANEURISMA POPL	4	2	
6	2CLASE IIB	3	1140	1Si	1Si	1Si	2 TROMBOCISIS INIER	16	0	
7	1CLASE IA	8	2340	0No	1Si	0No	5 ANEURISMA POPL	4	0	
8	2CLASE IIB	25	375	0No	0No	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	6	0	
9	0CLASE I	49	860	0No	1Si	0No	2 TROMBOCISIS INIER	6	1	
10	1CLASE IA	8	120	0No	1Si	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	7	3	
11	1CLASE IA	29	1344	0No	1Si	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	11	0	
12	1CLASE IA	5	230	0No	0No	1Si	4 EMBOLIA	6	0	
13	1CLASE IA	48	1140	0No	0No	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	6	0	
14	1CLASE IA	10	120	0No	0No	1Si	4 EMBOLIA	6	2	
15	3CLASE IIB	72	2520	0No	1Si	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	8	1	
16	2CLASE IIB	4	105	1Si	1Si	0No	0 TROMBOCISIS ARTE	14	0	
17	1CLASE IA	72	100	0No	0No	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	6	0	
18	2CLASE IIB	5	47	1Si	1Si	1Si	2 TROMBOCISIS INIER	14	0	
19	1CLASE IA	96	270	0No	1Si	1Si	2 TROMBOCISIS INIER	12	2	
20	1CLASE IA	240	3780	0No	1Si	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	10	0	
21	0CLASE I	168	225	0No	0No	1Si	5 ANEURISMA POPL	2	2	
22	1CLASE IA	24	180	0No	0No	1Si	4 EMBOLIA	6	0	
23	3CLASE IIB	216	60	0No	1Si	1Si	2 TROMBOCISIS INIER	10	0	
24	2CLASE IIB	48	6480	0No	1Si	1Si	0 TROMBOCISIS ARTE	8	0	
25	0CLASE I	5	60	0No	1Si	1Si	1 TROMBOCISIS INIER	12	0	
26	1CLASE IA	8	120	0No	1Si	0No	0 TROMBOCISIS ARTE	4	2	
27	2CLASE IIB	336	40	0No	1Si	1Si	4 EMBOLIA	8	0	
28	0CLASE I	336	720	0No	1Si	0No	0 TROMBOCISIS ARTE	4	1	
29	1CLASE IA	8	60	0No	1Si	0No	3 TROMBOCISIS STEN	8	0	
30	1CLASE IA	30	60	1Si	0No	0No	0 TROMBOCISIS ARTE	2	0	

D.DATOS DE LA FIBRINOLISIS																		
A.1.NÚMERO DE REGISTRO	D.1.DURACIÓN FI BRINO_HORAS	D.2.AGENTE FI BRINOLISIS	D.3.DOSES U_H ORA	D.4.HEPARINA_NA	D.5.HBPM	D.6.ABORDAJE	D.7.CIERRE	D.8.SUSPENSIÓN COMPLICACION	D.9.COMPLICACION_MENOR	D.10.COMPLICACION_MAYOR	D.11.FECHA INGRESO	D.12.FECHA ALTA	D.13.EXITO TECNICO	D.13.1.MORTALIDAD_INTRAHOSPITAL	D.14.PROCEDIMIENTO ANADID	D.15.RUNOFF POSTERIOR	D.16.FASCIOTO MIA	D.17.AMPUTACION MAYOR
1	52 [0,K	100.00	100.00	151	0No	1 Femoral Contralateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	10/06/2019	14/06/2019	151	0No	2 Femorolisis + stent	2 [0No	0No	0No
2	69 [0,K	100.00	100.00	151	0No	2 Femoral izquierda	0 Compresión manual	0No	0No	0No	19/02/2019	25/02/2019	151	0No	0 No solo fibrinolisis	1 [0No	0No	0No
3	24 [0,K	240.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	23/08/2018	11/09/2018	151	0No	2 Femorolisis + stent	2 [0No	0No	0No
4	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	07/12/2018	20/02/2018	151	0No	3 Femorolisis + angi	0 [151	0No	0No
5	10 [K	250.000	0No	151	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	03/05/2019	10/05/2019	151	0No	0 No solo fibrinolisis	1 [0No	0No	0No
6	68 [0,K	104.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	07/07/2018	10/08/2018	151	0No	0 No solo fibrinolisis	3 [0No	0No	151
7	16 [0,K	125.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	30/12/2016	17/02/2018	151	0No	0 No solo fibrinolisis	3 [0No	0No	0No
8	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	28/08/2017	09/09/2017	151	0No	0 No solo fibrinolisis	3 [0No	0No	0No
9	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	19/04/2017	02/05/2017	151	0No	3 Femorolisis + angi	1 [0No	0No	0No
10	10 [K	250.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	22/04/2017	26/04/2017	151	0No	3 Femorolisis + angi	2 [0No	0No	0No
11	40 [0,K	50.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	24/03/2017	30/03/2017	0No	0No	0 No solo fibrinolisis	1 [0No	0No	0No
12	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	03/07/2017	11/07/2017	0No	0No	0 No solo fibrinolisis	2 [0No	0No	0No
13	10 [K	250.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	23/12/2016	23/12/2016	151	0No	1 Femorolisis + angi	3 [0No	0No	0No
14	10 [K	250.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	151	0No	0No	12/11/2016	23/12/2016	151	0No	1 Femorolisis + angi	1 [0No	0No	0No
15	10 [K	200.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	18/07/2016	27/08/2016	0No	0No	1 Femorolisis + angi	1 [0No	0No	0No
16	29 [0,K	100.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	1 Cierre percutáneo	151	0No	0No	25/08/2019	20/09/2019	0No	0No	1 Femorolisis + angi	0 [151	0No	0No
17	65 [0,K	125.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	08/12/2018	17/01/2020	151	0No	3 Femorolisis + angi	3 [151	0No	0No
18	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	12/09/2015	12/09/2015	151	0No	3 Femorolisis + angi	2 [0No	0No	0No
19	48 [0,K	75.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	23/06/2015	05/06/2015	0No	0No	3 Femorolisis + angi	2 [0No	0No	0No
20	10 [K	250.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	20/05/2015	29/05/2015	151	0No	3 Femorolisis + angi	3 [0No	0No	0No
21	29 [0,K	63.333	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	0 Compresión manual	151	0No	0No	23/02/2014	02/02/2015	151	0No	0 No solo fibrinolisis	1 [0No	0No	151
22	10 [K	250.000	151	0No	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	20/11/2014	09/12/2014	0No	0No	3 Femorolisis + angi	1 [0No	0No	0No
23	10 [K	250.000	0No	151	0No	0 Femoral ipsilateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	02/07/2014	03/09/2014	151	0No	3 Femorolisis + angi	3 [0No	0No	151
24	24 [0,K	125.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	1 Cierre percutáneo	0No	0No	0No	05/11/2019	08/11/2019	151	0No	1 Femorolisis + angi	2 [0No	0No	0No
25	24 [0,K	100.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	03/02/2020	14/02/2020	151	0No	1 Femorolisis + angi	2 [0No	0No	0No
26	48 [0,K	100.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	10/07/2019	17/07/2019	151	0No	0 No solo fibrinolisis	1 [0No	0No	0No
27	15 [0,K	100.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	151	0No	0No	25/03/2019	14/04/2019	151	0No	0 No solo fibrinolisis	0 [0No	0No	0No
28	49 [0,K	100.000	151	0No	0No	1 Femoral Contralateral	0 Compresión manual	0No	0No	0No	13/05/2020	18/05/2020	151	0No	1 Femorolisis + angi	3 [0No	0No	0No

Resultados tras tratamiento mediante trombólisis dirigida con catéter en isquemia arterial aguda de miembros inferiores: 5 años de experiencia en el Sector III de Zaragoza.

E.SEGUIMIENTO														
AL NÚMERO DE REGISTRO	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_	E.L.TIPO_AITA_
ANIDREG	ANTIG	ORAL	STATINA	O.CONTRATO	E.A.FECHA_ULTIM	E.A.SUPERVIV	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU	E.S.EV_SEGU
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	15	016	15	016	17072019	15	016	17072019	016	17072019	016	17072019	016	17072019
2	15	016	15	016	24022020	15	016	24022020	016	24022020	016	24022020	016	24022020
3	15	016	15	016	20122018	15	016	20122018	016	20122018	016	20122018	016	20122018
4	15	016	15	016	08062018	15	016	08062018	016	08062018	016	08062018	016	08062018
5	15	016	15	016	30072018	15	016	30072018	016	30072018	016	30072018	016	30072018
6	15	016	15	016	14022020	15	016	14022020	016	14022020	016	14022020	016	14022020
7	15	016	15	016	09032020	15	016	09032020	016	09032020	016	09032020	016	09032020
8	15	016	15	016	08112018	15	016	08112018	016	08112018	016	08112018	016	08112018
9	15	016	15	016	19112018	15	016	19112018	016	19112018	016	19112018	016	19112018
10	15	016	15	016	07042020	15	016	07042020	016	07042020	016	07042020	016	07042020
11	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
12	15	016	15	016	23032020	15	016	23032020	016	23032020	016	23032020	016	23032020
13	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
14	15	016	15	016	13082018	15	016	13082018	016	13082018	016	13082018	016	13082018
15	15	016	15	016	07042020	15	016	07042020	016	07042020	016	07042020	016	07042020
16	15	016	15	016	02042020	15	016	02042020	016	02042020	016	02042020	016	02042020
17	15	016	15	016	17072019	15	016	17072019	016	17072019	016	17072019	016	17072019
18	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
19	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
20	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
21	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
22	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
23	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
24	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
25	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
26	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
27	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
28	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017
29	15	016	15	016	19032020	15	016	19032020	016	19032020	016	19032020	016	19032020
30	15	016	15	016	10012017	15	016	10012017	016	10012017	016	10012017	016	10012017

III. 2.c. Metodología estadística: Estudio y test estadístico

Todos los resultados han sido registrados en una ficha personal e introducidos en una base de datos e importada en el programa de análisis estadístico STATA (Statistics/Data Analysis) versión 14.2 para macOS Sierra¹.

Los resultados han sido analizados estadísticamente con el fin de estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos y sentar conclusiones con un alto grado de fiabilidad. Asimismo, durante el proceso de recogida de datos, se ha empleado una cuidadosa técnica metodológica para reducir al mínimo los posibles errores, que pueden influir alterando el grado de confianza de los resultados. Dicha técnica ha consistido en acotar y codificar las posibles respuestas al introducirlas en el formulario, para evitar errores de transcripción y facilitar el análisis estadístico (entrada protegida). Una vez introducidos los datos hay que depurarlos, ya que hay que asumir, a pesar de los mecanismos de control, por lo menos un 2% de errores⁽¹³⁶⁾.

Una vez introducidos los parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, inicialmente se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable.

Hemos asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas y el que tiene mayor consenso entre los investigadores⁽¹³²⁾. El valor α del 0.05 es suficientemente pequeño para que sea asumible por el investigador, pero a la vez no excesivamente pequeño, porque para incluir unos casos extremos, muy poco probables, será necesario aumentar mucho la amplitud del intervalo lo que comporta tener menos información de donde se encuentra el verdadero valor del parámetro⁽¹³²⁾.

Consideramos que los valores de probabilidad “p”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un valor $p < 0.05$ ⁽¹³²⁾.

III.2.c.1.- Estadística descriptiva: síntesis y presentación

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, separando las cuantitativas de las cualitativas.

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante la utilización de la media aritmética, la mediana, la desviación típica, el error estándar, el valor mínimo y el máximo, y el tamaño, valorando, así mismo, la distribución de dicha variable con respecto a la normal mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov. En

¹ Copyright 1985-2015 StataCorp LLC, Statistics/Data Analysis, StataCorp, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845, Estados Unidos. Número de series. <http://www.stata.com>. Número de serie 301406250565

cuanto a las variables cualitativas, han sido sometidas a un análisis de frecuencias que muestra la frecuencia absoluta y el porcentaje correspondiente.

Variables cuantitativas

Para los valores cuantitativos, hemos calculado las medidas de tendencia central (media [X] y mediana[M_e]) y las medidas de dispersión (desviación típica, desviación estándar [de] y varianza). Hemos estudiado de igual modo, los valores máximos y mínimos, rango intercuartílico, número de valores y coeficiente de variación. Se han descrito en función de la normalidad comprobada mediante la prueba de normalidad y simetría y en función de la misma, se han descrito como mediana y rango intercuartílico en variables no normales o como media y desviación estándar en variables normales ⁽¹³⁵⁾. Los resultados obtenidos se expresarán habitualmente con un intervalo de confianza del 95% para el valor de la medida de tendencia central.

Variables cualitativas

Para las variables cualitativas, expresaremos sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes. Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más intuitiva es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría.

III.2.c.2.- Estadística analítica: test de contraste de hipótesis

1) Test de comprobación de normalidad ⁽¹³³⁾

- a) Normalidad: Test de Shapiro Wilk o test de Kolmogorow Smirnov
- b) Homocedasticidad: Test de Levene

2) Análisis bivalente ^(133,134)

- a) Comparación de proporciones independientes (variables cualitativa/nominales)
 - i) *Chi-cuadrado de Pearson: si frecuencia > 5*
 - ii) *Test exacto de Pearson: también aplicable si frecuencia < 5*
- b) Comparación de medias
 - i) *2 grupos*
 - (a) Distribución normal: T de Student: datos independientes
 - (b) Distribución no normal: Test U de Mann-Whitney
 - ii) *3 o más grupos*
 - (a) Distribución no normal: Test de Kruskal Wallis y/o likelihood ratio

III.2.c.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier⁽¹³⁵⁾

Para estimar la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo suele utilizarse el método de Kaplan-Meier. Es un método no paramétrico que relaciona una variable dicotómica (¿ha sucedido el evento o no?) con el tiempo que tarda en producirse. No asume que los datos tengan una distribución particular.

En nuestro caso nos sirve para estimar la permeabilidad de una técnica, calcular la supervivencia libre de eventos cardiovasculares, la supervivencia de los pacientes, el tiempo desde que ingresan hasta que se pierde el seguimiento, etc. Aunque se denomine análisis de supervivencia, no siempre tiene que ser la muerte el acontecimiento de desenlace. El término supervivencia se debe a que en las primeras aplicaciones de esta técnica el evento terminal era el fallo de un elemento o la muerte del sujeto. Pero el evento terminal puede ser la curación del paciente, la recidiva, la aparición de una hemorragia en el postoperatorio, etc.

Este tipo de efectos tienen habitualmente una característica que hace inadecuados otro tipo de análisis estadísticos: la existencia de individuos censurados. Estos son pacientes que salen del estudio antes de que ocurra el evento. Entonces debe hacerse una corrección para que el abandono del protocolo no se registre como “exitus del paciente”, dado que no sabemos si el paciente sigue o no en la situación inicial (vivo). Debe haber “censura” siempre que la falta de datos posteriores a un determinado punto en el tiempo se deba a factores distintos al tratamiento.

En nuestro estudio, si lo que motivó la ausencia del paciente a la visita programada fue un reingreso, no se ha considerado como perdido. En el caso de no saber la causa de dicha ausencia sí que se ha considerado perdido en el seguimiento. Debido a la falta de un registro centralizado, si el paciente ha fallecido o ingresado en otro hospital, no es posible saberlo burocráticamente, por lo que en el análisis estadístico se ha considerado como perdido.

El primer supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que las probabilidades de supervivencia deben ser las mismas para los pacientes seleccionados al principio del estudio que para los reclutados al final.

El segundo supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que los sujetos “censurados” siguen teniendo la misma probabilidad de supervivencia que los que siguen en el estudio.

Entonces debe hacerse una corrección para que el abandono del protocolo no se registre como “muerte”, dado que no sabemos si el paciente sigue o no en la situación inicial (sobreviviendo). Debe haber “censura” siempre que la falta de datos posteriores a un determinado punto en el tiempo se deba a factores distintos al tratamiento.

El tercer y último supuesto del análisis de Kaplan-Meier es que los eventos (muerte o censura) suceden al final del intervalo. Por ello, es importante usar los intervalos más cortos (la mayor cantidad de filas) para el análisis numérico y las curvas. Los intervalos largos producen sesgos hacia supervivencias mayores.

III.2.c.4.- Comentarios al análisis estadístico

Finalmente, hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre el estudio estadístico.

- Primero, debido a que en ocasiones los intervalos en variables cuantitativas agrupaban poca cantidad de casos, determinadas variables han sido transformadas en variables cualitativas, formando intervalos, para favorecer la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado. Esta recodificación se ha usado en el análisis de las variables anatómicas, en función de si la estenosis resultaba significativa o no.

- Segundo, queremos señalar que es muy importante tener en consideración una puntualización estadística, dado que, como se puede apreciar en la relación de pacientes incluidos en el estudio, todos los datos de las historias no siempre estaban completos, por lo que lógicamente algunos de los aspectos analizados no se han estudiado sobre la totalidad, sino sólo sobre aquellos en los que constaban. En comparación de variables con grupos pequeños y no normales según la prueba de Shapiro-Wilk se ha aplicado la prueba de Bonett-Price para comparación de intervalos de confianza de medianas y se han expresado las medianas y rango intercuartílico de los grupos en las casillas correspondientes.

- Tercero, la significación estadística no es sinónimo de utilidad clínica. Un suceso puede ser más frecuente en un determinado grupo de pacientes, pero este hecho puede no tener ninguna relevancia clínica. Y al revés, puede haber un suceso que no tenga una relación estadísticamente significativa, pero que sea clínicamente relevante. En ese caso se debe averiguar si con el aumento de individuos estudiados esta relación pudiera ser estadísticamente significativa.

IV. RESULTADOS

IV.1. Resultados

III.1.a. Estadística analítica

III.1.a.1. Antecedentes médicos

La mayoría de los pacientes son varones (89,3%) y sufren de dislipemia (60,7%), hipertensión arterial (53,6%) y han sido intervenidos previamente (combinado por sectores, 53,6%, siendo 12 de ellos intervenidos a nivel femoro-poplíteo). De los 5 pacientes con cardiopatía isquémica, 3 de ellos han sido revascularizados, todos ellos de forma endovascular (datos no mostrados).

La edad media de los pacientes al ingreso fue de 66,7 años, con una desviación típica de +/- 26,5 años.

Un alto porcentaje de pacientes (60,7%) eran fumadores y aproximadamente un 20% presentaban fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cerebrovascular.

Los valores medios de creatinina al ingreso fueron de 0,94, con una desviación de la media de +/- 0,345, lo que se deduce, que la mayoría de los pacientes no presentaban insuficiencia renal aguda o crónica al ingreso.

Con respecto al tratamiento previo, un 39,3% se encontraban antiagregados con Adiro o Clopidogrel, mientras que, un 21,4% se encontraban anticoagulados con anticoagulación oral o con heparina de bajo peso molecular.

ANTECEDENTES MÉDICO-QUIRÚRGICOS		
		Pacientes
Sexo	Hombre	25 (89,3%)
	Mujer	3 (10,7%)
Edad		28 (66,7+/-26,5)
Diabetes	Si	5 (17,8%)
	No	23 (82,2%)
Dislipemia	Si	17 (60,7%)
	No	11 (39,3%)
Hipertensión arterial	Si	15 (53,6%)
	No	13 (46,4%)
Tabaquismo	Si	17 (60,7%)
	No	11 (39,3%)
Cardiopatía isquémica*	Si	5 (17,8%)
	No	23 (82,2%)
Insuficiencia cardíaca	Si	3 (10,7%)
	No	25 (89,3%)
Fibrilación auricular	Si	6 (21,4%)
	No	22 (78,6%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Si	7 (25%)
	No	21 (75%)
Enfermedad cerebrovascular	Si	5 (17,8%)
	No	23 (82,2%)
Creatinina		0,94 +/- 0,345
Intervención vascular previa		
	Sector aortoiliaco	3 (10,7%)
	Sector femoropoplíteo	12 (42,9%)
Tratamientos previos		
	Anticoagulación oral	6 (21,4%)
	Antiagregación	11 (39,3%)

III.1.a.2. Clasificación y característica de la isquemia

A la llegada al Servicio de Urgencias se valoró la clase de isquemia arterial aguda según la clasificación de Rutherford, con un predominio de la clase IIA (53,6%), es decir, salvable si se trata rápidamente y con movilidad conservadas y escasa pérdida de sensibilidad. Con un tiempo de evolución medio de 27 horas y una desviación estándar de +/- 76 horas, con el tiempo hasta la intervención en horas (es decir, desde la atención por el cirujano vascular de guardia hasta el inicio de la intervención), de 3,4 horas de media y con una desviación estándar de la media de 17,6 horas.

El sector femoropoplíteo y distal (64,3%) fueron los más afectados, siendo la mayoría trombosis de la arteria nativa (46,4%), seguido de trombosis de injerto protésico (17,8%), embolia (14,3%) y en menor proporción aneurismas poplíteos (10,7%), trombosis del stent (7,2%) y trombosis de injerto venoso (3,6%). Con respecto a la puntuación AngioScore determinada por la arteriografía o el AngioTAC al ingreso, fue de 7,25 con una desviación de la media de +/- 3,9 y sin salida distal en 19 de los 28 pacientes analizados (datos no mostrados), es decir, ausencia de permeabilidad en vasos tibiales o peroneo al ingreso.

DATOS DE LA ISQUEMIA ACTUAL	
	Pacientes
Clasificación de la isquemia	
<i>Clase I</i>	5 (17,8%)
<i>Clase IIA</i>	15 (53,6%)
<i>Clase IIB</i>	6 (21,3%)
<i>Clase III</i>	2 (7,3%)
Tiempo de evolución (horas)	28 (27+/-76)
Tiempo para intervención (horas)	28 (3,4+/-17,6)
Localización	
<i>Aortoiliaco</i>	6 (21,4%)
<i>Femoropoplíteo</i>	18 (64,3%)
<i>Distal</i>	18 (64,3%)
Etiología	
<i>Trombosis arteria nativa</i>	13 (46,4%)
<i>Trombosis injerto venoso</i>	1 (3,6%)
<i>Trombosis injerto protésico</i>	5 (17,8%)
<i>Trombosis stent</i>	2 (7,2%)
<i>Embolia</i>	4 (14,3%)
<i>Aneurisma poplíteo</i>	3 (10,7%)
Angioscore	28 (7,25 +/- 3,9)
Runoff previo a fibrinólisis	28 (0, RIQ=1)

III.1.a.3. Análisis de la técnica y de las complicaciones de la fibrinólisis mediante catéter

La media de duración desde el inicio de la fibrinólisis hasta la retirada del catéter fue de 40 horas, es decir, de aproximadamente 1,6 días, con una desviación estándar de la media de +/- 18,5 horas, mediante la vía de abordaje femoral contralateral (73,3%) y cierre a través de compresión manual (80%)

En todos los pacientes el agente utilizado fue la UK (con una media de 102,63 UI/hora – datos no mostrados), asociado a heparinización sistémica en la mayoría de los casos (71,4%).

En relación a la suspensión del tratamiento, se produjo en 4 pacientes, 50% de ellos por embolización distal y el otro 50% por éxito técnico (datos no mostrados). La mayoría de los pacientes, no presentaron complicaciones menores, los que las presentaron, tuvieron sangrado, pseudoaneurisma e infección en la misma proporción (3,6%). La necesidad de fasciotomías o amputación mayor de la extremidad ipsilateral se dio en un 10,7%. Ningún paciente falleció durante el tratamiento.

Un 75% presentó éxito técnico al retirar el catéter, es decir, disolución del trombo en un 70% con restauración del flujo anterógrado. A pesar, de que dicho porcentaje fue alto, 64,3% de los pacientes necesitaron un procedimiento adicional, siendo más frecuente la asociación con la cirugía abierta en un 32,2 % de los casos.

DATOS DE LA FIBRINOLISIS	
	Pacientes
Duración de la fibrinólisis (horas, percutáneas)	15 (40 +/- 18,5)
Agente fibrinolítico	
<i>UK</i>	18 (100%)
Heparinización sistémica	
<i>No</i>	8 (28,6%)
<i>Si</i>	20 (71,4%)
Abordaje percutáneo	
<i>Femoral ipsilateral</i>	3 (20%)
<i>Femoral contralateral</i>	11 (73,3%)
<i>Humeral izquierda</i>	1 (6,7%)
Método de cierre	
<i>Compresión manual</i>	12 (80%)
<i>Cierre percutáneo</i>	3 (20%)
Suspensión del tratamiento	
<i>No</i>	24 (85,7%)
<i>Si</i>	4 (14,3%)
Complicación menor	
<i>No</i>	25 (89,2%)
<i>Sangrado</i>	1 (3,6%)
<i>Pseudoaneurisma</i>	1 (3,6%)
<i>Infección</i>	1 (3,6%)
Complicación mayor	
<i>No</i>	26 (92,9%)
<i>Embolización distal</i>	2 (7,1%)
Éxito técnico	
<i>No</i>	7 (25%)
<i>Si</i>	21 (75%)
Mortalidad	0 (0%)
Procedimiento añadido	
<i>No</i>	10 (35,7%)
<i>Fibrinólisis + angioplastia</i>	7 (25%)
<i>Fibrinólisis + stent</i>	2 (7,1%)
<i>Fibrinólisis + cirugía abierta</i>	9 (32,2%)
Runoff posterior	28 (2, RIQ=1,5)
Fasciotomía	
<i>No</i>	25 (89,3%)
<i>Si</i>	3 (10,7%)
Amputación mayor	
<i>No</i>	25 (89,3%)
<i>Si</i>	3 (10,7%)

También el runoff (salida distal) previo y posterior al tratamiento se tuvo en cuenta, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en los pacientes después de la fibrinólisis dirigida por catéter. Es decir, mejor salida distal post-fibrinólisis que previa a ella.

	Número de arterias	p
Runoff previo	28 (0,57+/-0,92)	<0,001
Runoff posterior	28 (1,64+/-1,03)	

III.1.a.4. Seguimiento

La estancia media hospitalaria fue de 18,82 días. Con respecto al tratamiento al alta, a un 82,1% de los pacientes se pautaron antiagregantes orales como Ácido acetilsalicílico o Clopidogrel, a 57,1% anticoagulantes y a un 53,6% estatinas.

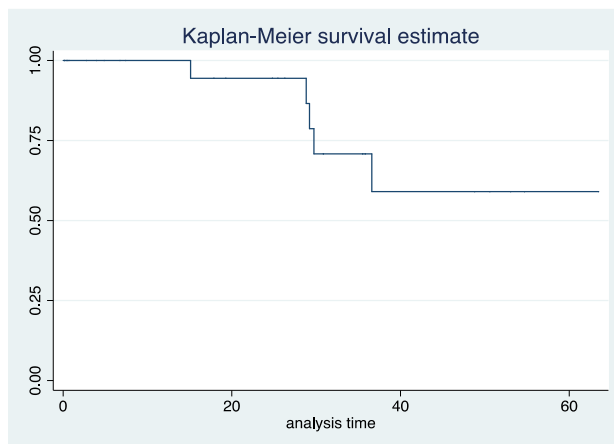
Durante el seguimiento llevado a cabo, el evento más frecuente fue a nivel cardiovascular, en aproximadamente 18% de los pacientes. No se objetivó en ninguno de los pacientes estudiados infarto de miocardio o amputación mayor de la extremidad contralateral.

DATOS DEL SEGUIMIENTO	
	Pacientes
Tratamiento al alta	
<i>Antiagregante</i>	23 (82,1%)
<i>Anticoagulantes</i>	16 (57,1%)
<i>Estatinas</i>	15 (53,6%)
Durante el seguimiento	
<i>Evento cardiovascular</i>	5 (17,9%)
<i>Infarto de miocardio</i>	0 (0%)
<i>Accidente cerebrovascular</i>	2 (7,1%)
<i>Amputación mayor ipsilateral</i>	4 (14,3%)
<i>Amputación mayor contralateral</i>	0 (0%)

III.1.b. Análisis de la supervivencia

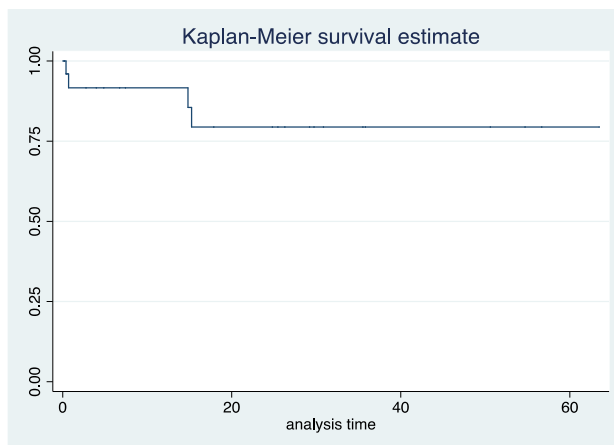
III.1.b.1. Supervivencia global

La supervivencia global al cabo de 20 meses fue de aproximadamente 91,6%, al cabo de 40 meses de 58,6%, manteniéndose de la misma forma al cabo de 60 meses.



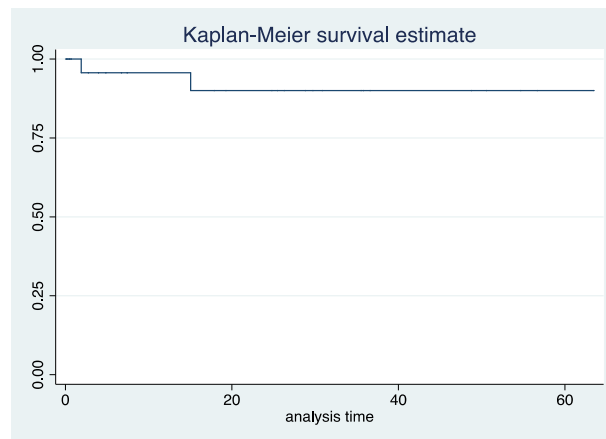
III.1.b.2. Supervivencia libre de evento cardiovascular

La supervivencia libre de evento cardiovascular fue de 80%, manteniéndose así tanto a los 20 meses, 40 meses y los 60 meses.



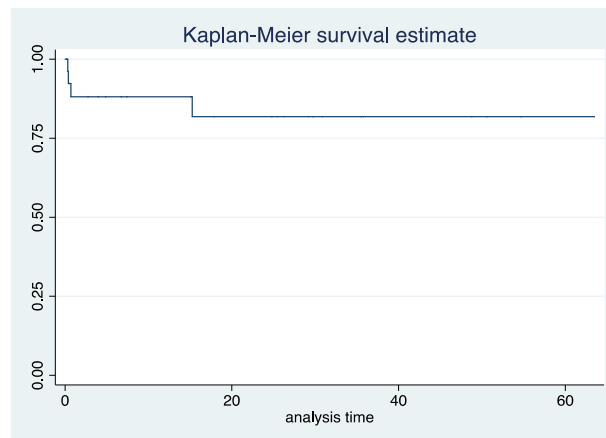
III.1.b.3. Supervivencia libre de accidente cerebrovascular

La supervivencia libre de accidente cerebrovascular fue de aproximadamente 87,5% al cabo de los 20 meses, manteniéndose constante los meses posteriores, hasta los 60 meses de seguimiento.



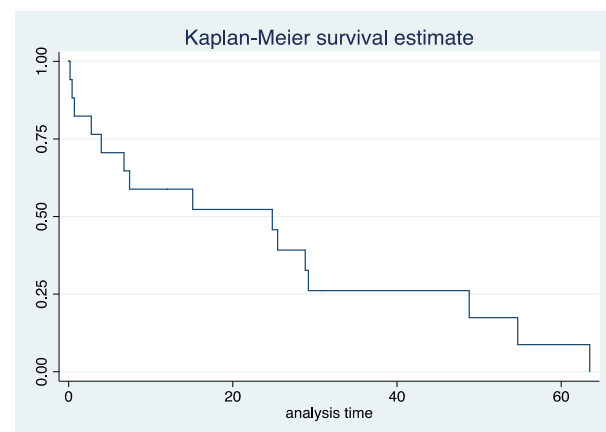
III.1.b.4. Supervivencia libre de amputación ipsilateral

La supervivencia libre de amputación ipsilateral fue de aproximadamente 84%, manteniéndose estable hasta los 60 meses de seguimiento.



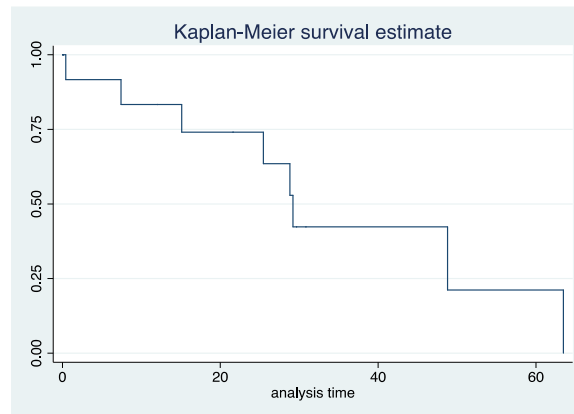
III.1.b.5. Tasa de permeabilidad primaria

La permeabilidad primaria, es decir, el éxito del procedimiento sin otra medida terapéutica añadida fue de 51% a los 20 meses, de 25% a los 40 meses y de 10% a los 60 meses.



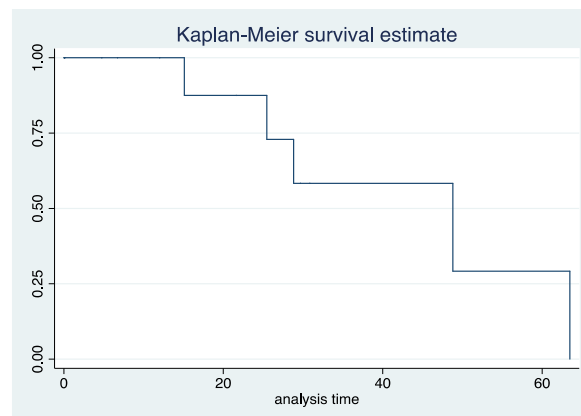
III.1.b.6. Tasa de permeabilidad primaria asistida

La tasa de permeabilidad secundaria, definida como la permeabilidad tras el procedimiento de fibrinólisis más un procedimiento añadido por estenosis sin llegar a oclusión total, fue del 75% a los 20 meses, 31,7% a los 40 meses y de 21% a los 60 meses.



III. 1.b. 7. Tasa de permeabilidad secundaria

La tasa de permeabilidad secundaria, la definimos cuando se ha requerido algún procedimiento posterior para mantenerse, siendo del 84% a los 20 meses, 58,6% a los 40 meses y 28 % a los 60 meses.



IV. DISCUSIÓN

IV.1. Sobre el material y el método

La isquemia arterial aguda se trata de una entidad grave, que puede conllevar a la pérdida de la extremidad si no se trata de forma urgente ⁽²⁾. El hecho de que cada vez la esperanza de vida sea mayor y alteraciones en la pared arterial, conlleva a que su incidencia de 1,6 por cada 10.000 habitantes/año, sea de 20 veces mayor en la población mayor de 80 años ⁽⁷⁾.

Los principales factores de riesgo son el tabaquismo, hipertensión o la insuficiencia cardíaca. Y en menor medida, la fibrilación auricular, la diabetes, dislipemia, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar o enfermedad coronaria ^(12,15,18,21).

El tratamiento de forma precoz es muy importante para mantener la viabilidad de la extremidad. Según la etiología, el estado general del paciente y la clasificación de Rutherford se establece la opción terapéutica más adecuada. Aún así, la tasa de amputación al cabo de un año es del 20 a 30% ⁽¹⁰⁾ y la mortalidad es del 15% ^(5,10,11).

Entre las opciones de tratamiento se encuentra la trombólisis dirigida mediante catéter, en el que principal objetivo es lisar el trombo para permitir la reperusión de los tejidos isquémicos con la mayor brevedad posible. Actualmente, no existe un método estándar que incluya la dosis o la técnica del agente trombolítico.

Algunos estudios han tratado de comparar los resultados de la cirugía abierta respecto a las técnicas endovasculares, sin obtener diferencias significativas con respecto a la tasa de éxito ⁽¹⁰²⁾ o la tasa de amputaciones al cabo de un mes, 6 meses o un año ⁽²⁵⁾. Pero sí con menos mortalidad, y más riesgo de sangrado como se objetiva en el estudio Rochester o TOPAS ⁽¹¹⁰⁾, quedando reseñado de forma más detallada en el siguiente apartado de la discusión.

En nuestro centro de las 301 isquemias arteriales agudas ingresadas en los últimos 5 años, 28 fueron tratadas mediante dicha técnica endovascular, es decir, que sólo un 9,3% han sido tratadas de esta forma y el resto se trataron mediante cirugía abierta. De los 28 pacientes analizados, el procedimiento fue realizado en 6 pacientes en 2019, 4 en 2018, 5 en 2017, 4 en 2016, 3 en 2015 y 3 en 2014, por lo que, objetivamos un aumento progresivo a lo largo de los años de dicha técnica en nuestro Servicio, comparable a estudios como Acosta et al, multicéntrico realizado en Suiza (desde el año 2001 al 2013), donde se observa un uso cada vez mayor de la trombólisis dirigida por catéter a lo largo de los años, pero con un porcentaje mucho más elevado que en nuestro Sector (en el año 2009 37,5% frente al 46,7% en el 2013 versus cirugía abierta 62,5% y 53,3 respectivamente) ⁽¹¹¹⁾.

En nuestro estudio hemos querido mostrar la experiencia acumulada durante 5 años y 11 meses sobre el manejo de la trombólisis dirigida mediante catéter en el sector III de Zaragoza, evaluando tanto el perfil del paciente como de la técnica y el análisis del seguimiento. Para realizar este estudio, hemos realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos proporcionada por el Servicio de estadística de dicho Hospital, con 301 pacientes ingresados bajo el diagnóstico de isquemia arterial aguda desde el día 1 de junio de 2014 a 15 de mayo de 2020, todo ello dentro del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, tras su análisis exhaustivo, realizamos una base de datos con 28 pacientes sometidos a trombólisis dirigida mediante catéter. .

Muchos autores siguen este mismo proceso de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo. Es decir, son varios los estudios retrospectivos, tanto de un centro (como el nuestro) como multicéntricos, que han analizado el perfil del paciente, las características de la fibrinólisis dirigida mediante catéter y sus ventajas frente a la cirugía abierta^(10, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 29, 82, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106). Con respecto a los estudios prospectivos, son menos frecuentes y se objetivan en menor proporción.^(18, 19, 105, 107, 108, 109) en los artículos analizados.

La diferencia principal con la mayoría de los estudios analizados es el tamaño muestral. El objetivo de este estudio es que en un futuro aumente el tamaño muestral ya que es pequeño si lo comparamos con otras series, especialmente con los multicéntricos, como por ejemplo Ebben et al (9877 pacientes)⁽¹⁹⁾.

Nuestro estudio posee un tamaño similar a estudios como Lian et al 2019⁽¹¹²⁾ o Rutherford et al (2013)⁽²⁾, mientras que otros han tenido un número de muestra menor como Irani et al (4 pacientes)⁽¹⁰²⁾.

Al realizar un análisis retrospectivo, es posible que se haya producido un sesgo de selección o la codificación errónea del diagnóstico a la hora del alta hospitalaria, conllevando a infraestimar o sobreestimar dicha técnica. Además, debido a la ausencia de un registro centralizado de defunciones, muchas veces, si no se encontraba reflejado en la historia clínica electrónica del paciente, resultaba complicado establecer la fecha y la causa de la muerte.

Sobre la metodología estadística conviene realizar una serie de aclaraciones:

- En primer lugar, a pesar de haber podido recoger todos los datos recopilando la información tanto de la historia clínica electrónica como de la historia clínica en papel, algunos datos como las arteriografías diagnósticas para establecer el run off distal tanto previo como postquirúrgico, no se encontraban disponibles, por lo tanto, se ha realizado su codificación según la exploración postquirúrgica que figuraba en la evolución clínica. Como ocurre en la mayoría de los trabajos, en ocasiones hay dificultades para conseguir datos sobre el seguimiento (en nuestro caso, no se objetivaron pacientes que habían realizado el seguimiento en otro centro hospitalario) en la mayoría de los casos porque el paciente no acude a la consulta. También algunos datos como la clase de isquemia según la clasificación de Rutherford, no aparecía reflejado en la historia, pero era posible establecerlo por la descripción tanto de la clínica como del flujo arterial que figuraba en el informe de urgencias.
- En segundo lugar, se ha realizado un análisis de la supervivencia Kaplan Meier para el análisis de la supervivencia global, supervivencia libre de evento cardiovascular, libre de accidente cerebrovascular, libre de amputación y de permeabilidad primaria, primaria asistida y secundaria.

IV.2. Sobre los resultados

IV.2. a. Estadística descriptiva

IV.2.a.1 Antecedentes médicos

La edad media de los pacientes ingresados bajo el diagnóstico de isquemia arterial aguda fue de 66,7 años, con una desviación típica de $\pm 26,5$ años. Series como Kassegne et al (2019) ⁽¹⁰⁰⁾ en Francia, Kronlage (2017) en Alemania ⁽¹⁰⁾, Kashyap et al (2011) en Ohio ⁽¹⁰⁸⁾, Arsicot et al (2016), Sebastian et al (2010) ⁽¹⁶⁾, Urbak et al (2017) en Dinamarca ⁽¹⁰⁶⁾, Schrijver et al (2013) ⁽¹¹³⁾ y Bath et al (2018) ⁽¹⁷⁾ coinciden con nuestros resultados. Otros como Sun Hao et al (2019) en China, Grip et al (2017, 2014) en Suecia y Vakhitov et al (2019) en Finlandia objetivan una media de edad ligeramente superior, de aproximadamente, 73 años (pero con una desviación de la media más pequeña ± 8 años) ^(12, 13, 14, 15). Sólo un estudio de los analizados presentó una edad media de 55 años (Bangkok), se caracterizó por una muestra de 37 pacientes, la mayoría ocasionada por embolismos arteriales ⁽²⁰⁾. Por lo expuesto, podríamos deducir un pico de incidencia que afecta fundamentalmente a los pacientes alrededor de los 65-75 años, el hecho de una incidencia en pacientes más jóvenes en países menos desarrollados como Bangkok puede atribuirse a la falta de profilaxis tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular.

Los pacientes fueron fundamentalmente varones (89,3%), coincidiendo con otras series ^(26,65), pero a pesar de ser la mayoría hombres, el porcentaje se estimó alrededor del 60%. Por el contrario, Butt et al (2017) ⁽²²⁾ encontraba más incidencia en mujeres. Esta diferencia podría ser explicada porque se basó en un análisis de los pacientes diabéticos con isquemia arterial aguda, enfermedad con una prevalencia superior en mujeres que en hombres objetivada en varios estudios ^(114,115, 116).

En relación a los antecedentes personales más prevalentes en nuestro estudio, con un porcentaje del 60% se encuentran el tabaquismo, la hipertensión y la dislipemia. Manteniendo un porcentaje alrededor de un 20%, se objetivó antecedentes como la diabetes, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cerebrovascular. Prevalencia similar del tabaquismo (53,4%), de la enfermedad pulmonar (16,2%), diabetes (20,9%) y la fibrilación auricular (20,9%), pero con resultados muy inferiores en los pacientes con dislipemia (19,9%) e hipertensión (42,4%) fueron encontrados en los países orientales como China ⁽¹⁵⁾. En los países occidentales como Alemania, Polonia, Holanda o Suecia ^(21,23), el porcentaje de fumadores se mantiene igual que en nuestro estudio, llegando hasta 84% en países como Dinamarca ⁽¹⁰⁶⁾, al igual que la dislipemia y la hipertensión. En todas las series el 20% de los pacientes diabéticos presentaron isquemia arterial aguda en algún momento de su vida ^(15, 22). La diferencia tan elevada en el porcentaje de pacientes orientales con dislipemia, puede ser atribuido a que la población China tiene una de las prevalencias más bajas del mundo en enfermedad coronaria, contribuida fundamentalmente por su dieta, baja en grasas, que es menos del 50% de lo reportado en Estados Unidos por ejemplo ⁽¹¹⁷⁾.

La media del valor de creatinina fue de 0,94, con una desviación de la media de $\pm 0,345$, lo que se deduce, que la mayoría de los pacientes no presentaban insuficiencia renal

aguda o crónica al ingreso. En nuestro estudio, sólo 1 paciente presentó insuficiencia renal al ingreso (3,57%). Grip et al (2017) en contraste con nuestro estudio, objetiva insuficiencia renal en 33% de los pacientes ingresados ⁽¹²⁾.

Las intervenciones previas se produjeron en un 53,6% de los pacientes, siendo aproximadamente el 80% en el sector femoro- poplíteo. Porcentajes similares se encuentran en estudios como Grip et al, un análisis retrospectivo multicéntrico de 749 procedimientos realizados en Suecia, donde el 40%, ya había sido intervenido previamente ⁽¹²⁾ o Arsicot et al aproximadamente en el 66%; en cambio, otros como Kashyap et al ⁽¹⁰⁸⁾ objetivan una intervención previa en un porcentaje mucho más alto (82%). La antiagregación previa al tratamiento se objetivó en un 39,3% de los pacientes y la anticoagulación en un 21,4%. Sólo se encontró un paciente, que había sido sometido a una intervención en el sector femoro- poplíteo previa, y que no se encontraba anticoagulado o antiagregado. Sólo un estudio refleja el tratamiento previo con antiagregación, objetivando un porcentaje del 84% en pacientes en tratamiento con ácido acetilsalicílico o clopidogrel al inicio de la clínica, dicho porcentaje más alto puede estar relacionado con que 91% de los pacientes de dicho estudio tenían un stent en el sector ilio – femoral, en contraste, con nuestro estudio en el que sólo lo presentaban 28,6% (incluyendo stent, bypass con vena o con prótesis)

IV.2.a.2. Clasificación y característica de la isquemia

La mayoría de las isquemias arteriales agudas de extremidades inferiores que llegaron al Servicio de Urgencias fueron de Clase IIA (53,6%). La clase IIB, Clase I y Clase III, se hallaron en un 21,3%, 17,8%, 7,3% respectivamente. Al igual que en nuestro estudio, la clase más frecuente en Grip et al ⁽¹²⁾ fue la clase clase IIA (58,9%,- en otras series llegando hasta un 87,6%), la clase I 16,5%, la clase IIB 24,3% y la clase III 0,3%. En contraste con este estudio y el nuestro, Kashyap et al objetivan en una serie de 119 pacientes un 68% de las isquemias de clase I ⁽¹⁰⁸⁾. Otro estudio realizado en Suecia analizando a los pacientes diabéticos obtuvo un 50% de isquemia clase IIA tanto en diabéticos como en pacientes no diabéticos, en cambio, la segunda más frecuente fue la clase I en los primeros y la clase IIB en los segundos. A pesar de que, hay que individualizar la indicación terapéutica a cada tipo de paciente, grado de isquemia y estado general, en la mayoría de los artículos se establece que la trombólisis dirigida mediante catéter es una técnica indicada para isquemias agudas de clase I y IIA, es decir las isquemias moderadas se tratarían mediante técnicas endovasculares mientras que las más severas requerirían un tratamiento quirúrgico urgente. De ahí que sean las objetivadas de manera más frecuente en varios estudios ^(14, 25, 26, 103, 113, 118, 119).

El tiempo de evolución medio fue de 27 horas (es decir, desde la atención por el cirujano vascular de guardia hasta el inicio de la intervención), con una desviación de la media de 3,4 horas de media. En el caso de Braun et al y Shannon et al ^(25, 94) el tiempo de evolución fue de 2 y 9 horas respectivamente, se trataba de un caso clínico con un único paciente cada uno. Otros estudios realizados en un solo centro pero con una muestra mayor, encuentran más días desde el inicio de la clínica, 5 días en el caso de Arsicot et al ⁽¹⁰³⁾ que realizó un análisis de 12 pacientes con trombosis del stent en el sector de femoral superficial y 6,5 días en el caso de Rutherford et al ⁽³⁾ con una muestra de 28 pacientes. En Dinamarca, Urbak et al ⁽¹⁰⁶⁾ con una muestra de 249 pacientes, sitúa el 42% de los pacientes entre los 2 y los 7 días de evolución. Curiosamente, en 1994 Shortell et al ⁽¹²¹⁾ no establecieron el tiempo de

evolución como factor predictor de la supervivencia libre de amputación, en contraste con esto, Vakhitov en el 2014 establece que la duración prolongada de los síntomas es significativa a la hora de determinar el fracaso del tratamiento y aumentando el mismo un 5% al día.

El sector más afectado en nuestro estudio fue el sector femoropoplíteo y distal en un 64,3%. El sector aorto ilíaco se vio afectado en un 21,4% de los pacientes. Estudios recientes como Sun Hao ⁽¹⁵⁾ (2019) y Obara ⁽¹²²⁾ (2018) establecen como el sector más afecto el femoropoplíteo (48,7%), seguido del femoral (23%) y el ilíaco (11%). Con porcentajes inferiores, pero también de predominio femoro- poplíteo en el 2017 (Urbak et al) ⁽¹⁰⁶⁾ y en el 2018 (Ebben et al) ⁽¹⁹⁾ objetivan cifras del 37%. De los estudios analizados, sólo un caso clínico de una paciente con antecedentes de adenocarcinoma de pulmón presentó una trombosis de arteria ilíaca común y externa ⁽¹²⁵⁾. Con respecto al éxito técnico Kashyap et al ⁽¹⁰⁸⁾ establecen que es mayor en las trombosis aorto-ilíacas (a pesar de requerir un 91% una técnica adicional de tratamiento), al igual que este autor, otros como Daria et al (2020) también establecen un peor pronóstico en lesiones infrapoplíteas.

En nuestro estudio objetivamos trombosis de la arteria nativa en un 46,4% de los pacientes, seguido de trombosis de injerto protésico (17,8%), embolia (14,3%) y en menor proporción de aneurismas poplíteos (10,7%), trombosis del stent (7,2%) y trombosis de injerto venoso (3,6%), de manera similar a informes anteriores ^(15, 101, 124). Series como Soares et al encontraron porcentajes más bajos de trombosis de injerto venoso 1,6% y de aneurismas poplíteos 7%, pero más altos de trombosis de injerto protésico/stent 30,5% ⁽²⁹⁾ (en Arsicot et al hasta un 25% por fractura del stent) ⁽¹⁰³⁾, coincidiendo con Butt et al ⁽²²⁾. Grip et al ⁽¹²⁾ al contrario de lo expuesto anteriormente, objetivó porcentajes de hasta 40% en trombosis de injerto/stent, del 27,7% en arterias nativas y de 25% en embolias. El porcentaje menor de embolias a favor del aumento de la trombosis, podría ser explicado por el uso de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. La serie que objetiva mayores cifras de embolia, es de un 61%, por Wongwanit et al, estudio retrospectivo realizado en Bangkok ⁽²⁰⁾. El único paciente incluido en nuestro estudio con aneurisma poplíteo no era diabético, varios estudios actualmente relatan la protección de la diabetes frente a los aneurismas ^(125,126).

Una de las razones de que los pacientes con stent en el sector femoral presenten reestenosis, es por la proliferación miointimal, registrada en la literatura en un porcentaje de 30% a 40% a los 2 años ⁽¹²³⁾. En el ensayo STILE ⁽¹²⁴⁾ la tasa de reestenosis fue similar, es decir, de 48% en la oclusión de injerto/ stent. En menor proporción de 16,3% en las embolias, 25,4% en las trombosis y de 34% en los aneurismas poplíteos. Cabe destacar, que se espera que la proporción de pacientes con trombosis del stent sea cada vez mayor, dado al uso cada vez más frecuente de las técnicas endovasculares.

A pesar de ser una escala detallada en un único estudio analizado, nos pareció útil su utilización para la valoración de la angiografía diagnóstica, con el fin de predecir como en el estudio de Morris et al (2017) el riesgo de amputación. Nuestra media fue de 7,25, con una desviación de la media de +/- 3,25. La puntuación AngioScore correlaciona el nivel de oclusión o estenosis de las arterias ilíacas, femorales, poplíteas, tibiales y peroneas con el riesgo de amputación. Según dicho estudio, una puntuación menor o igual a 4 tiene un riesgo bajo de amputación, de 5 a 9 un riesgo intermedio y si es mayor o igual a 10 un riesgo alto ⁽⁹⁹⁾.

En relación a la salida distal tanto antes del procedimiento como después, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, es decir, que tras el tratamiento de fibrinólisis dirigida mediante catéter se pasaba de ausencia de salida a la salida por dos vasos distales. En nuestro caso el run off previo fue de 0 (67,85%), 1 (10,7%), de 2 (17,85%) y de 3 (3,57%) y el posterior al tratamiento de 14,28%, 32,14%, 28,57% y 25% respectivamente. Sun Hao describe un run off previo de 0 en 4,7%, de 1 en 32%, de 2 en 49,2% y de 3 en 14,1%, siendo los dos primeros malos y los dos últimos buenos, coincidiendo con series como Rutherford et al ⁽³⁾ o Urbak et al ⁽¹⁰⁶⁾. Este parámetro es importante porque en estudios como el primero fue un parámetro estadísticamente significativo en la tasa de permeabilidad primaria (junto con la longitud de segmento ocluido y el grado de isquemia) ^(15, 22). También Urbak et al ⁽¹⁰⁶⁾ relacionó la amputación y la mortalidad más alta a los 30 días en los pacientes con ausencia de salida distal.

Otra manera de valorar la salida distal es mediante el índice crural, que consiste en puntuar del 0 al 4 tanto la arteria peronea, tibial posterior y tibial anterior (0: sin oclusión, 1 oclusión total < 5 cm, 2: oclusión total < 10 cm, 3: oclusión total < 15 cm y 4: oclusión total > 15 cm). La suma determinará el índice crural (Índice 0: suma igual a 0, índice I: suma desde 1 a 3, índice II: suma de 4 a 6, índice III: suma de 7 a 9 e índice IV: suma de 10 a 12). Un índice crural de IV tiene mayor riesgo de reestenosis o reoclusión ⁽¹²⁷⁾.

La Sociedad de Cirugía Vascular, también establece la asignación de una puntuación para la arteria poplítea (1: si existe oclusión total) y para peronea, tibial anterior y posterior (0: < 20% de estenosis, 1: 21% a 49% de estenosis, 2: 50 a 99% de estenosis). La suma determinará si la salida es buena <5, comprometida 5 a 9 o mala 10. Lo que determinará estar un 83,33% libre de estenosis al año, un 40% o un 25% respectivamente ⁽¹¹²⁾.

IV.2.a. 3. Análisis de la técnica y de las complicaciones de la fibrinólisis mediante catéter

La media de duración desde el inicio de la fibrinólisis hasta la retirada del catéter fue de 40 horas (para una muestra de 15 pacientes), es decir de aproximadamente 1,6 días, mediante infusión continua de uroquinasa (con una media de 102,63 UI/hora) y heparina sódica sistémica en un 71,4% de los pacientes. Coincidiendo con nuestro estudio Arsicot et al, con 46 horas de tratamiento. Algunas series mantuvieron el tratamiento durante un periodo de tiempo más corto: Grip et al 25 horas ⁽¹⁰⁶⁾, Wickström et al y Ebben ⁽¹⁹⁾ de 27 horas (con dosis de 100.000 UI/ hora de UK), Wongwanit et al de 21,29 horas ⁽²⁰⁾ (rt-PA a 1-2 mg/hora a través del catéter). Cabe destacar, que influye considerablemente la dosis de fibrinolítico que se suministra por ejemplo Harm et al ⁽¹⁸⁾ con dosis altas de rt-PA o UK (mayor o igual de 0.8 mg/hora en el caso del rt-PA y de 75.000 en el caso de la UK) obtienen una duración media de 21,5 horas (con mayor riesgo de sangrado según el ensayo DUEI) y con dosis bajas (menor de 0.8 mg/hora de rt-PA y de menos de 75.000) de 32,7 horas. El hecho de incluir a 15 pacientes, en lugar de los 28 analizados, fue porque existían 13 pacientes que se habían sometido a fibrinólisis intraarterial mediante un bolo único de UK intraoperatoria. Incluir estos datos en la media de duración podrían infraestimar el tiempo de tratamiento.

No existe un método estándar de trombólisis dirigida mediante catéter que incluya la dosis y la técnica del agente trombolítico. Existen varios métodos de administración trombolítica: infusión continua, bolos y spray/ alta presión intermitente/ pulverización de pulso. En nuestro estudio fundamentalmente, se suministraba un bolo en quirófano de 250.000 UI de UK y posteriormente infusión continua de aproximadamente 102,63 UI/hora con heparina sódica sistémica. Coincidiendo con Sun Hao et al ⁽¹⁰⁵⁾, Arsicot ⁽¹⁰³⁾, Ebben et al ⁽¹⁹⁾ y Shortell et al ⁽¹²¹⁾. Dosis más elevadas son utilizadas por Kassegne et al y Shannon et al (UK 175.000 UI/hora + heparina sistémica 583 UI/hora) ⁽¹⁰⁰⁾, el primero con tasa de éxito alrededor del 74% y el segundo con una complicación grave como el hematoma epidural espontáneo que causó la paraplejia al paciente.

En nuestro estudio el 100% del agente trombolítico fue la UK. Actualmente la mayoría de los estudios utilizan el rt-PA. La UK ha sido el agente más utilizado para comparar la cirugía versus dicha técnica endovascular, en aspectos de eficacia y seguridad es comparable al rt-PA, siendo más barata que este último ⁽⁸³⁾. No se establecen diferencias significativas con respecto a la mortalidad, tasa de amputación o hemorragias en los pacientes en los que se ha comparado los dos fibrinolíticos, aunque cabe destacar la presencia de más complicaciones hemorrágicas con el rt-PA (pese a estos diferentes estudios una revisión sistemática de la Cochrane en el 2010, establece que dichos resultados no son estadísticamente significativos), pero con una actuación más rápida, por lo que, necesitaría un menor tiempo de infusión ⁽¹⁸⁾. Otros estudios como Zuckerman et al han encontrado mejores resultados mediante la terapia con rt-PA cuando la afectación se produce en los vasos tibiales.

Con relación a la heparina en la mayoría de los casos fue administrada de forma concomitante a la terapia de trombólisis. Con respecto a los beneficios y riesgos de la heparina en la trombólisis dirigida mediante catéter. Su uso en nuestro Hospital es debido a que se ha sugerido que su administración concomitante con el agente fibrinolítico puede prevenir la trombosis pericatóter ⁽⁸⁶⁾. Algunos estudios refieren que su uso conlleva a más complicaciones hemorrágicas y ausencia de beneficios a corto o largo plazo en términos de eficacia ⁽⁸⁷⁾. Otras series, recomiendan un bolo de heparina de 2500 UI, seguido de infusión continua de 500 U/h para mantener el TTPA en 1.25 a 1.5. Se objetivó en algunos estudios más necesidad de transfusiones sanguíneas, más fasciotomías y más complicaciones en el acceso femoral ⁽⁶⁵⁾. En nuestro caso ningún paciente tuvo complicaciones hemorrágicas mayores y sólo un 3,6% presentó complicaciones menores.

Como en nuestro estudio la mayoría de las series realizaron abordaje mediante arteria femoral contralateral ^(10, 12, 13, 22, 25, 26, 103, 104, 106, 108, 110, 124, 128, 129). Tanto el acceso anterógrado y el acceso vía humeral se asoció a una mayor tasa de complicaciones.

La técnica de cierre más utilizada fue la compresión manual en un 80% de los pacientes, sólo dos de los estudios analizados se centraron en la técnica de cierre que fue en ambos percutánea siendo recomendada para evitar complicaciones hemorrágicas al final del procedimiento. Nuestra muestra fue pequeña, pero de los 12 pacientes ninguno presentó complicaciones hemorrágicas al final del procedimiento.

La suspensión del tratamiento se dio en 14,3% de los pacientes, de los cuáles la mitad fue por embolización distal. En nuestra serie 7,1% de los pacientes la presentaron, coincidiendo con el riesgo reflejado en la literatura ^(102, 104, 120). Braun et al hallaron porcentajes de hasta el 12%. Otros estudios como los de Plate et al o Shanon et al objetivaron un 4,2%

de sangrado mayor que obligaba a finalizar el tratamiento ⁽¹²⁹⁾. En varias series se coinciden en las complicaciones como accidente cerebrovascular hemorrágico 1-2,3%, hemorragia mayor 5,1% y hemorragia menor 14,8% ^(18, 19, 53). Con porcentaje inferior de suspensión fueron estudios como Kassegne et al (6%) (su valor menor que en otras series puede estar justificado por el ajuste de la UK al peso) y con un porcentaje muy superior Grip et al 33%, posiblemente justificado por el uso de dosis elevadas de rt-PA y heparina concomitante.

Durante el procedimiento no falleció ningún paciente. Series como van den Berg et al obtuvieron porcentajes menores del 1%.

La necesidad de fasciotomía se halló en un 10,7% que coincidió con series como Grip et al ⁽¹³⁾. Un total del 10,7% de los pacientes fueron sometidos a una amputación de la extremidad inferior, cifras similares a Harm et al ⁽¹⁸⁾. En otras series las cifras llegaron a ser del doble como en Plate et al y Fletcher et al ⁽¹²⁹⁾ o ligeramente superiores como Lian et al 16,6%.

Nuestra tasa de éxito inmediato fue del 75%, dicho parámetro lo hemos definido como disolución del trombo en un 70% con restauración del flujo anterógrado ⁽⁹⁵⁾. Las tasas de éxito informadas son amplias desde el 38% hasta los 100% ^(10,15), siendo el 80% el valor más frecuente en varias series como Kassegne et al ⁽¹⁰⁰⁾, Grip et al ⁽¹³⁾, Kashyap et al ⁽⁸²⁾, Theodoridis et al ⁽²⁶⁾, Schrijver ⁽¹³¹⁾, Vakhitov et al ⁽¹⁰⁴⁾ entre otros ^(16, 18, 20, 112, 120). En dicha variable influyen dos conceptos: más éxito en arterias nativas (o injertos de más de 1 año), por lo que, si hay mayor porcentaje de trombosis en estas arterias el éxito técnico será mayor, y por otro lado, en algunas series el éxito técnico se establece en disolución del trombo del 50% y en otras del 95%. Otros factores que se han establecido como estadísticamente significativos en el éxito técnico han sido: edad < 70 años, isquemia grado II y diabéticos ⁽¹²⁰⁾.

Se pudo comprobar que el éxito técnico tanto en bajas dosis como en altas dosis de fibrinolíticos fue parecida, aunque hay mejor permeabilidad de los vasos en menos tiempo y mayor incidencia de complicaciones en los suministrados a altas dosis.

Un 35,7% de los pacientes no precisó tratamiento adicional. Del 74,3% que precisaron algún tratamiento adicional, el más frecuente fue la cirugía abierta 32,2%, angioplastia 25% y stent 7,1%. En la mayoría de las series un 80% de los pacientes necesitó un procedimiento adyuvante, sobre todo en etiologías como la trombosis arterial, oclusión del injerto/stent o aneurisma poplíteo. En el caso de la embolia se necesitó en un 67%. ^(12,17,106) Lo que se puede deducir, que a pesar de que la trombólisis es una situación exitosa, requiere en la mayoría de los casos una terapia adicional para lograr un resultado duradero. El hecho de que en la mayoría de los estudios se incluya dentro de la permeabilidad primaria, aumenta la tasa de la misma.

IV.2.a.4. Seguimiento

Nuestra estancia hospitalaria media fue de 18,82 días. Aunque en los estudios analizados no figuran los días de estancia hospitalaria, todos coinciden en que son más cortas en comparación con la cirugía abierta, llegando a ser de hasta 4,6 días menos ^(10, 15). Es fundamental el análisis de dicha variable para valorar el impacto económico de la técnica. A pesar de que su impacto económico es 3 veces más alto que un ingreso normal (1240 euros de procedimiento radiológico, 456 euros por día de ingreso en la planta de Cirugía Vascular, 436 euros de UK al día y 85 euros en Laboratorio) ⁽¹⁹⁾, cabe destacar que los días de ingreso

también suelen ser menores de manera considerable. En nuestro análisis, dicha comparación no ha sido objeto actual del estudio, tratándose de una de nuestras limitaciones.

Con respecto al tratamiento al alta, a un 82,1% de los pacientes se pautaron antiagregantes orales como Ácido acetilsalicílico o Clopidogrel, a 57,1% anticoagulantes y a un 53,6% estatinas. La combinación de antiagregante y anticoagulante al alta fue de 42,85% (25% fibrinólisis asociada a angioplastia y un 33,33% asociado a cirugía abierta). Según un estudio de un solo centro de la Universidad de Heidelberg la terapia de antiagregación dual asociada a anticoagulación de por vida, fue ventajosa en el caso de las embolias, pero no mejoró la supervivencia libre de amputación ni la permeabilidad tanto en las embolias como en las trombosis, pero sí se asoció a mayor riesgo de sangrado ⁽¹⁰⁾. Daria et al ⁽⁹⁸⁾ establece que tras el tratamiento endovascular la doble antiagregación previene la reestenosis durante los seis primeros meses, posteriormente se recomendaría monoterapia y en el caso de cirugía abierta la recomendación es de antiagregación asociada a anticoagulación. En nuestro estudio todos los pacientes a los que se les había implantado un stent o realizado angioplastia, se trataron al alta con antiagregantes (excepto una angioplastia, por isquemia de origen embólico, que sólo se trató con anticoagulación). Los que se sometieron a cirugía abierta se trataron mediante antiagregación fundamentalmente, excepto un paciente, que fue tratado de manera exclusiva con anticoagulación, posiblemente por su antecedentes de fibrilación auricular, dado a su avanzada edad y el riesgo de sangrado, se valoró el riesgo beneficio y se decidió optar por sólo la anticoagulación.

Durante el seguimiento llevado a cabo, el evento más frecuente fue a nivel cardiovascular, en aproximadamente 18% de los pacientes. Seguido de la amputación ipsilateral (14,3%) y el accidente cerebrovascular (7,1%). No se objetivó en ninguno de los pacientes estudiados infarto de miocardio o amputación mayor de la extremidad contralateral. Estudios como el de Sun Hao ⁽¹⁵⁾ de los 191 pacientes analizados sólo uno presentó un infarto de miocardio que ocasionó su muerte. Cabe resaltar, que muchos estudios analizados han revisado las complicaciones tanto cardiovasculares como cerebrales durante la técnica, no figurando los datos referidos al seguimiento a largo plazo. Con respecto a la tasa de amputación contralateral, la mayoría de los estudios pueden infraestimar dicho porcentaje dado a que por lo general, figura la tasa de amputación a los 30 días. Tasas menores que en nuestro estudios son las de Sun Hao (8,4%) ⁽¹⁵⁾, Kronlage (1,5%) ⁽¹⁰⁾, Flis et al (0%) ⁽¹¹⁸⁾. Coincidiendo con nuestro estudio destaca Grip et al ⁽¹³⁾, Sebastian et al ⁽⁹⁷⁾ y Lian et al ⁽¹¹²⁾. Porcentajes mayores son objetivados por Kuoppala et al de 25,5% ⁽⁶⁵⁾ (siendo el injerto autólogo un factor de riesgo, dado a que se suele producir una reacción inflamatoria en la pared venosa alrededor de la sutura y el protésico un factor protector). En definitiva, en la literatura la amputación puede ser necesaria en el 16 % al 44% de los pacientes durante el primer mes de revascularización, siendo objetivadas en menor medida en injertos protésicos, trombólisis asociada a técnicas endovasculares, raza blanca y menores de 65 años.

⁽¹⁷⁾

IV.2.b. Análisis de la supervivencia

IV. 2.b.1. Supervivencia global

La supervivencia global en la mayoría de los estudios fue analizada al cabo de 1 año y 5 años. La mayoría al cabo de un año se encontraba alrededor del 90%⁽¹⁰⁾, coincidiendo con nuestro estudio que fue del 91,6%; mientras que al cabo de 5 años alrededor del 80%. Ejemplo de esto son estudios como Baril et al 94,% al cabo del año y 79,5% a los 5 años, Kassegne et al 94,4% al año y 75% a los 5 años ⁽¹⁰⁰⁾, Soares et al 83,3% a los 2 años ⁽¹²⁹⁾. En nuestro estudio la supervivencia global fue de 58,6% a los 5 años, diferencia que se puede atribuir a que los estudios anteriores sólo incluían isquemias grado IIA, es decir de menos evolución y muchas veces con pacientes con mejor estado general y sin tantas comorbilidades.

Los pacientes diabéticos presentan menor supervivencia, lo que puede verse influenciado por la clasificación errónea debido a la neuropatía, es decir al no tener sensibilidad, tardan más en acudir al Servicio de Urgencias y darse cuenta de sus síntomas, llevando a una subestimación de la gravedad. La supervivencia también es menor en mujeres, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alteraciones cardíacas y renales, hipertensión y mayores de 83 años ⁽¹³⁰⁾, coincidiendo con Kuoppala et al y el estudio NATALI. Motivo de contradicción son la presencia de fibrilación auricular (en algunos estudios no tratada como factor independiente de mortalidad) y el sexo femenino (además cabría esperar una menor mortalidad, dado a que su esperanza de vida es mayor).

En algunas series como Grip et al ⁽¹²⁾ la supervivencia al cabo de 30 días es de aproximadamente 95%, sin diferencias significativas entre origen trombótico o isquémico.

IV.2.b.2. Supervivencia libre de evento cardiovascular

La supervivencia libre de evento cardiovascular fue de 80%, siendo ligeramente inferior la hallada por Vakhitov et al, que objetiva que el 70% de la mortalidad fue por alteraciones cardiovasculares, más en pacientes de edad avanzada y en pacientes con fibrilación auricular.

En la mayoría de los estudios no se ha tenido en cuenta dichas variables, aunque sí se ha analizado como complicación durante la fibrinólisis o en postoperatorio inmediato.

IV.2.b.3. Supervivencia libre de accidente cerebrovascular

En nuestro estudio la supervivencia libre de accidente cerebrovascular fue de 87,5%.

La tasa de accidente cerebrovascular es de aproximadamente 1,2% en la mayoría de los estudios como Sun Hao ⁽¹⁵⁾, Braun et al ⁽²⁵⁾, Berridge et al ⁽⁷²³⁾, Bath et al ⁽¹⁷⁾ o Van den Berg et al ⁽⁵³⁾. Según el agente fibrinolítico la UK presenta un 0,6% y el rt-PA un 2,8%.

IV.2.b.4. Supervivencia libre de amputación ipsilateral

La mayoría de los trabajos se centran en la supervivencia libre de amputación, analizando los resultados a corto y mediano plazo, difiriendo en el tamaño de la muestra y el tiempo de análisis.

Coincidiendo con nuestro estudio, 84%, series como Soares et al encuentran una supervivencia libre de amputación del 83,3% a los 2 años ⁽²⁹⁾

La supervivencia libre de amputación es más baja en diabéticos y pacientes con isquemia crónica grado IV.

IV.2.b.5. Tasa de permeabilidad

La tasa de permeabilidad primaria se ve influenciada por el segmento oclusivo, el run off distal y el grado de isquemia ⁽¹⁵⁾.

Con respecto a la tasa de permeabilidad primaria, fue de 51% a los 20 meses, de 25% a los 40 meses y de 10% a los 60 meses, coincidiendo con Kashyap et al ⁽¹⁰⁸⁾. En este último se objetivan peor tasa de permeabilidad primaria en trombosis femoro- poplíteas y trombosis de injerto.

Estudios como Sun Hao et al obtienen una tasa de permeabilidad primaria más elevada, al cabo de 12 meses de 74,3% y a los 5 años de 61,5%; diferencia que se puede explicar por variables como el tracto de salida que en la mayoría de nuestros pacientes era de cero y en este estudio era de aproximadamente dos vasos. La permeabilidad primaria total fue mejor en el grupo de las isquemias de origen embólico que de origen trombótico (83,1% versus 61,5% al año) y en aneurismas poplíteos (debido a la eliminación incompleta, a veces, de los trombos), también objetivado por Günes et al ⁽¹²⁴⁾ y Grip et al ⁽¹²⁾. En nuestro caso no fue objeto de nuestro estudio actual.

Con respecto a la permeabilidad secundaria que fue del 84% a los 20 meses, 58,6% a los 40 meses y 28 % a los 60 meses. Algunos estudios obtienen peores resultados al cabo del año, como Kassegne et al con un 54,2%, coincidiendo con Conrad et al. En dicha permeabilidad influye la localización infragenicular y el tiempo de isquemia menor de 48 horas. Y otros mejores, como Grip et al ⁽¹²⁾ con 75% de permeabilidad al cabo de los 5 años.

Si comparamos la permeabilidad primaria como secundaria de la arteria nativa con la prótesis (60% y 30% versus 65% y 55%), se obtiene una diferencia estadísticamente significativa a favor de la arteria nativa en la permeabilidad primaria, no siendo estadísticamente significativa en la secundaria. El análisis de la permeabilidad a largo plazo conlleva a más amputaciones en el caso del bypass con prótesis ^(124, 127). Otros estudios muestran mejor permeabilidad primaria en el caso de los injertos protésicos ⁽¹⁷⁾, esto a veces se puede explicar porque a veces las venas son utilizadas para lesiones más distales, y las prótesis para lesiones más proximales y posiblemente con mejor run off distal.

La permeabilidad primaria es siempre menor que la terciaria, dado a que si un paciente es sometido a un tratamiento y se le produce estenosis u oclusión total arterial, se contabilizaría como ausencia de permeabilidad primaria, y se establecería como permeabilidad primaria asistida o secundaria.

En los estudios analizados la permeabilidad no se ve influenciada por las altas dosis de fibrinolítico, pero sí hay mejor permeabilidad de los vasos en los procedimientos más cortos, a expensas de más complicaciones de sangrado.

Cabe destacar la importancia de la terapia anticoagulante como antiagregante de forma adecuada para intentar mejorar dichos porcentajes y de si existe una lesión subyacente pueda ser tratada, de lo contrario la permeabilidad al año sería menor del 10%.

IV.3. Limitaciones y comentarios finales

Nuestro estudio, tiene varias limitaciones, por lo que los resultados aportados hay que interpretarlos con cierta cautela por diversas razones.

En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, con un número de muestra muy pequeño, no pudiéndose aplicar pruebas paramétricas a todos los cálculos. Los datos de algunas variables (datos que figuraban en arteriografías realizadas antes de la informatización de dicha técnica de imagen) no se han podido recuperar y por lo tanto el análisis se ha realizado con los datos disponibles. Esta limitación se ha solucionado gracias a que actualmente, las exploraciones realizadas en el quirófano se encuentran en la historia clínica electrónica.

En segundo lugar, algunas variables no se encontraban registradas, para solucionar este problema hemos creado una base de datos en Excel para el registro de las fibrinólisis dirigidas mediante catéter.

En tercer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, sin embargo, los estudios multicéntricos tienen en general un mayor número de pacientes y son aplicables a más población por tener mayor validez interna.

En cuarto lugar, no existe un método estándar de trombólisis dirigida mediante catéter que incluya la dosis y la técnica del agente trombolítico, por lo que hemos creado un protocolo para intentar estandarizar lo máximo posible el tratamiento y facilitar el trabajo de enfermería.

VI. RESUMEN

VI. Resumen

Objetivo principal: determinar el perfil del paciente, la técnica, las complicaciones y los resultados a corto y a largo plazo de la fibrinólisis dirigida mediante catéter en el Sector III de Zaragoza.

Objetivo secundario: realizar un análisis estadístico de las características referentes al perfil del paciente y de la técnica y comparar nuestros resultados con otros estudios publicados en diferentes bases de datos.

Método: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo, a partir de 301 pacientes diagnosticados de isquemia arterial aguda entre el 01 de junio de 2014 al 15 de mayo de 2020, ambos incluidos. Se incluyeron en el estudio 28 pacientes tratados mediante fibrinólisis dirigida mediante catéter. Se realizó una base de datos con las variables epidemiológicas, clínicas, relacionadas con la técnica y con los resultados a corto y largo plazo, para su posterior análisis estadístico descriptivo y de la supervivencia.

Resultados: La mayoría de los pacientes eran varones (89,3%), con una edad media de 66,7 años. Con respecto a los antecedentes personales: 60,7% eran fumadores con dislipemia y 53,6% hipertensos. Fueron intervenidos previamente un 53,6% (la mayoría en el sector aorto ilíaco). Se objetivó un predominio de la clase IIA (53,6%), con un tiempo medio de evolución de 27 horas, siendo el más afectado el sector femoro- poplíteo (64,3%). La media de duración de la fibrinólisis dirigida por catéter fue de 1,6 días, la mayoría por abordaje vía femoral contralateral, con uroquinasa y cierre con compresión manual. El éxito técnico se obtuvo en un 75% de los pacientes, necesitando un 64,3% un procedimiento adicional. La tasa de amputación mayor ipsilateral fue del 10,7% y de infección, pseudoaneurismas o sangrados fue del 3,6%. La mayoría de los pacientes fueron dados de alta con antiagregantes (82,1%). Durante el seguimiento el evento más destacado fue el cardiovascular. A los 60 meses la tasa de permeabilidad primaria, asistida y secundaria fueron de 10%, 21%, 58,6%, respectivamente.

Palabras claves: trombólisis dirigida mediante catéter, isquemia arterial aguda de extremidades inferiores, uroquinasa.

VI. Abstract

Main objective: to determine the patient's profile, technique, complications and short and long-term results of catheter-directed fibrinolysis in Sector III of Zaragoza.

Secondary objective: to perform a statistical analysis of the characteristics referring to the patient's profile and technique and to compare our results with other studies published in different databases.

Method: A descriptive and retrospective study was carried out, from 301 patients diagnosed with acute arterial ischemia between June 01, 2014 to May 15, 2020, both included. 28 patients treated with catheter-directed fibrinolysis were included in the study. A database was made with the epidemiological and clinical variables, related to the technique and with the short and long-term results, for subsequent descriptive statistical analysis and survival.

Results: Most of the patients were males (89.3%), with a mean age of 66.7 years. Regarding personal history: 60.7% were smokers with dyslipidemia and 53.6% hypertensive. 53.6% (most in the iliac aortic sector) underwent previous surgery. A predominance of class IIA was observed (53.6%), with an average evolution time of 27 hours, with the femoro-popliteal sector being the most affected (64.3%). The mean duration of catheter-directed fibrinolysis was 1.6 days, the majority by contralateral femoral approach, with urokinase and closure with manual compression. Technical success was obtained in 75% of patients, with 64.3% needing an additional procedure. The ipsilateral major amputation rate was 10.7% and infection, pseudoaneurysms, or bleeding was 3.6%. Most of the patients were treated with antiplatelets (82.1%). During follow-up, the most important event was cardiovascular. At 60 months, the primary, primary assisted and secondary patency rate was 10%, 21%, 58.6%, respectively.

Key words: lower limb ischemic thrombosis, acute lower limb ischemia thrombolysis, urokinase

VII. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio la media de edad fue de 66,7 años, siendo fundamentalmente varones. Los antecedentes personales más prevalentes fueron el tabaquismo, la hipertensión y la dislipemia, coincidiendo con los resultados de estudios previos. La mayoría de las isquemias arteriales aguda eran de la clase IIA y I fundamentalmente, y IIB (isquemias moderadas). El tiempo medio de evolución fue de 27 horas, hallando en la literatura una media de 2 a 7 días de evolución. El sector femoropoplíteo fue el más afectado, pero con un éxito más alto en las trombosis aorto-ilíacas. Se obtuvo una p estadísticamente significativa al comparar el runoff previo con el runoff final, relacionándose dicha variable con la amputación, mortalidad y baja permeabilidad primaria en los pacientes con ausencia de salida distal. Nuestra tasa de éxito fue del 75%, los valores informados en la literatura son amplios.
2. No existe un método estándar de trombólisis dirigida mediante catéter que incluya la dosis y la técnica del agente trombolítico. No existen diferencias significativas entre el rt-PA y la uroquinasa. En algunos estudios el rt-PA tiene más incidencia de hemorragias. En la mayoría de los estudios se realiza terapia concomitante con heparina.
3. Tanto la tasa de fallecimiento (0%) y fasciotomía (10,7%) fueron parecidas a las que figuran en la literatura actual. Tasas más bajas de complicaciones hemorrágicas fueron determinadas en nuestro estudio (0% versus 1 a 1 -2,3% en la literatura actual). La mayoría de los pacientes fueron antiagregado al alta, como se recomiendan en varios estudios.
4. Nuestra tasa de supervivencia global fue del 90%, coincidiendo con la literatura actual. La tasa de permeabilidad primaria y secundaria, 51% y 84%, respectivamente, estudios recientes obtienen mejores tasas de permeabilidad primaria (74,3%). Presentan mejor permeabilidad primaria y de éxito las arterias nativas.

Dña. María González Hinos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/04/2020, Acta Nº 10/2020 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Resultados tras tratamiento mediante trombólisis dirigida con catéter en isquemia arterial aguda de miembros inferiores: 5 años de experiencia en el Sector III de Zaragoza

Alumna: Manoela Oliveira Brito

Tutores: Gabriel Cristian Inaraja Pérez y Eva María Martín Herrero

Versión protocolo: v3, 20/04/2020

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para el uso de los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI
03857456B
Fecha: 2020.04.30
11:21:57 +02'00'

María González Hinos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

VI. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Conejero, A. Martín, et al. Isquemia arterial aguda. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 2017, 12 (41): 2433-2439.
2. Rutherford la RB , de Baker JD , Ernst C , et al .Normas recomendadas para Tratar con Reports extremidad inferior isquemia: Revised Version[J]. *J Vasc Surg*,1997,26 es(3.):517-538.
3. Rutherford R. Rutherford Cirugía Vascular. 6º ed. Madrid: Elsevier; 2006.
4. de Donato G, Pasqui E, Setacci F, et al. Acute on chronic limb ischemia: From surgical embolectomy and thrombolysis to endovascular options. *Semin Vasc Surg*. 2018;31(2-4):66–75.
5. de Donato G, Gussoni G, de Donato G, et al. The ILAILL study: iloprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian Society for Vascular and Endovascular Surgery. *Ann Surg* 2006;244:185e93.
6. Cambria R, Abbott W.— Acute arterial thrombosis of the lower extremity. Its natural history contrasted with arterial embolism. *Arch Surg*, 1984, 119, 784-787.
7. Klonaris C, Georgopoulos S, Katsagyris A, et al.— Changing patterns in the etiology of acute lower limb ischemia. *Int Angiol*, 2007, 26, 49-52.
8. von Allmen RS, Anjum A, Powell JT, Earnshaw JJ.N. Hospital trends of admissions and procedures for acute leg ischaemia in England, 2000-2011. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Jan;97(1):59-62.
9. Norgren L , Hiatt WR , Dormandy JA , et al .Consenso entre sociedades para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica (TASC II)[J]. *J Vasc Surg*,2007,45(1):S5-S67.
10. Kronlage, M., Printz, I., Vogel, B., Blessing, E., Müller, OJ, Katus, HA, y Erbel, C. (2017). Un estudio comparativo sobre el tratamiento endovascular de la (sub) aguda isquemia crítica de las extremidades: trombectomía mecánica versus trombolisis. *Diseño de fármacos, desarrollo y terapia* , 11 , 1233–1241.
11. Grip O , Wanhainen A , Acosta S , et al .Resultado a largo plazo después de la trombolisis para aguda extremidad inferior de la isquemia. [J]*Eur J Vasc Endovasc Surg*,2017,53 es(6.):853-861.
12. Grip O, Wanhainen A, Acosta S, Björck M. Long-term Outcome after Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(6):853–861.
13. Grip O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A, Åkeson J, Björck M. Outcome and complications after intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia with or without continuous heparin infusion. *Br J Surg*. 2014;101(9):1105–1112.
14. Vakhitov D, Oksala N, Saarinen E, Vakhitov K, Salenius JP, Suominen V. Survival of Patients and Treatment-Related Outcome After Intra-Arterial Thrombolysis for Acute Lower Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2019;55:251–259.

15. Sun Hao, Li Fenghe, Zhang Mao et al. Análisis de eficacia de la fibrinólisis con catéter combinada con angioplastia intraluminal para la isquemia aguda de miembros inferiores [J]. Chinese Medical Journal, 2019,99 (35): 2785-2788
16. Sebastian AJ, bla GJ, Dyet JF, Ettles DF. Long-term outcomes of low-dose catheter-directed thrombolytic therapy: a 5-year single-center experience. J Vasc Interv Radiol. 2010;21(7):1004–1010.
17. Bath J, Kim RJ, Dombrovskiy VY, Vogel TR. Contemporary trends and outcomes of thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. Vascular. 2019 Feb;27(1):71-77.
18. Harm P. Ebben, Vincent Jongkind, Willem Wisselink, Arjan W.J. Hoksbergen, Kak K. Yeung. Catheter Directed Thrombolysis Protocols for Peripheral Arterial Occlusions: a Systematic Review. Eur J Vasc Endovasc Surg (2019) 57, 667e675.
19. Ebben HP, van Burink MV, Jongkind V, Mouwen DE, Udding J, Wisselink W, Kievit JK, Wiersema AM, Yeung K. Efficacy versus Complications in Arterial Thrombolysis. Ann Vasc Surg. 2018 Apr;48:111-118.
20. Wongwanit C, Hahtapornsawan S, Chinsakchai K, Sermsathanasawadi N, Hongku K, Ruangsetakit C, Mutirangura P. Catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia caused by native artery occlusion: an experience of a university hospital. J Med Assoc Thai. 2013 Jun;96(6):661-8.
21. hatkowski A, Poncyłjusz W, Samad RA, Mokrzyński S. Safety and efficacy of ultra-high-dose, short-term thrombolysis with rt-PA for acute lower limb ischemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Jul;46(1):118-23.
22. Butt, T., Gottsäter, A., Apelqvist, J., Engström, G. y Acosta, S. (2017). Resultado de la trombólisis intraarterial en pacientes con diabetes e isquemia aguda de miembros inferiores: un análisis ajustado de puntuación de propensión. Revista de trombosis y trombólisis, 44 (4), 475-480.
23. Ascher E. Haimovici's Vascular Surgery, 5th ed. Oxford: Blackwell, 2014.
24. Abbott WM, Maloney RD, McCabe CC: Arterial embolism: A 44- year perspective. Am J Surg. 1982 143:460 -464
25. Braun R, Lin M. Acute Limb Ischemia: A Case Report and Literature Review. J Emerg Med. 2015;49(6):1011–1017.
26. Theodoridis PG, Davos CH, Dodos I, et al. Thrombolysis in Acute Lower Limb Ischemia: Review of the Current Literature. Ann Vasc Surg. 2018;52:255–262.
27. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Una comparación de la uroquinasa recombinante con la cirugía vascular como tratamiento inicial para la oclusión arterial aguda de las piernas. Investigadores de trombólisis o cirugía arterial periférica (TOPAS). N Engl J Med. 1998; 338 : 1105-11.
28. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. Circulation 2015; 132: 1805-15.

29. Soares T, Rocha Neves J, Castro Ferreira R, et al. Outcomes After Catheter Direct Thrombolysis for Acute Limb Ischaemia - Single Center Experience. *Rev Port Cir Cardiorac Vasc.* 2017;24(3-4):108.
30. Carpenter J, Baker C, Roberts B, Berkowitz H, Lusk E, Peroff L. Popliteal artery aneurysms: current management and outcome. *J Vasc Surg* 1994;19:65e72.
31. Shortell C, DeWeese J, Ouriel K, Green RM. Popliteal artery aneurysms: a 25-year surgical experience. *J Vasc Surg* 1991;14:771e 6.
32. Hands L, Collin J. Infra-inguinal aneurysms: outcome for patient and limb. *Br J Surg* 1991;78:996e8.
33. Weiss CR, Azene EM, Majdalany BS, AbuRahma AF, Collins JD, Francois CJ, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sudden Onset of Cold, Painful Leg. *J Am Coll Radiol* 2017;14:307
34. Ouriel K, Zarins CK: Doppler Ankle Pressure: an evaluation of three methods of expresion. *Arc Surg* 1982, 117: 1297-1300.
35. Moneta GL, Yeager RA, Lee RW, Porter JM: Noninvasive localization of arterial occlusive disease: A comparison of segmental Doppler pressures and arterial duplex mapping. *J Vasc Surg* 1993, 17: 578-582.
36. Kerns SR, Hawkins IFJ, Sabatelli FW: Current status of carbon dioxide angiography. *Radiol Clin North Am* 199, 33: 15-29
37. Paradi JC, Ferreira LM: Gadolinium – based contrast: An alteranative contrast agent for endovascular interventions. *Ann Vasc Surg* 2000, 14: 480-483.
38. Jens S, Koelemay MJ, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrastenhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:3104-14.
39. Jakubiak A, Waliszewska M, Guzinski M, Sasiadek M. The value of 64-detector computed tomography angiography as a diagnostic method during emergency service in acute lower limbs ischemia. *Polish J Radiol* 2009;74:37-41.
40. Björck M., Earnshaw J., Acosta S., Bastos Gonçalves F., Cochenne F. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2020) 59, 173-218.
41. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert, et al. Editor's choice e 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:305-68.
42. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017;135:e726e79.

43. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C, Anand SS, Guzman R, Criqui MH, et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141.e669Se90S.
44. de Donato G, Gussoni G, de Donato G, Cao P, Setacci C, Pratesi C, et al. Acute limb ischemia in elderly patients: can iloprost be useful as an adjuvant to surgery? Results from the ILAILL study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:194e8.
45. Li J, Wang B, Wang Y, Wu F, Li P, Li Y, et al. Therapeutic effect of liposomal prostaglandin E1 in acute lower limb ischemia as an adjuvant to hybrid procedures. *Exp Ther Med* 2013;5:1760e4.
46. Lipsitz EC, Veith FJ. Fluoroscopically assisted thromboembolectomy: should it be routine? *Semin Vasc Surg* 2001;14:100e6.
47. Zaraca F, Stringari C, Ebner JA, Ebner H. Routine versus selective use of intraoperative angiography during thromboembolectomy for acute lower limb ischemia: analysis of outcomes. *Ann Vasc Surg* 2010;24:621e7.
48. Crolla RM, van de Pavoordt ED, Moll FL. Intraoperative digital subtraction angiography after thromboembolectomy: Preliminary experience. *J Endovasc Surg* 1995; 2:168-171.
49. Enezate, T.H.; Omran, J.; Mahmud, E.; Patel, M.; Abu-Fadel, M.S.; White, C.J.; Al-Dadah, A.S. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Cardiovasc. Diagn. Ther.* 2017, 7, 264–271.
50. Blaisdell FW, Steele M, Allen RE: Management of acute lower extremity arterial ischemia due to embolism and thrombosis. *Surgery* 1978, 84: 822-834.
51. Grip O, Wanhainen A, Bjorck M. Acute aortic occlusion. *Circulation* 2019;139:292e4.
52. Davis FM, Albright J, Gallagher KA, Gurm HS, Koenig GC, Schreiber T, et al. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2018;51:106e12.
53. Van den Berg, G.C. Trombólisis para oclusión arterial aguda. *J. Vasc. Surg.* 2010, 52, 512–515.
54. de Donato G, Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, Massaroni R, etacci C. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;59:729e36.
55. Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrt P, Adamec M, Janousek L, Bjorck M. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease. *VASA* 2013;42:292e300.
56. Argyriou C, Georgakarakos E, Georgiadis GS, Antoniou GA, Schoretsanitis N, Lazarides M. Hybrid revascularization procedures in acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1456e62.

57. Shoenfeld NA, O'Donnell TF, Bush Jr HL, Mackey WC, Callow AD. The management of early in situ saphenous vein bypass occlusions. *Arch Surg* 1987;122:871e5.
58. Cohen JR, Mannick JA, Couch NP, Whittemore AD. Recognition and management of impending vein-graft failure. Importance for long-term patency. *Arch Surg* 1986;121:758e9.
59. Whittemore AD, Clowes AW, Couch NP, Mannick JA. Secondary femoropopliteal reconstruction. *Ann Surg* 1981;193:35e42.
60. Bandyk DF, Towne JB, Schmitt DD, Seabrook GR, Bergamini TM. Therapeutic options for acute thrombosed in situ saphenous vein arterial bypass grafts. *J Vasc Surg* 1990;11:680e7.
61. Edwards JE, Taylor Jr LM, Porter JM. Treatment of failed lower extremity bypass grafts with new autogenous vein bypass grafting. *J Vasc Surg* 1990;11:136e44.
62. Sanchez LA, Suggs WD, Marin ML, Lyon RT, Parsons RE, Veith FJ. The merit of polytetrafluoroethylene extensions and interposition grafts to salvage failing infrainguinal vein bypasses. *J Vasc Surg* 1996;23:329e35.
63. Robinson, W.P.; Belkin, M. Acute limb ischemia due to popliteal artery aneurysm: A continuing surgical challenge. *Semin. Vasc. Surg.* 2009, 22, 17–24.
64. De Athayde Soares, R.; Matielo, M.F.; Neto, F.C.B.; Cury, M.V.M.; de Almeida, R.D.; de Jesús Martins, M.; de Carvalho, B.V.P.; Sacilotto, R. Análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico endovascular y abierto de la isquemia aguda de las extremidades. *J. Vasc. Surg.* 2019, 69, 843–849.
65. Kuoppala, M.; Ekeson, J.; Svensson, P.; Lindblad, B.; Franzén, S.; Acosta, S. Factores de riesgo de hemorragia durante la trombólisis intraarterial local para isquemia de miembros inferiores. *J. Thromb. Trombólisis* 2011, 31, 226–232.
66. Sottrup-Jensen L, Claeys H, Zajdel M, Petersen TE, Magnusson S.: The primary structure of human plasminogen. En: *Progress in Chemical Fibrinolysis and Thrombolysis*, vol.3. Davidson JF, Rowan RM, Samama MM, Desnoyers PC (eds). Raven Press, New York, 1978; 191-209
67. Markus G, Evers JL, Hobiku FH.: Comparison of some properties of native (glu) and modified (lys) human plasminogen. *J Biol Chem*, 1978; 253:733-739
68. Collen D, Lijnen HR, Todd PA, Goa KL.: Tissue-type plasminogen activator. A review of its pharmacology and therapeutic use as a thrombolytic agent. *Drugs*, 1989; 38:346-388
69. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001099.
70. Tillet WS, Garner RL: The fibrinolytic activity of hemolytic streptococi. *J Exp Med* 58: 485, 1933.
71. Collier BS: Platelets and thrombolytic therapy. *N England J Med* 322:33-42, 1990.

72. Morrison HL. Catheter – directed thrombolysis for acute limb ischemia. *Semin Intervent Radiol* 2006; 23: 258-269
73. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. *British Journal of Surgery* 1991;78:988-95.
74. Creager MA, Kaufman JA, Conte MS. Clinical practice. Acute limb ischemia. *N Engl J Med* 2012;366:2198e206
75. Robbins KC, Summaria L., Hseih B., et al: The peptide chains of human plasmin : Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. *J Biol Chem* 253:727-732, 1978.
76. Grupo de trabajo sobre trombólisis en el tratamiento de la isquemia de extremidades. Trombolisis en el manejo de la oclusión arterial periférica de la extremidad inferior: un documento de consenso. *J Vasc Interv Radiol*. 2003; 14 (9 Pt 2): S337–49.
77. Bekler A, Ozkan MT, Tenekecioglu E, Gazi E, Yener AU, Temiz A, et al. El aumento del ancho de distribución de plaquetas está asociado con la gravedad de la enfermedad de la arteria coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo. *Angiología*. 2015; 66 : 638-43.
78. Giannakakis S, Galyfos G, Sachmpazidis I, Kapasas K, Kerasidis S, Stamatatos I, et al. Trombolisis en enfermedad arterial periférica. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 11 : 125–32.
79. Ouriel K, Kandarpa K, Krishna MD, Scheurr D, Hultquist M, Hodkinson G, et al. Prourokinase vs urokinase for recanalization of peripheral occlusions, safety and efficacy: The PURPOSE trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 1999;10(8):1083-91
80. Mahler F, Schneider E, Hess H, Steering Committee, Study on Local Thrombolysis. Recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase for local thrombolysis of femoropopliteal occlusions: A prospective, randomized multicenter trial. *Journal of Endovascular Therapy* 2001;8(6):638-47.
81. Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, Polak JF, Kandarpa K, Grassi C, et al. Recombinant tissue-type plasminogen versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: A randomized trial. *Radiology* 1990;175:75-8.
82. Schweizer J, Altmann E, Stoblein F, Florek HJ, Kaulen R. Comparision of tissue plasminogen activator and urokinase in the local infiltration thrombolysis of peripheral arterial occlusions. *European Journal of Radiology* 1996;22:129-32.
83. Robertson I, Kessel DO, Berridge DC. Fibrinolytic agents for peripheral arterial occlusion. *Cochrane Database Syst Ver* 2013; 12: CD001099.
84. B. Campbell, P.J. Mitchell, L. Churilov, N. Yassi, T.J. Kleinig, R.J. Dowling, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 378 (2018), pp. 1573-1582

85. J.E. Hull, M.K. Hull, J.A. Urso, H.A. Park. Tenecteplase in acute lower-leg ischemia: efficacy, dose, and adverse events. *J Vasc Interv Radiol*, 17 (2006), pp. 629-636
86. Semba CP, Bakal CW, Calis KA, Grubbs GE, Hunter DW, Matalon TA, et al. Alteplase como alternativa a la uroquinasa. Panel asesor sobre terapia trombolítica dirigida por catéter. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11 : 279-87.
87. Agarre O, Kuoppala M, Acosta S, Wanhainen A, Åkeson J, Björck M. Resultado y complicaciones después de la trombólisis intraarterial para isquemia de miembros inferiores con o sin infusión continua de heparina. *Fr. J Surg*. 2014; 101 : 1105-12.
88. Fuxian Z., Huan Z., Xiaoyun L., Gangzhu L., Yaping F., Wayne W.. Catheter-directed thrombolysis-assisted angioplasty for chronic lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg*. 2014 Apr; 28(3): 590-595. Published online 2013 Oct 25.
89. Branco BC, Montero-Baker MF, Mills JL Sr. The pros and cons of endovascular and open surgical treatments for patients with acute limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2015;56:401-7.
90. Semba CP, Murphy TP, Bakal CW, Calis KA, Matalon TA. Terapia trombolítica con el uso de alteplasa (rt-PA) en la enfermedad oclusiva arterial periférica: revisión de la literatura clínica. El panel asesor. *J Vasc Interv Radiol*. 2000; 11 (2 Pt 1): 149-61.
91. Agarre O, Wanhainen A, Acosta S, Björck M. Resultado a largo plazo después de la trombólisis para la isquemia aguda de las extremidades inferiores. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017; 53 : 853-61
92. Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Cirugía versus trombólisis para el tratamiento inicial de la isquemia aguda de las extremidades. *Base de datos Cochrane Syst Rev*. 2013; 6 : CD002784.
93. Covidien. Covidien Revascularization Devices Receives FDA Clearance. [Internet]. Mansfield: Covidien; 2013 [citado 5 nov 2013]. Disponible en: <http://investor.covidien.com/phoenix.zhtml?c=207592&p=irolnewsArticle&ID=1668764&highlight=solitaire>.
94. Shannon, N. B., Kumar, P., Tay, K. H., Tan, S. Y., Chng, S. P., & Tay, H. T. (2020). Hematoma epidural espinal espontáneo después de la trombólisis intravenosa dirigida por un catéter intraarterial: Un informe de caso.
95. R.B. Rutherford, J.D. Baker, C. Ernst, K.W. Johnston, J.M. Porter, S. Ahn, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised versión. *J Vasc Surg*, 26 (1997), pp. 517-538.
96. Sun Hao, Li Fenghe, Zhang Mao et al. Análisis de eficacia de la fibrinólisis con catéter combinada con angioplastia intraluminal para la isquemia aguda de miembros inferiores [J]. *Chinese Medical Journal*, 2019,99 (35): 2785-2788 .
97. Sebastian AJ, Robinson GJ, Dyet JF, Ettles DF. Long-term outcomes of low-dose catheter-directed thrombolytic therapy: a 5-year single-center experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(7):1004-1010.
98. Daria Zavgorodnyaya, Pharm.D, Tamara B Knight, Pharm.D., BCPS, Mitchell J Daley, Pharm.D., FCCM, BCPS, Pedro G Teixeira, M.D., FACS, FSVS, Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial

- disease, American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 77, Issue 4, 15 February 2020, Pages 269–276.
99. Morris DR, Singh TP, Moxon JV, Smith A, Stewart F, Jones RE, Golledge J. Assessment and validation of a novel angiographic scoring system for peripheral arterial disease. *Br J Surg.* 2017;104:544–554.
 100. Kassegne T, Della Schiava N, Henni S, Feugier P, Picquet J, Ammi M. What Is the Secondary Patency of Thrombosed Bypasses of the Lower Limbs Cleared by Fibrinolysis In Situ?. *Ann Vasc Surg.* 2019 Nov;61:48-54.
 101. Hemingway J, Emanuels D, Aarabi S, et al. Safety of transfer, type of procedure, and factors predictive of limb salvage in a modern series of acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2019;69(4):1174–1179.
 102. Irani Z, Oklu R. The use of embolic protection device in lower extremity catheter-directed thrombolysis. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(2):273–275.
 103. Arsicot M, Della Schiava N, Boudjelit T, et al. Acute Ischemia due to Superficial Femoral Artery Thrombosis: Results of In Situ Fibrinolysis. *Ann Vasc Surg.* 2016;33:31–38.
 104. Vakhitov D, Suominen V, Korhonen J, Oksala N, Salenius JP. Independent factors predicting early lower limb intra-arterial thrombolysis failure. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(1):164–169.
 105. Veenstra EB, van der Laan MJ, Zeebregts CJ, de Heide EJ, Kater M, Bokkers RPH. A systematic review and meta-analysis of endovascular and surgical revascularization techniques in acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2020 Feb;71(2):654-668.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.031. Epub 2019 Jul 26. Review.
 106. Urbak L, de la Motte L, Rørdam P, Siddiqi A, Sillesen H. Catheter-Directed Thrombolysis in the Treatment of Acute Ischemia in Lower Extremities Is Safe and Effective, Especially with Concomitant Endovascular Treatment. *Annals of Vascular Diseases.* 2017 Jun;10(2):125-131.
 107. Wheatley BJ, Mansour MA, Grossman PM, et al. Complication rates for percutaneous lower extremity arterial antegrade access. *Arch Surg.* 2011;146(4):432–435. doi:10.1001/archsurg.2011.47
 108. Kashyap VS, Gilani R, Bena JF, Bannazadeh M, Sarac TP. Endovascular therapy for acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2011;53(2):340–346.
 109. Darwood R, Berridge DC, Kessel DO, Robertson I, Forster R. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 10;8:CD002784. doi: 10.1002/14651858.CD002784.pub3.
 110. Nenezić D, Radak D, Gajin P, Tanasković S, Novaković A, Matić P. Thrombolysis of occluded femoropopliteal graft with locally delivered human plasmin. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(5-6):342–346. doi:10.2298/sarh1406342n
 111. Acosta S, Kuoppala M. Update on intra-arterial thrombolysis in patients with lower limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2015 Apr;56(2):317-24. Epub 2014 Dec 16. Review.

112. Lian WS, Das SK, Hu XX, Zhang XJ, Xie XY, Li MQ. Efficacy of intra-arterial catheter-directed thrombolysis for popliteal and infrapopliteal acute limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2020 Jan;71(1):141-148.
113. Schrijver AM, de Vries JP, van den Heuvel DA, Moll FL. Long-Term Outcomes of Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Lower Extremity Occlusions of Native Arteries and Prosthetic Bypass Grafts. *Ann Vasc Surg.* 2016 Feb;31:134-42.
114. M. Tang, Y. Chen, D. Krewski. Gender-related differences in the association between socioeconomic status and self-reported diabetes. *Int J Epidemiol.* 32 (2003), pp. 381-385
115. W. Thefeld. Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population. *Gesundheitswesen.* 61 (1999), pp. S85-S89
116. M. Mata-Cases, E. Fernandez-Bertolin, X. Cos-Claramunt, et al. Incidencia de diabetes tipo 2 y análisis del proceso diagnóstico en un centro de atención primaria durante la década de los noventa. *Gac Sanit.* 20 (2006), pp. 124-131
117. Campbell TC, Junshi C. Diet and chronic degenerative diseases: perspectives from China. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Suppl 5):1153S-1161S.
118. Flis V, Kobilica N, Bergauer A, Mrdža B, Milotič F, Štirn B. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute lower limb ischaemia. *J Int Med Res.* 2011;39(3):1107–1112.
119. GabrielliR, Rosati MS, Carra A, Vitale S, Siani A. Outcome after preoperative or intraoperative use of intraarterial urokinase thrombolysis for acute popliteal artery thrombosis and leg ischemia. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(2):164–167.
120. Falkowski A, Poncyłjusz W, Samad RA, Mokrzyński S. Safety and efficacy of ultra-high-dose, short-term thrombolysis with rt-PA for acute lower limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013 Jul;46(1):118-23. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.04.016. Epub 2013 May 16
121. Shortell CK, Ouriel K. Thrombolysis in acute peripheral arterial occlusion: predictors of immediate success. *Ann Vasc Surg* 1994;8:59e65.
122. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute limb ischemia. *Ann Vasc Dis.* 2018 Dec 25;11(4):443-448.
123. Rymer JA , Jones WS .Restenosis femoropoplítea en el stent[J].*Circ Cardiovasc Interv*,2018,11(12):e007559.
124. Güneş, Y., Sincer, I., & Erdal, E. (2019). Catheter-directed intra-arterial thrombolysis for lower extremity arterial occlusions. Alt ekstremite arteriyel tıkanıkları için kateter aracılı intra-arteryal tromboliz tedavisi. *Anatolian journal of cardiology*, 22(2), 54–59.
125. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, Lederle FA, Messina LM, Ballard DJ, Wilson SE. Factores asociados con la tasa de expansión del aneurisma aórtico abdominal pequeño. *JAMA Surg.* 2015; 150 : 44–50.

126. Lederle FA, Noorbaloochi S, Nugent S, Taylor BC, Grill JP, Kohler TR, Cole L. Estudio multicéntrico de medición y agrandamiento de aneurisma aórtico abdominal. *Fr. J Surg.* 2015; 102 : 1480-1487.
127. J.E. Wickström, J.M. Jalkanen, M. Venermo, H.H. Hakovirta Crural Index and extensive atherosclerosis of crural vessels are associated with long-term cardiovascular mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease
128. Funaki B. Thrombolysis for acute limb-threatening ischemia: a practical approach. *Semin Intervent Radiol.* 2012;29(3):201–203.
129. R.D. Acar, M. Sahin, C. Kirma One of the most urgent vascular circumstances: acute limb ischemia. *SAGE Open Med*, 1 (2013) 2050312113516110
130. Plate G, Oredsson S, Lanke J. When is thrombolysis for acute lower limb ischemia worthwhile? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:206e12.
131. Schrijver AM, van Leersum M, Fioole B, et al. Dutch randomized trial comparing standard catheter-directed thrombolysis and ultrasound-accelerated thrombolysis for arterial thromboembolic infrainguinal disease (DUET). *J Endovasc Ther.* 2015;22(1):87–95.
132. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD6. Estimación de parámetros: Intervalos de confianza y tamaño de muestra. 17 ed. Barcelona: Signo; 2016.
133. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD 11. Comparación de dos medias: Pruebas t. 17 ed. Barcelona: Signo; 2016.
134. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD 10. Relación entre dos variables categóricas: Pruebas de χ^2 . 16 ed. Barcelona: Signo; 2015.
135. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD 8. Investigación científica: Diseño de estudios. 17 ed. Barcelona: Signo; 2016.
136. Doménech Massons JM. Fundamentos de diseño y estadística. UD 1. Descripción de datos cuantitativos. 17 ed. Barcelona: Signo; 2016.