

Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en los aneurismas de aorta abdominal rotos

J.C. Bohórquez-Sierra^a, E. Doiz-Artázcoz^a, E. Ocaña^b, A. Craven-Bartle^a,
M. Rodríguez-Piñero^a, C. Bohórquez-Sierra^a

PROTEÍNA C REACTIVA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN LOS ANEURISMAS DE AORTA ABDOMINAL ROTOS

Resumen. Objetivo. Determinar si el valor plasmático preoperatorio de diversos marcadores biológicos de inflamación –proteína C reactiva (PCR), leucocitos y fibrinógeno– se asocia a la mortalidad de los pacientes con rotura de aneurisma de aorta abdominal (AAA). Pacientes y métodos. Estudio prospectivo de 37 pacientes intervenidos quirúrgicamente de AAA roto. Se extrajo una muestra de sangre periférica a cada uno de ellos para el estudio preoperatorio de los biomarcadores de inflamación. Además, se recogieron datos correspondientes a variables clínicas pre, intra y postoperatorias. Para el análisis de los valores plasmáticos de PCR se utilizó un test convencional (Tina-Quant). Resultados. De los marcadores biológicos de inflamación estudiados, sólo la PCR fue un factor pronóstico de mortalidad perioperatoria, y la mediana fue significativamente superior en los fallecidos en comparación con los supervivientes ($p = 0,021$). Se categorizó la PCR en dos grupos con la utilización como punto de corte el valor obtenido en la curva ROC (3,2 mg/dL) para la máxima sensibilidad y especificidad de esta variable con relación a la mortalidad. Los pacientes cuya PCR al ingreso fue $\geq 3,2$ mg/dL tuvieron una mortalidad significativamente mayor que aquellos cuya cifra era $< 3,2$ mg/dL (71 frente a 10%) ($p = 0,002$). En el análisis multivariante, las variables pronósticas de mortalidad fueron: valor preoperatorio de PCR, duración del pinzamiento aórtico e inestabilidad hemodinámica durante la intervención. Conclusiones. La elevación de la PCR preoperatoria es un factor pronóstico de mortalidad en los AAA rotos, por lo que puede ser, junto a otros factores previamente identificados, útil para la estratificación del riesgo quirúrgico de estos pacientes. [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 225-36]

Palabras clave. Aneurisma aórtico. Aterosclerosis. Inflamación. Proteína C reactiva. Proteínas de fase aguda. Ruptura.

Introducción

En la etiopatogenia de los aneurismas de aorta abdominal (AAA) se han implicado múltiples factores. Entre ellos se ha señalado recientemente la participa-

ción de fenómenos inflamatorios, al igual que en otros procesos ateroscleróticos como la cardiopatía isquémica y las arteriopatías periféricas [1].

La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico que acompaña a los estados inflamatorios. En ellos, la concentración de diversas proteínas plasmáticas aumenta –proteínas de fase aguda positivas, como la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloide A del suero, etc.–, y de otras disminuye –proteínas de fase aguda negativas, como la albúmina, la transferrina, etc.–. El marcador de respuesta de fase aguda más ampliamente utilizado, sobre todo en las enfermedades cardiovasculares, es la PCR.

^a Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. ^b Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Bohórquez Sierra. Unidad de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. Avda. Ana de Viya, 21. E-11009 Cádiz. Fax: +34 95600 2491. E-mail: jcbsierra@terra.es

Este trabajo se presentó como comunicación oral en las 50 Jornadas Angiológicas Españolas, celebradas en Sitges (Barcelona), entre el 2 y el 5 de junio de 2004.

© 2005, ANGIOLOGÍA

A pesar de su falta de especificidad diagnóstica, la determinación de los niveles séricos de los reactantes de fase aguda es útil, ya que puede reflejar la presencia e intensidad de un proceso inflamatorio. Así, en los últimos años se ha demostrado que la PCR es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, con valor pronóstico en el síndrome coronario agudo [2]. Por otra parte, aunque se ha descrito una elevación en las cifras de PCR y leucocitos en sangre periférica de pacientes con AAA sintomáticos o rotos [3], no se ha investigado la asociación de estos parámetros inflamatorios con la mortalidad perioperatoria de los AAA rotos.

Los objetivos del presente estudio fueron:

- Estudiar diversas variables clínicas pre, intra y postoperatorias, y determinar el valor plasmático preoperatorio de distintos marcadores biológicos de inflamación (PCR, leucocitos y fibrinógeno).
- Analizar la asociación de los mismos con la mortalidad perioperatoria de los pacientes con AAA roto.

Pacientes y métodos

Pacientes y parámetros clínicos

Se recogió de forma prospectiva la información de 37 pacientes consecutivos intervenidos quirúrgicamente de AAA infrarrenal roto. Se obtuvieron datos correspondientes a variables clínicas pre, intra y postoperatorias.

- *Variables preoperatorias*: datos demográficos, factores de riesgo vascular y enfermedades asociadas, duración de la sintomatología, estado de conciencia, situación hemodinámica, función renal y diámetro del aneurisma.
- *Variables intraoperatorias*: presencia de sangre libre intraperitoneal, localización y duración del pinzamiento aórtico, tiempo de intervención quirúrgica, estabilidad hemodinámica durante la cir-

rugía, transfusión de hemoderivados y complicaciones intraoperatorias.

- *Variables postoperatorias*: días de intubación endotraqueal y de estancia en URP/UCI, complicaciones sistémicas, complicaciones quirúrgicas, días de estancia hospitalaria, fallecimiento y causa del mismo.

Parámetros biológicos

A cada paciente se le extrajo una muestra de sangre periférica para el estudio preoperatorio de los biomarcadores de inflamación: leucocitos, fibrinógeno y PCR. Para la determinación de los valores plasmáticos de PCR se utilizó un test inmunoturbidimétrico (Tina-Quant®, Roche), cuyo límite inferior de sensibilidad es 0,2 mg/dL. Los demás parámetros biológicos de inflamación se determinaron mediante técnicas de laboratorio de rutina.

Análisis estadístico

Para recoger las variables estudiadas se diseñó una base de datos con Microsoft Access 8.0. El análisis estadístico de los resultados se realizó con ayuda del programa informático SPSS 11.0. Inicialmente se efectuó el estudio descriptivo de las variables reseñadas. En las variables cualitativas o categóricas se analizó la distribución de frecuencias mediante tablas. En las variables cuantitativas se utilizaron la media, la mediana (en la PCR) y la desviación estándar (DE).

La asociación entre dos variables categóricas se estudió mediante el test de χ^2 , o la prueba exacta de Fisher cuando el número de sujetos en las casillas de la tabla de contingencia era insuficiente.

La comparación entre una variable cuantitativa y otra categórica se realizó mediante la *t* de Student si esta última tenía dos grupos, y, si tenía más de dos, se aplicó el análisis de la varianza (ANOVA). Cuando no se cumplían las condiciones de homogeneidad de las varianzas se utilizaron, respectivamente, los tests no paramétricos de la *U* de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla I. Factores de riesgo vascular y patologías asociadas ($n = 37$).

	<i>n</i>	%
Hábito tabáquico	30	81,1
Hipertensión arterial	23	62,2
Obesidad	25	67,6
Diabetes mellitus	5	13,5
Dislipemia	6	16,2
Etilismo	9	24,3
Enferm. pulmonar obstructiva crónica	13	35,1
Insuficiencia renal crónica	3	8,1
Cardiopatía	10	27,0
Cardiopatía isquémica	8	21,6
Cardiopatía hipertensiva	2	5,4
Cardiopatía valvular	1	2,7
Arritmia	1	2,7
Ictus	6	16,2
Isquemia crónica miembros inferiores	12	32,4

La asociación entre dos variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se hizo una curva ROC –curva de características operativas para el receptor– para conocer el valor de máxima sensibilidad y especificidad de la PCR con relación a la mortalidad.

Para desarrollar un modelo pronóstico de mortalidad en los AAA rotos se usó un análisis de regresión logística de las variables que se identificaron como estadísticamente significativas en el análisis univariante. El método utilizado para la introducción de las variables fue el *stepwise* (pasos sucesivos). Se consideró que existía significación estadística para un valor de $p \leq 0,05$ [4].

Resultados

Características demográficas y clínicas de los pacientes

Todos los pacientes incluidos en el estudio eran hombres. La edad media fue 71,19 (DE: 5,88) años (intervalo: 56-81), y cuatro pacientes eran octogenarios. Los factores de riesgo vascular y las enfermedades asociadas más frecuentes fueron: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica (HTA), obesidad, cardiopatía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Tabla I). Se diagnosticaron aneurismas arteriales asociados a los AAA en 11 (29,7%) pacientes, y se localizaron con mayor frecuencia en arterias iliacas (10 casos), femoral (uno), poplítea (uno) y aorta torácica (uno). Tres (8,1%) pacientes presentaron distrofia polianeurismática, definida como la existencia de múltiples aneurismas en diferentes sectores del árbol arterial, de manera simultánea o secuencial; 12 (32,4%) de los 37 pacientes mostraron signos o síntomas de arteriopatía obstructiva crónica de extremidades inferiores, aunque ninguno de ellos tenía antecedente de cirugía arterial periférica.

Todos los pacientes se intervinieron de urgencia. En la mayoría de ellos (54,1%) la sintomatología inicial fue en forma de dolor tipo cólico nefrítico, correspondiendo el 75% de éstos al lado izquierdo. Cinco (13,5%) pacientes debutaron con síncope, 10 (27%) presentaron dolor abdominal y dos (5,4%) dolor lumbar.

Las horas de evolución clínica, es decir, el tiempo transcurrido desde que se iniciaron los síntomas de rotura hasta la llegada al hospital donde se intervinieron, ofreció un intervalo de 2-360 horas, con una mediana de 7 horas. A su llegada al Servicio de Urgencias, la mayoría de los pacientes se encontraban conscientes, y fue necesario en dos casos la intubación endotraqueal durante el traslado al hospital (Tabla II).

El 83,8% de los pacientes presentaron al menos

un episodio de hipotensión arterial o *shock* antes de la intervención quirúrgica, con cuadros síncopeles en 23 casos. Los porcentajes de pacientes con elevación de las cifras de creatinina plasmática, oliguria y anemia se reseñan en la tabla II. En la mayoría de los pacientes la palpación abdominal puso de manifiesto la existencia de una masa pulsátil expansiva (Tabla II).

El diagnóstico de la rotura del AAA se hizo por ecografía y tomografía computarizada (TC) abdominal en 25 (67,6%) pacientes. En los restantes casos se realizó una única prueba diagnóstica: TC en 10 (27%) casos y estudio ecográfico en dos (5,4%) casos. Estos últimos correspondieron a dos pacientes cuya inestabilidad hemodinámica no permitió demostrar la intervención quirúrgica para hacerle una TC. El diámetro medio de los aneurismas medido en la TC fue 81,31 (DE: 16,23) mm, con un intervalo entre 40 –correspondiente a un aneurisma sacular micótico– y 110 mm.

La mayoría de los aneurismas eran fusiformes, con signos manifiestos de aterosclerosis en su pared. Tan sólo un paciente presentó un aneurisma sacular, creciendo en un cultivo de la pared, que también presentaba cambios ateroscleróticos, *Salmonella sp.* La localización de todos los aneurismas fue infrarrenal. El nivel del pinzamiento aórtico fue infrarrenal en 28 casos (75,7%), proximal al origen de las arterias renales en seis (16,2%) y supracelíaco en uno (2,7%). En dos pacientes no se consiguió el control de la aorta proximal al aneurisma.

En la tabla III se expresan los tiempos de pinzamiento aórtico y de intervención quirúrgica, así como los volúmenes de hemoderivados transfundidos durante la cirugía. Para la restitución de la continuidad aórtica se emplearon prótesis bifurcadas en el 50% de los casos (38,2 aortobifemorales y 11,8% aortobiilíacas) e injertos rectos en el 47,1%. En un paciente se llevó a cabo endosutura aórtica de la fístula aortocava que presentaba. Se realizó ligadura de la aorta infrarrenal y derivación extraanatómica axilobifemoral en un caso.

Tabla II. Datos clínicos y de laboratorio (*n* = 37).

	<i>n</i>	%
Estado de conciencia		
Conscientes	28	75,7
Obnubilados	7	18,9
Intubación orotraqueal	2	5,4
Hipotensión arterial/ <i>shock</i>	31	83,8
Síncope	23	62,2
Anemia	19	51,4
Oliguria	15	40,5
Creatinina _p > 1,2 mg/dL	6	16,2
Masa abdominal pulsátil	33	89,2
Creatinina _p : creatinina plasmática.		

Tabla III. Tiempos quirúrgicos y volumen transfundido de hemoderivados (*n* = 32)^a.

	Media (DE)	Intervalo
Tiempos quirúrgicos		
Pinzamiento aórtico (min)	127,4 (41,3)	75-240
Intervención (min)	274,2 (67,0)	150-420
Transfusión de hemoderivados		
Hematíes (mL)	4.077 (2.074)	1.700-11.900
Plasma (mL)	1.625 (861)	0-3.500
Plaquetas (unidades)	10,4 (6,2)	0-22

^a Se excluyeron los cinco pacientes que fallecieron intraoperatoriamente.

Diecinueve pacientes (51,4%) desarrollaron hipotensión arterial durante la inducción anestésica y 18 (48,6%) presentaron inestabilidad hemodinámica en el transcurso de la intervención quirúrgica. La estabilidad hemodinámica intraoperatoria se deter-

Tabla IV. Complicaciones sistémicas postoperatorias ($n = 32$).

	<i>n</i>	%
Pacientes con complicaciones	29	90,6
Insuficiencia respiratoria	10	31,3
Atelectasia	3	9,4
Neumonía	5	15,6
Distrés respiratorio agudo	8	25,0
Tromboembolismo pulmonar	2	6,3
Infarto agudo de miocardio	0	0,0
Insuficiencia cardíaca	1	3,1
Arritmia	2	6,3
Crisis hipertensiva	1	3,1
Hipotensión arterial	7	21,9
Coagulopatía	10	31,3
Trombopenia	16	50,0
Anemia	22	68,8
Insuficiencia renal aguda	8	25,0
Ictus	1	3,1
Sepsis	3	9,4
Disfunción multiorgánica	5	15,6
Traqueostomía	1	3,1

minó en función del empleo de medicación vasoactiva (dopamina, dobutamina, adrenalina y noradrenalina) durante la cirugía. Se administraron estos fármacos en altas dosis en 15 pacientes (40,6%), a demanda en otros 15 y en perfusión continua en siete (18,8%).

Se produjeron complicaciones quirúrgicas intraoperatorias en cuatro pacientes (10,8%): dos lesiones venosas (renal e iliaca), hemorragia difusa por coagulopatía de consumo (un paciente) y rotura de la

pared del aneurisma antes del pinzamiento aórtico en un enfermo que presentaba intensa fibrosis periaórtica. Fallecieron cinco pacientes (13,5%) *in tabulae*, y las causas del fallecimiento fueron *shock* intraoperatorio hipovolémico por hemorragia incoercible (cuatro pacientes) y *shock* cardiogénico por infarto agudo de miocardio (un paciente). Asimismo, se produjeron 15 muertes en el postoperatorio (40,5%) y se debieron a coagulopatía de consumo en seis casos (40%), disfunción multiorgánica en cuatro (26,7%), sepsis en tres (20%) e insuficiencia cardiorrespiratoria en dos (13,3%).

Las complicaciones sistémicas durante el postoperatorio se reseñan en la tabla IV. Tres pacientes (4,9%) se reintervinieron: trombectomía de una rama de un injerto bifurcado, trombectomía femoropoplítea y cierre de evisceración.

Análisis de la mortalidad

La mortalidad perioperatoria fue del 54,1% (20 pacientes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la edad de los pacientes fallecidos con la de los no fallecidos. Ninguno de los factores de riesgo vascular ni de las patologías asociadas influyeron de forma significativa sobre la mortalidad. El tiempo de evolución de la sintomatología fue más prolongado en los pacientes fallecidos (41,6 h; DE: 83,9 h) que en los no fallecidos (11,9 h; DE: 18,8 h) ($p = 0,60$). El estado general del paciente sí influyó de forma significativa sobre la mortalidad, de manera que aquellos que llegaron conscientes al hospital, tuvieron un menor porcentaje de fallecimiento (42,9%) que los que presentaron alteración de la conciencia o requirieron intubación endotraqueal durante el traslado al hospital (88,9%) ($p = 0,016$). En cuanto a la situación hemodinámica preoperatoria, la hipotensión arterial se relacionó con una mortalidad superior (64,5%) a la de los pacientes sin hipotensión preoperatoria, entre los que no hubo ningún fallecimiento ($p = 0,004$). Igualmente, cuando el número de hipotensiones fue inferior a dos, la mor-

talidad era menor (18,8%) que en aquellos con dos o más episodios de hipotensión (89,5%), con un valor $p < 0,0001$. La existencia de anemia aguda preoperatoria se asoció a un mayor porcentaje de fallecimiento en comparación con los que no la presentaron (73,7 frente a 33,3%, $p = 0,014$). Los pacientes con oliguria antes de la intervención tuvieron una mortalidad superior a los que conservaban valores normales de diuresis ($p = 0,001$). Sin embargo, la cifra de creatinina plasmática preoperatoria no influyó en la mortalidad ($p = \text{NS}$).

Con relación a los factores intraoperatorios, el hallazgo de sangre libre en la cavidad peritoneal se asoció a una mortalidad más elevada que los que no lo presentaban (78,3 frente a 14,3%, $p < 0,0001$). Asimismo, la demanda de hematíes ($p < 0,0001$), plasma ($p < 0,0001$) y plaquetas ($p = 0,002$) fue superior en los fallecidos que en los no fallecidos. Otros factores que aumentaron de forma significativa la mortalidad fueron la hipotensión arterial en la inducción anestésica ($p < 0,0001$), la inestabilidad hemodinámica durante la cirugía ($p = 0,001$) y el uso de fármacos vasoactivos en dosis elevadas ($p < 0,0001$).

Las complicaciones postoperatorias que incrementaban de forma significativa la mortalidad de los enfermos fueron: coagulopatía ($p = 0,001$), anemia grave (hemoglobina < 9 g/dL) ($p = 0,040$), hipotensión arterial mantenida ($p = 0,001$), insuficiencia renal aguda no reversible ($p = 0,008$), sepsis ($p = 0,0049$) y disfunción multiorgánica ($p = 0,010$). La mortalidad fue del 100% para los pacientes que presentaron hipotensión arterial persistente, sepsis o disfunción multiorgánica, y del 90% para los que desarrollaron coagulopatía.

Marcadores biológicos de inflamación

Con respecto a los biomarcadores de inflamación, se estudiaron las cifras de leucocitos, fibrinógeno y PCR plasmática (Tabla V); 25 pacientes (67,6%) presentaron leucocitosis, con una cifra media de leucocitos de $12,74 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE: $3,81 \times 10^3/\mu\text{L}$). La mediana de

Tabla V. Marcadores biológicos de inflamación ($n = 37$).

	Media (DE)	Intervalo
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12,74 (3,61)	4,3-24,5
PCR (mg/dL) ^a	3,70 (4,85) ^b	0,9-26,0 ^b
Fibrinógeno (mg/dL)	336,03 (182,03)	86-989

^a Los resultados de la PCR representan la mediana y la desviación estándar (DE); ^b $n = 31$.

Tabla VI. Valores de PCR (mg/dL) según los diferentes grupos de edad de los pacientes.

Edad (años)	<i>n</i>	Mediana	DE	Intervalo
< 65	6	3,32	9,25	2,35-26
65-69	6	3,75	3,60	3,56-12
70-74	10	6,45	3,52	1,65-13,20
≥ 75	9	3,18	1,63	0,90-6,70

la PCR fue 3,70 mg/dL, con un intervalo entre 0,9 y 26,0 mg/dL. En la tabla VI se recogen los valores de PCR en los diferentes grupos de edad. El análisis de la correlación lineal entre el número de leucocitos y los valores de PCR preoperatoria ($n = 31$), no alcanzó significación estadística ($r = 0,31$; $p = 0,093$).

De los parámetros biológicos de inflamación estudiados, el único factor pronóstico de mortalidad fue la PCR, que mostró una mediana de 2,83 mg/dL para los supervivientes y de 6,47 mg/dL para los fallecidos ($p = 0,021$). Se categorizó la PCR en dos grupos con la utilización como punto de corte el valor obtenido en la curva ROC (3,2 mg/dL) para la máxima sensibilidad y especificidad de esta variable con relación a la mortalidad. La curva mostró una sensibilidad y especificidad del 93,8 y 66,7%, respectivamente, con un área bajo la curva de 0,83 (Figura). De esta forma, la mortalidad de los pacientes con una PCR preoperatoria $\geq 3,2$ mg/dL fue sig-



Figura. Curva ROC construida para obtener el valor de PCR con mayor sensibilidad y especificidad con relación a la mortalidad.

Tabla VII. Asociación de la mortalidad con los valores de PCR. Se eligió como punto de corte el obtenido en la curva ROC para la máxima sensibilidad y especificidad.

	Mortalidad	<i>p</i>
< 3,2 mg/dL (n = 10)	10,0%	0,002
≥ 3,2 mg/dL (n = 21)	71,4%	
Valor pronóstico positivo: 71,4%; negativo: 90%.		

nificativamente mayor ($p = 0,002$) que la de aquellos que presentaron valores inferiores a esta cifra. En la tabla VII se expresan los porcentajes de mortalidad en función del valor de la PCR.

Análisis multivariante

En el modelo de regresión lineal construido para conocer las variables pronósticas de mortalidad perioperatoria, los parámetros que entraron a formar parte del mismo, es decir, los más pronósticos, fueron la PCR preoperatoria, la duración del pinzamiento aórtico, y la estabilidad hemodinámica durante la intervención quirúrgica (Tabla VIII).

Tabla VIII. Modelo de regresión logística para variables pronósticas de mortalidad.

	<i>n</i>	OR	IC 95%
Proteína C reactiva (mg/dL)	31	1,77	1,05-3,00
Tiempo de pinzamiento de aorta (min)	32	1,03	0,99-1,08
Estabilidad hemodinámica intraoperatoria	32	36,70	2,13-631,23
Bondad del ajuste (Hosmer-Lemeshow): $\chi^2 = 3,57$ ($p = 0,82$).			

Discusión

Características clínicas y análisis de la mortalidad

Aunque en las últimas décadas los avances tecnológicos han contribuido a disminuir las cifras de mortalidad de la cirugía programada en los AAA, existe controversia en cuanto a si esta mejoría se ha producido también en los AAA rotos. En este sentido, Bown et al [5], en un metaanálisis de la literatura publicada en lengua inglesa durante casi 50 años (desde 1955 hasta 1998) sobre la mortalidad operatoria de los AAA rotos, demuestran una reducción constante a lo largo del tiempo de aproximadamente un 3,5% por cada década, y la mortalidad global, en el período analizado, es del 48%. Por el contrario, Heller et al [6], cuando estudiaron la mortalidad de los pacientes intervenidos por AAA en el período comprendido entre los años 1979 y 1997, no apreciaron ninguna mejoría significativa en las cifras de fallecimiento perioperatorio tanto en los AAA rotos como en los electivos, señalando una mortalidad media del 45,7 y 5,6%, respectivamente. En nuestra experiencia, la mortalidad perioperatoria fue del 54,1%. Esta cifra coincide con los datos procedentes de series de hospitales con un gran volumen de intervenciones, en los que el porcentaje de fallecimiento oscila entre el 25 y el 63% en los AAA rotos [5,7,8].

Uno de los factores preoperatorios que se asocian a una mayor mortalidad perioperatoria en el presente trabajo fue un tiempo de evolución de la sintomatología prolongado. En este sentido, Farooq et al [9] estudiaron la influencia del tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas sobre la mortalidad en los AAA rotos, y encontraron una relación paradójica. Así, los pacientes que tardaron en llegar al hospital menos de 2 horas, presentaron una mayor mortalidad que los que lo hicieron después de este tiempo. Ello se explica porque en el primer grupo la hipotensión se presentó en el 82% de los pacientes, frente al 60% en el segundo grupo. De esta forma, a diferencia de nuestra serie, los autores concluyen que en pacientes con AAA roto, una prolongación en el tiempo preoperatorio se asocia a una mayor estabilidad hemodinámica y a una menor morbilidad y mortalidad postoperatorias. Existiría así una autoselección de pacientes (sesgo de supervivencia), de manera que los que han superado las primeras horas estarían en mejores condiciones hemodinámicas que los que llevaban pocas horas de evolución. Estos últimos tienen un 50% de posibilidades de fallecer antes de llegar al hospital, mas un 25% antes de llegar a quirófano [10].

Por otra parte, Chen et al [11] señalan que en los AAA rotos la tasa de mortalidad es más elevada en los pacientes de edad avanzada, con alteración del nivel de conciencia y con parada cardiorrespiratoria antes de la intervención. De los 37 pacientes intervenidos en nuestro estudio, el 19% estaban obnubilados y el 5,4% habían precisado intubación endotracheal antes de su llegada al hospital. Estos enfermos presentaron una mortalidad significativamente mayor que quienes se encontraban conscientes al ingreso en el hospital (88,9 frente a 42,9%). De forma similar, Noel et al [12] concluyen en una revisión de AAA rotos que los pacientes mayores de 80 años con choque o parada cardiorrespiratoria son los que poseen el mayor porcentaje de mortalidad, por lo que en este grupo de pacientes debería evaluarse la posibilidad de un tratamiento endovascular.

Asimismo, otros estudios sobre AAA rotos relacionan la hipotensión arterial preoperatoria con un incremento significativo de la mortalidad [13]. En nuestra serie, el 83,8% de los pacientes con rotura del aneurisma tuvieron al menos un episodio de hipotensión arterial antes de la intervención quirúrgica, relacionándose este factor de forma significativa con una mortalidad superior a la de los pacientes que no la presentaron (64,5 frente a 0%). Farooq et al [9] encontraron en su estudio que la hipotensión arterial y la parada cardiorrespiratoria antes de la intervención fueron las variables que se asociaron de forma significativa a un mayor porcentaje de fallecimientos perioperatorios. Así, falleció el 64% de los pacientes que tuvieron hipotensión al ingreso, en comparación con el 35% de los que no la presentaron. De los enfermos que requirieron reanimación cardiopulmonar murió el 91%, mientras que en los que no la necesitaron, el porcentaje de fallecimientos fue del 46%.

En nuestra serie encontramos que la anemia grave preoperatoria también se asoció a un porcentaje de fallecimientos significativamente mayor en comparación con los que no la presentaban (73,7 frente a 33,3%), lo que se corresponde con los datos publicados por otros autores [8].

En el estudio multicéntrico prospectivo llevado por el equipo de Koskas y Kieffer [14] sobre AAA rotos, los factores predictivos de mortalidad postoperatoria precoz (primer mes) fueron, además de la existencia de un aneurisma ilíaco, la edad del paciente, el antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio, el uso de injerto bifurcado, los aneurismas saculares, la insuficiencia renal, y la hipotensión al ingreso. En nuestra experiencia, el pinzamiento aórtico suprarrenal o supracelíaco y el empleo de prótesis bifurcada se asociaron a una mayor mortalidad postoperatoria, frente al pinzamiento infrarrenal y a los injertos rectos, respectivamente, aunque no llegaron a alcanzar significación estadística.

Un tiempo prolongado de intervención quirúrgica y de pinzamiento aórtico se consideran factores de

mal pronóstico en la cirugía de los AAA rotos [15]. En nuestra experiencia, la duración del pinzamiento aórtico y de la intervención quirúrgica fue significativamente superior en los pacientes que fallecieron en comparación con los supervivientes. Otros factores que se asociaron de forma significativa a la mortalidad de los AAA rotos en el presente estudio fueron la hipotensión arterial tras la inducción anestésica, la inestabilidad hemodinámica durante la intervención, el empleo de fármacos vasoactivos en dosis elevadas, la presencia de sangre libre en cavidad peritoneal, y la transfusión de un elevado volumen de hemoderivados. Todas estas variables se han descrito en la literatura como de mal pronóstico tras la cirugía de los AAA rotos [13,15,16]. Los demás parámetros intraoperatorios analizados no se asociaron a un mayor porcentaje de fallecimiento.

Chen et al [11], en una revisión de 157 pacientes intervenidos por AAA roto han señalado que, para los pacientes que sobrevivieron a la intervención, los factores pronósticos de mortalidad fueron la edad avanzada, las alteraciones de la coagulación, la colitis isquémica, la necesidad de apoyo inotrópico durante más de 48 horas, la demora en el traslado del paciente a quirófano, y el infarto de miocardio perioratorio. Entre las complicaciones postoperatorias que aumentaban la mortalidad de los AAA rotos en nuestro estudio, se encontraban la anemia grave, la coagulopatía de consumo, la hipotensión arterial mantenida, la insuficiencia renal aguda refractaria a tratamiento, la sepsis y la disfunción multiorgánica. Las complicaciones más graves, con una mortalidad que osciló entre el 90 y el 100%, fueron la hipotensión arterial persistente, la sepsis, la disfunción multiorgánica y la coagulopatía de consumo.

En el presente trabajo, las variables pronósticas de mortalidad en el análisis multivariante fueron: valor de PCR preoperatoria, duración del pinzamiento aórtico y estabilidad hemodinámica durante la intervención quirúrgica (Tabla VIII). El mayor riesgo lo presentaron los pacientes con inestabilidad hemodinámi-

ca intraoperatoria (*odds ratio*: 36,7) frente a los que se mantuvieron hemodinámicamente estable. Asimismo, el riesgo de fallecimiento se incrementaba 1,8 veces por cada unidad de PCR (mg/dL) y 1,03 veces por cada minuto de pinzamiento aórtico.

Marcadores biológicos de inflamación

Aunque se sabe que los AAA consisten en un proceso degenerativo crónico, la etiopatogenia de los mismos se desconoce, y se han implicado entre otros factores la participación de fenómenos inflamatorios. Dos elementos claves en los hallazgos histopatológicos de los AAA, como son la degradación y adelgazamiento de la capa media arterial, pueden ponerse en marcha por una respuesta inflamatoria. Por lo tanto, es posible que los reactantes de fase aguda participen en el desarrollo y progresión de esta patología.

La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico que acompaña a los estados inflamatorios agudos y crónicos, pudiendo ocurrir en asociación con una amplia variedad de procesos, entre los que se encuentran las enfermedades cardiovasculares [17]. Una de las proteínas de fase aguda más ampliamente utilizadas en el estudio de las enfermedades cardiovasculares es la PCR, proteína que se produce fundamentalmente por los hepatocitos bajo la influencia de diversas citocinas liberadas por los tejidos inflamados [18].

El papel que desempeña la PCR en la aterosclerosis es controvertido. Así, podría ser únicamente un marcador de inflamación y riesgo trombótico [19] o podría participar de forma directa en la patogenia de esta enfermedad. En este sentido, se ha demostrado que la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión y la producción de MCP-1 (proteína quimiotáctica de los monocitos) [20], IL-6 y endotelina-1 [21] en las células endoteliales humanas, lo que podría exacerbar una respuesta inflamatoria local en el seno de la placa aterosclerótica mediante el reclutamiento de monocitos y linfocitos. Además, se ha

descrito la existencia de PCR en placas de ateroma [22]. A pesar de su falta de especificidad, la PCR se considera en la actualidad uno de los pronósticos más potentes de riesgo cardiovascular, superando incluso al colesterol LDL. Así, diversos estudios han demostrado el valor pronóstico de la PCR en el síndrome coronario agudo y como factor pronóstico de futuros eventos coronarios en población aparentemente sana [2]. Estos datos sugieren un posible papel de la PCR en patologías vasculares, por lo que parece razonable analizar estos factores claramente relacionados con la respuesta inflamatoria en los AAA.

En el presente estudio se analizaron diversos marcadores biológicos de inflamación en pacientes intervenidos de AAA roto: leucocitos, PCR y fibrinógeno (Tabla V). Para el análisis de los valores plasmáticos de PCR se utilizó un test de PCR convencional basado en una técnica de inmunoturbidimetría (Tina-Quant), cuyo límite inferior de sensibilidad es 0,2 mg/dL. De todos los biomarcadores de inflamación estudiados, sólo la PCR fue un factor pronóstico de mortalidad mostrando una mediana superior en los pacientes fallecidos (6,47 mg/dL) frente a los supervivientes (2,83 mg/dL) ($p = 0,021$). Se categorizó la PCR en dos grupos con la utilización como punto de corte el valor obtenido en la curva ROC (3,2 mg/dL) para la máxima sensibilidad y especificidad de dicha variable con relación a la mortalidad. Los pacientes con cifras de PCR al ingreso $\geq 3,2$ mg/dL tuvieron una mortalidad superior en comparación con los que tenían valores $< 3,2$ mg/dL (71,4 frente a 10%) ($p = 0,002$) (Tabla VII).

Estos hallazgos sugieren que existe un proceso inflamatorio en la aorta que podría favorecer la expansión y la rotura del AAA. La elevación de los marcadores biológicos de inflamación (PCR y leucocitos) observada en el presente estudio, puede deberse, bien a un proceso inflamatorio local en la pared aneurismática, o bien producirse por una reacción de fase aguda que acompaña al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Por otra parte, los síntomas y

signos clínicos en los pacientes con AAA a veces no son indicadores fiables de la agudeza de la enfermedad. Por ello, los reactantes de fase aguda como parámetros cuantificables, pueden ser de utilidad en la diferenciación de los pacientes con AAA en fase de expansión.

Además de servir de ayuda para los AAA en fase aguda, la PCR puede tener valor pronóstico en los AAA rotos como observamos en el presente trabajo. Un estudio reciente ha demostrado que los pacientes con AAA sintomáticos o AAA rotos tienen una elevación de los niveles de PCR en suero frente a los AAA asintomáticos [3]. Sin embargo, al igual que en nuestro caso, en ese estudio se utilizó un test de PCR estándar y no de alta sensibilidad. En el mismo artículo se señala que, entre los pacientes sintomáticos sin rotura del AAA que no se intervienen, la cifra de PCR y de leucocitos en el momento del diagnóstico es más alta en los pacientes que fallecen en comparación con los supervivientes en un control clínico de 6 meses.

El año 2003 se publicó un artículo en el que por primera vez se medía la PCR en suero con un test de PCR de alta sensibilidad –técnica que permite determinar valores de 0,01 mg/dL–, en pacientes con AAA asintomáticos [23]. En ese estudio, los autores analizaron la asociación entre la PCR circulante y el tamaño de los AAA, así como la producción local de PCR por el tejido aneurismático; esta última mediante la determinación de ARNm. Los autores concluyen que la PCR de alta sensibilidad podría ser un marcador sérico útil para predecir el crecimiento del aneurisma y su rotura en pacientes con AAA. Además, demostraron que, en algunos pacientes, la PCR se producía también en el tejido aneurismático, lo que confirmaría la idea de que la elevación de la PCR se produce por una reacción generalizada a varios tipos de lesión tisular. Los macrófagos y las CML se han sugerido como posibles productoras de la PCR vascular [24].

El presente trabajo tiene la limitación relativa de haber utilizado un test estándar para la determinación de los niveles séricos de PCR, mientras que el

valor pronóstico de la PCR de alta sensibilidad reside en el intervalo entre 0,1 y 0,5 mg/dL, el cual se consideraba normal antes de la aparición de este test. Sin embargo, a pesar de esta limitación, el test empleado mostró elevación de la PCR en todos los AAA rotos, así como diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y supervivientes. El énfasis que algunos artículos relacionados con enfermedades cardiovasculares ponen sobre los tests de PCR de alta sensibilidad en comparación con los tests estándares, se refiere simplemente a que los primeros tienen un límite inferior de detección más bajo que los segundos. Además, el valor real de la PCR analizada, es decir, de la proteína medida en plasma, es el mismo independientemente del intervalo del test empleado [25]. Por otra parte, a medida que evo-

lucionan los tests convencionales, se consigue disminuir el límite inferior de sensibilidad de la técnica estándar; ello, unido a su bajo coste y su elevada reproducibilidad, hace que sean los más aconsejables para su empleo en la clínica diaria. Por ello, pensamos que no se justifica la implantación y utilización de forma rutinaria de los tests de alta sensibilidad para la determinación de PCR plasmática en los centros hospitalarios que no la posean.

En conclusión, la elevación preoperatoria de las cifras de PCR es un factor pronóstico de mortalidad a corto plazo en los AAA rotos, por lo que puede ser, junto a otros factores previamente identificados, útil para la estratificación y estimación del riesgo quirúrgico de estos pacientes.

Bibliografía

1. Heinrich J, Schulte H, Schoenfeld R, Koehler E, Assmann G. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain. *Thromb Haemostasis* 1995; 73: 379.
2. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 1958-63.
3. Domanovits H, Schillinger M, Müllner M, Hölzenbein T, Janata K, Bayegan K, et al. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2002; 163: 297-302.
4. Argimón JM, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 2 ed. Barcelona: Harcourt; 1999.
5. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PR, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 2002; 89: 714-30.
6. Heller JA, Weinberg A, Arons R, Krishnasothy KV, Lyon RT, Deitch JS, et al. Two decades of abdominal aortic aneurysm repair: have we made any progress? *J Vasc Surg* 2000; 32: 1091-100.
7. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well-defined geographic area. *J Vasc Surg* 2002; 36: 291-6.
8. Kniemeyer HW, Reber PU, Kessler T, Beckmann H, Hakki H. Risk assessment in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Acta Chir Belg* 2002; 102: 176-82.
9. Farooq MM, Freischlag JA, Seabrook GR, Moon MR, Aprahamian C, Towne JB. Effect of the duration of symptoms, transport time, and length of emergency room stay on morbidity and mortality in patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1996; 119: 9-14.
10. Ernst CB. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1167-71.
11. Chen JC, Hildebrand HD, Salvian AJ, Taylor DC, Strandberg S, Myckatyn TM, et al. Predictors of death in nonruptured and ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996; 24: 614-20.
12. Noel AA, Gliciczi P, Cherry KJ Jr, Bower TC, Panneton JM, Mozes GI, et al. Ruptured abdominal aortic aneurysms: the excessive mortality rate of conventional repair. *J Vasc Surg* 2001; 34: 41-6.
13. Van Dongen HP, Leusink JA, Moll FL, Brons FM, de Boer A. Ruptured abdominal aortic aneurysms: factors influencing postoperative mortality and long-term survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 15: 62-6.
14. Koskas F, Kieffer E. Surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm: early and late results of a prospective study by the AURC in 1989. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 90-9.
15. Hatori N, Yoshizu H, Shimi M, Hinokiyama K, Takeshima S, Kimura T, et al. Prognostic factors in the surgical treatment of ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2000; 30: 785-90.
16. Cronenwett JL, Krupski WC. Abdominal aortic aneurysm. Overview. In Rutherford RB, ed. *Vascular surgery*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1241-6.
17. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448-54.
18. Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflam-

- mation and coronary artery disease. *Med Sci Monit* 2002; 8: 5-12.
19. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 112.
20. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-4.
21. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PW, Li RK, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890-6.
22. Lagrand WK, Niessen HW, Wolbink GJ, Jaspars LH, Visser CA, Verheugt FW, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103.
23. Vainas T, Lubbers T, Stassen FRM, Herngreen SB, Van Diejen-Visser MP, Bruggeman CA, et al. Serum C-reactive protein level is associated with aortic aneurysm size and may be produced by aneurysmal tissue. *Circulation* 2003; 107: 1103-5.
24. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-51.
25. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.

*C-REACTIVE PROTEIN AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR
MORTALITY IN RUPTURED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS*

Summary. Aim. *To determine whether the preoperative plasma values of several biological markers of inflammation –C-reactive protein (CRP), leukocytes and fibrinogen– are linked with the mortality of patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm (AAA).* Patients and methods. *We performed a prospective study of 37 patients who had undergone surgery to treat a ruptured AAA. A peripheral blood sample was taken from each of the patients for use in the preoperative study of biomarkers of inflammation. Additionally, data concerning pre, intra and postoperative clinical variables were also collected. A conventional (Tina-Quant) test was used to analyse the CRP values in plasma.* Results. *Of the biological markers of inflammation studied, only CRP was a prognostic factor for perioperative mortality, and the mean was significantly higher in those who died than in survivors (p = 0.021). CRP was categorised in two groups using a cut-off point taken as the value obtained from the ROC curve (3.2 mg/dL) for the maximum sensitivity and specificity of this variable in relation to mortality. Mortality among patients with a CRP on admission ≥ 3.2 mg/dL was significantly higher than among those with a figure < 3.2 mg/dL (71 versus 10%) (p = 0.002). In the multivariate analysis, the prognostic variables for mortality were: preoperative CRP value, duration of aortic clamping and haemodynamic instability during the intervention.* Conclusions. *Elevation of preoperative CRP levels is a prognostic factor for mortality in ruptured AAA, which means that, together with other previously identified factors, it may be useful for the stratification of surgical risk in these patients.* [ANGIOLOGÍA 2005; 57: 225-36]

Key words. Acute phase proteins. Aortic aneurysm. Atherosclerosis. C-reactive protein. Inflammation. Ruptured.