



# UNIVERSITAT DE BARCELONA

## Paper de l'ecografia doppler arterial com a mètode únic de presa de decisions terapèutiques en la isquèmia crítica dels membres inferiors

Xavier Martí Mestre

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**PAPER DE L'ECOGRAFIA DOPPLER ARTERIAL COM A  
MÈTODE ÚNIC DE PRESA DE DECISIONS TERAPÈUTIQUES  
EN LA ISQUÈMIA CRÍTICA DELS MEMBRES INFERIORS**

Tesi Doctoral presentada per Xavier Martí Mestre  
per optar al grau de doctor en Medicina

Director de la Tesi Doctoral: Dr. Ricard Ramos Izquierdo

Programa de Doctorat de Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona

Any 2016





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Departament de Patologia i Terapèutica Experimental

Campus de Bellvitge- UB  
Pavelló Central, 5a planta.  
C. Feixa Llarga s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
Tel 934024249 Fax: 934024249

El Dr. RICARD RAMOS IZQUIERDO, Professor Associat del Departament de Patologia i Terapèutica Experimental de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, certifica que la tesi doctoral titulada

**“PAPER DE L'ECOGRAFIA DOPPLER ARTERIAL COM A MÈTODE ÚNIC DE PRESA DE DECISIONS TERAPÈUTIQUES EN LA ISQUÈMIA CRÍTICA DELS MEMBRES INFERIORS”**

que presenta el llicenciat XAVIER MARTÍ MESTRE ha estat realitzada sota la meua direcció, en el marc del Programa de Doctorat “Medicina i Recerca Translacional” de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona. La considero finalitzada reunint els requisits formals, conceptuals i d'estructura suficients com per presentar-se en lectura pública i ser jutjada pel tribunal corresponent.

Perquè així consti, signo la present en L'Hospitalet de Llobregat a 02 de febrer de 2016

  
Dr. Ricard Ramos Izquierdo



El acto de la más delicada operación, que tanto admira el público, no es más que un leve rasgo de la ciencia que se requiere en el verdadero cirujano. Conocer las causas que necesitan o piden operación y las contraindicaciones que la repugnan; socorrer los accidentes según su naturaleza en sus efectos, y distinguir el verdadero carácter de la enfermedad que exige una operación del que la prohíbe, son puntos esencialísimos de la Cirugía que piden un estudio serio de todas las materias de la Medicina (Antonio de San Germán, profesor de Cirugía en el Colegio de Barcelona, en el seu "Tratado elemental de afectos externos y operaciones de Cirugía", composat per a l'ensenyament dels deixebles. Barcelona, en la imprenta de Narcisa Dorca, any 1822).









## **Agraïments**

A Susana, la millor companya de vida que podia tenir, per estimar-me, per estar allí sempre, per la seva comprensió, suport i paciència.

A Júlia, la persona més important de la meva vida, per ser l'obra més ben feta que mai faré.

Als meus pares, Joaquim i Paquita, per tot el que m'han donat, no només material, sinó pels valors que m'han transmès i que porto sempre amb mi.

A Joaquim, Nuri, Andreu i Enric, per ser la família en la qual mirar-me, i buscar suport i ajut.

A Felisa, per ser com una segona mare per a mi, i donar-me el més important per ella.

Al Dr. Ricard Ramos Izquierdo, per accedir a guiar-me al llarg d'aquest treball de tesi, pels seus bons consells i suport incondicional.

Al Dr. Ramon Vila i Coll, per transmetre'm la seva saviesa i interès en el camp dels ultrasons, i ser una guia en totes les parts d'aquest treball.

A tots els components del Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculardel Hospital Universitari de Bellvitge: Jordi Rancaño Ferreiro (qepd), Santi Riera Batalla, Josep Maria Simeon Nogués, Íber Hugo Ballón Carazas, Eudald Barjau Urrea, Elena Iborra Ortega, Carles Martínez Rico, Nicolás A Rizza Siniscalchi, Antoni Romera Villegas, per la paciència i la fe que han tingut en les meves exploracions ecogràfiques. Sense ells, no hagués pogut portar aquest projecte endavant.

A les persones que formen, o han format part, del Laboratori de Diagnòstic Vascular de L'Hospital Universitari de Bellvitge: M<sup>a</sup> Teresa Casajús Tormo, Ana García Lorenzo, Carmen López Guisado, Felicidad Romia Jové, i molt especialment, a Dolors Cervellera Pérez, per ensenyar-me, ajudar-me, i tenir la paciència de conviure, en el dia a dia, amb mi, i aquest projecte.

A tots els residents que han passat pel Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascular durant la meva formació i després de la mateixa: Joaquim Vallespín Aguado, Montserrat Salarich Estruch, M<sup>a</sup> Victoria Arcediano Sánchez, Esteban Hernández Osma, Purificación Linares Ruiz, Jesús Paniagua Victoria, Pablo Pérez Vallecillos, Francisco Guerrero Baena, Carol Herranz Pinilla, Antonio Pérez-Piqueras Gómez, Marta Santos Espí, Esaú Martínez Ruiz, Montserrat Blanch Alerany, Laura Rodríguez Lorenzo, Jennifer Berjón García, Sara García Pelegrí, Mireia Cussó Sorribas, Emma Espinar García, Siloé G Palacios Maldonado i Xavier Jiménez Guiu. Tots ells m'han aportat granets de sorra, grans i petits, que han ajudat a aixecar aquest projecte. M'han acompanyat i m'han suportat en molts aspectes, moltes vegades.





## ÍNDEX

---



<b>I. INTRODUCCIÓ</b>	19
1. La isquèmia dels membres inferiors	21
1.1 Isquèmia crònica dels membres inferiors	21
1.2 Isquèmia crítica dels membres inferiors	26
2. Fisiologia arterial	30
3. L'ecografia Doppler	34
3.1 Ultrasonografia	34
3.2 Paper de l'ecografia Doppler en Angiologia i Cirurgia Vascular	37
3.3 L'ecografia Doppler en la isquèmia crítica de membres inferiors	40
3.4 L'ecografia Doppler en la isquèmia crítica de membres inferiors en L'Hospital Universitari de Bellvitge	43
<b>II. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI</b>	49
<b>III. OBJECTIUS I HIPÒTESIS</b>	55
1. Objectius	57
1.1 Objectiu principal	57
1.2 Objectiu secundari	57
2. Hipòtesis	57
2.1 Hipòtesi principal	57
2.2 Hipòtesi secundària	57
<b>IV. METODOLOGIA</b>	59
1. Metodologia de inclusió de pacients	61
2. Metodologia de l'exploració amb ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors	69



3. Metodologia de l'exploració amb angiografia de les artèries dels membres inferiors	76
<b>V. ASPECTES ÈTICS</b>	79
<b>VI. RESULTATS</b>	87
1. Arterial mapping with duplex ultrasound: diagnostic-therapeutic strategy in patients with critical lower-limb ischemia	89
2. Role of ultrasound arterial mapping in planning therapeutic options for critical ischemia of the lower limbs in diabetic patients	97
3. The role of contrast-enhanced ultrasound arterial mapping in surgical planning for patients with critical limb ischemia	105
<b>VII. DISCUSSIÓ</b>	117
<b>VIII. CONCLUSIONS</b>	135
<b>IX. BIBLIOGRAFIA</b>	139





## **I. INTRODUCCIÓ**

---



## **1. La isquèmia dels membres inferiors**

### **1.1. Isquèmia crònica dels membres inferiors**

L'arteriosclerosi és una malaltia crònica i sistèmica que afecta a totes les artèries de l'economia. La paraula arteriosclerosi fou emprada per primera vegada per Lobstein en 1829. L'arteriosclerosi fa referència a un grup de trastorns degeneratius que tenen en comú l'engruiximent i pèrdua de l'elasticitat de la paret de les artèries.<sup>[1,2]</sup>

Els fenòmens arterioscleròtics es donen en totes les artèries de l'economia. Existeixen territoris arterials amb una major predisposició als efectes de l'arteriosclerosi. Les artèries coronàries, seguides de les artèries cerebrals, i en tercer lloc, les artèries dels membres inferiors són les que s'afecten més freqüentment.

La principal manifestació clínica de l'arteriosclerosi en els membres inferiors és la isquèmia crònica dels membres inferiors. La isquèmia crònica dels membres inferiors es defineix com el producte d'una disminució progressiva de l'aportació sanguínia, produïda pel desenvolupament i evolució de les lesions estenosants o obliterants, a nivell de les artèries dels membres inferiors, i que, segons el grau d'afectació, s'expressa per diferents manifestacions clíniques.<sup>[2]</sup>

Les manifestacions clíniques de la isquèmia crònica dels membres inferiors van des dels pacients asimptomàtics fins als que presenten lesions tròfiques o gangrena. La fase més precoç de la isquèmia crònica dels membres inferiors és aquella en què els pacients no presenten

síntomes. Aquesta forma de isquèmia crònica de membres inferiors només és pot detectar mitjançant l'exploració física per l'absència de polsos, o per proves complementàries que constatin una davallada significativa de les pressions en els membres inferiors. La manca de símptomes ve donada per la gran reserva funcional del sistema arterial dels membres inferiors, que permet la compensació per circulació col·lateral de lesions hemodinàmicament significatives. La claudicació intermitent és la següent fase en l'evolució de la isquèmia crònica de les extremitats inferiors. La claudicació intermitent implica la manca de compensació mitjançant la reserva funcional de la circulació col·lateral. Aquesta manca de compensació es dona en situacions d'augment de demanda de flux en l'extremitat, i de disminució de les resistències perifèriques, o sigui, amb l'exercici. El dolor només apareix amb l'exercici i cedeix al aturar-lo. L'evolució final de la patologia estenòtica i oclusiva de les artèries de les extremitats inferiors provoca una manca de flux tan important que les necessitats d'oxigen dels teixits no són cobertes ni tan sols en repòs. El dolor apareix en repòs i poden aparèixer lesions tròfiques o gangrena de l'extremitat afecta. Aquesta fase s'anomena isquèmia crítica dels membres inferiors.<sup>[3,4]</sup>

La prevalença de la isquèmia crònica de membres inferiors és globalment del 3% al 10%, sent del 15%-20% en majors de 70 anys. La prevalença dels pacients amb claudicació intermitent també augmenta amb l'edat, del 3% en els pacients de 40 anys al 6% en pacients de 60 anys d'edat.

La figura 1 mostra la progressió de la isquèmia de membres inferiors respecte de l'edat.

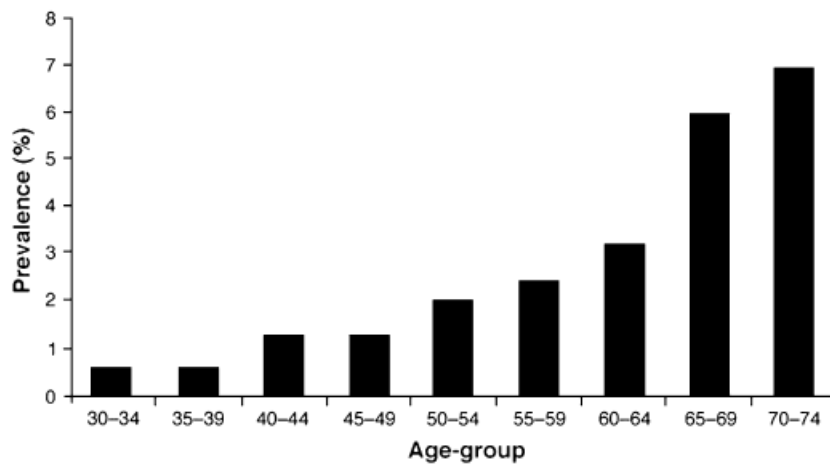


Figura 1. Augment de la isquèmia de membres inferiors amb l'edat

La major part dels pacients són asimptomàtics. El ràtio de simptomàtics respecte d'asimptomàtics és de 1:3 a 1:4.

El fenomen de isquèmia crònica de membres inferiors és intercurrent amb altres fenòmens de isquèmia crònica en altres territoris. Entre el 40% i el 60% de pacients amb isquèmia crònica d'extremitats inferiors presenten història clínica, exploració física i electrocardiografia amb alguna forma de patologia coronària o vascular cerebral. Del 10% al 30% de pacients amb patologia coronària presenten alguna forma de isquèmia crònica de membres inferiors. El 5% de les isquèmies cròniques d'extremitats inferiors presenten alguna forma clínica de insuficiència cerebrovascular, arribant al 26%-50% si s'estudien les artèries caròtides mitjançant ecoDoppler de troncs supraòrtics. La figura 2 esquematitza aquesta relació.



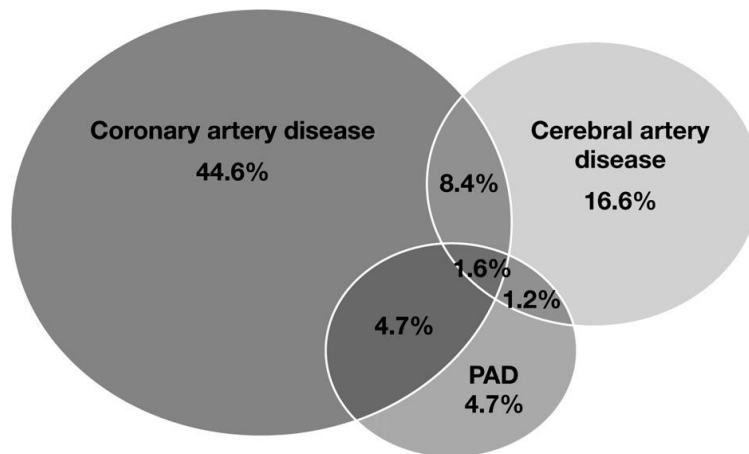


Figura 2. Relació dels territoris coronari, cerebral i de membres inferiors amb malaltia arteriosclerosa

El pronòstic del pacient arterioscleròs ve donat per aquesta relació de l'afectació. A major grau de isquèmia de membres inferiors pitjor pronòstic vital. Utilitzant un paràmetre objectiu com és l'índex turmell/braç, una davallada de 0,1 d'aquest paràmetre implica un augment del 10% del risc de patir un episodi vascular mortal. La figura 3 il·lustra aquesta relació inversa.

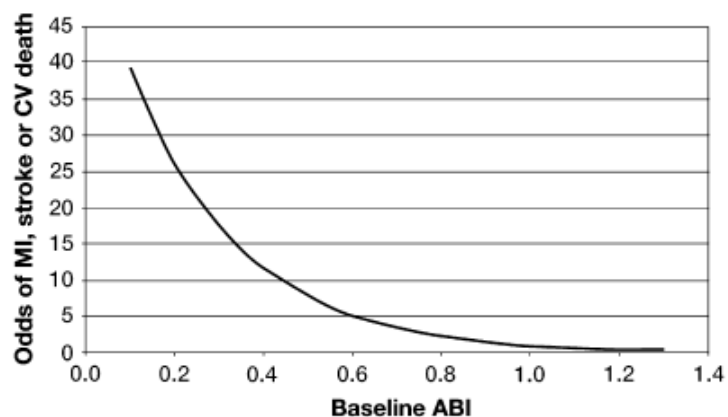


Figura 3. Relació inversa entre l'índex turmell-braç i l'aparició de patologia vascular mortal

En pacients isquèmics, els episodis cardiovasculars per any (siguin infart agut de miocardi, accident cerebral vascular, o mort de causa cardiovascular) es xifren en un 5% i un 7%. Si s'exclouen els isquèmics crítics, el risc anual d'infart agut de miocardi es troba entre un 2% i un 3%, i el risc d'angina de pit és de 2 a 3 cops superior al de pacients sense isquèmia de membres inferiors. El risc de morbiditat i mortalitat en malalts isquèmics d'extremitats inferiors als 5, 10 i 15 anys és del 30%, 50% i 70% respectivament. La major part d'aquesta morbiditat i mortalitat és per episodis coronaris (entre un 40% i un 60%), seguit d'insuficiència cerebrovascular (entre un 10% i un 20%). Sols entre el 20% i el 30% dels pacients amb isquèmia crònica de membres inferiors moriran de causa no vascular.<sup>[3]</sup>

La proporció de pacients amb isquèmia crònica de les extremitats inferiors en el nostre país és similar. La prevalença de malaltia isquèmica de membres inferiors en el nostre país és de 8,03% globalment, en el grup de població de 55 anys a 84 anys, segons l'estudi ESTIME. La prevalença en aquest grup d'edat és del 11% en homes i del 6,6 % en dones. Es va establir aquesta proporció utilitzant com a mesura de detecció l'índex turmell-braç inferior a 0,9.<sup>[5]</sup>

## **1.2. Isquèmia crítica dels membres inferiors**

La isquèmia crítica de les extremitats inferiors és la forma més greu de la isquèmia crònica d'aquest territori.

La isquèmia crítica de membres inferiors es defineix com el quadre clínic caracteritzat per la presència de dolor en repòs de causa isquèmica, o la presència de lesions tròfiques de causa isquèmica, en els membres inferiors, amb un temps d'evolució igual o superior als quinze dies, que s'acompanya d'una pressió sistòlica absoluta en el turmell inferior a 50-70mm Hg, o en els dits del peu inferior a 30-50mm Hg, o una pressió transcutània d'oxigen inferior a 30-50mm Hg.<sup>[3,4]</sup>

La incidència anual de la isquèmia crítica dels membres inferiors a Estats Units i a Europa oscil·la entre els 500 casos i els 1000 casos per milió d'habitants. El pronòstic dels pacients amb isquèmia crítica de membres inferiors presenta un alt risc de pèrdua de l'extremitat i d'aparició d'episodis vasculars fatals o no, en forma d'infart de miocardi o d'isquèmia cerebral. L'evolució d'aquesta entitat implica que, a l'any de diagnosticar-la, el 25% dels pacients hauran mort, el 25% hauran requerit una amputació major, i sols el 50% dels pacients seguiran vius i conservaran la seva extremitat.<sup>[3]</sup>

La fisiopatogènia de la isquèmia crítica de les extremitats inferiors s'explica pel fenomen de davallada de flux que defineix la isquèmia crònica de membres inferiors, i per la mala distribució del flux microcirculatori dins la disminució total d'aquest flux. La mala distribució del flux microcirculatori és el factor primordial. Aquesta mala distribució

del flux afecta principalment a la perfusió cutània. La perfusió cutània disminueix molt. Aquesta disminució és la causa de l'aparició de la simptomatologia de la isquèmia crítica de les extremitats inferiors: dolor en repòs en el peu de predomini nocturn, i amb l'elevació de l'extremitat, que obliga al pacient a mantenir-la en declivi; i lesions tròfiques o gangrena com a conseqüència de la necrosi cutània per la baixa perfusió.<sup>[3,6]</sup>

El tractament dels pacients amb isquèmia crítica dels membres inferiors en la majoria de les ocasions precisa de cirurgia de revascularització en alguna de les seves formes. En els casos en què la terapèutica quirúrgica no es pot dur a terme es planteja tractament conservador, o bé radical, en forma d'amputació major. La cirurgia de revascularització en la isquèmia crítica de membres inferiors precisa d'una planificació acurada. Aquesta planificació fa referència a l'estat general dels pacients, i a la topografia de les lesions a corregir. L'estat general dels pacients afectes d'isquèmia crítica de les extremitats inferiors és cabdal de cara al pronòstic de la seva malaltia. Són pacients d'edat avançada, afectes de diversos factors de risc cardiovascular, i clínica d'isquèmia crònica en altres territoris vasculars. És necessari un control adequat d'aquests factors de risc cardiovascular, i de les manifestacions isquèmiques en altres territoris, per garantir una bona perfusió a les extremitats inferiors. La topografia de les lesions en isquèmia crítica dels membres inferiors es caracteritza per l'afectació de diversos segments de la circulació de les extremitats inferiors. És imprescindible un coneixement adequat

d'aquestes lesions per dur a terme una planificació adequada de la cirurgia de revascularització. Aquest coneixement implica informació sobre l'arribada de sang a l'extremitat, l'extensió i la magnitud de les lesions, i la distribució distal del flux.<sup>[3,6]</sup>

L'estudi topogràfic de la circulació en la isquèmia crítica dels membres inferiors s'ha realitzat de forma clàssica mitjançant estudis angiogràfics. Aquests estudis consisteixen en la injecció de material líquid radioopac, anomenat contrast, en la llum vascular, al temps que s'obtenen imatges radiològiques del sector a estudi, de forma que la substància radioopaca omple i dibuixa l'anatomia de la llum vascular del sector.<sup>[1]</sup> L'exploració radiològica és una exploració no exempta de riscos. Aproximadament un 0,1% dels pacients que s'hi sotmeten poden sofrir una reacció al·lèrgica important al contrast utilitzat, un 0,7% poden sofrir complicacions prou greus com per a modificar el tractament del pacient, i existeix un 0,16% de risc de mort. L'arteriografia és una exploració cara. Altres complicacions que poden aparèixer inclouen la dissecció arterial, l'ateroembòlia, el fracàs renal induït pel contrast, i complicacions en el sector de punció. Les complicacions en el sector de punció inclouen pseudoaneurismes i fístules arteriovenoses en menys d'un 1% dels casos, hematomes entre el 0,5% i el 10% dels casos, i trombosi del vas cateteritzat en un 1% dels casos.<sup>[3,7,8]</sup> Les proves angiogràfiques aporten una visió indirecta del vas sanguini i la seva morfologia, sense visualitzar la paret vascular, i sobretot, sense oferir informació hemodinàmica que quantifiqui les lesions que s'observen. Malgrat tot, els estudis

angiogràfics són el referent actual per a l'estudi topogràfic de la vascularització arterial en la isquèmia crítica dels membres inferiors.

## 2. Fisiologia arterial

L'hemodinàmica és l'estudi dels moviments de la sang en els vasos i de les forces relacionades amb aquells.<sup>[1]</sup>

El sistema circulatori és un sistema tubular tancat que conté sang a pressió.<sup>[9]</sup>

El teorema de Bernouilli diu "en el moviment d'un líquid incompressible i sense frec, la suma de la pressió transmesa, la deguda a l'alçada (pressió hidrostàtica), i la deguda a la velocitat (energia cinètica) és constant en tots els punts de la conducció". Això és:

$$P_{Dx} + (-\rho \cdot g \cdot h_x) + 1/2 \cdot (\rho \cdot v_x^2) = P_{Dy} + (-\rho \cdot g \cdot h_y) + 1/2 \cdot (\rho \cdot v_y^2).$$

$P_D$  és la pressió transmesa, que expressa la força del ventricle esquerre,  $\rho$  és la densitat del líquid,  $g$  l'acceleració deguda a la gravetat,  $h$  l'alçada, i  $v$  la velocitat del líquid.<sup>[10]</sup>

La sang és un fluid real i no newtonià, que flueix en règim pulsatiu a les grans artèries, i en règim estacionari i laminar en les arterioles i capil·lars, segons el que s'anomena efecte Windkessel. Un fluid d'aquestes característiques no té un règim de Bernouilli, sinó un règim de Poiseuille. L'energia no es manté constant, sinó que es perd progressivament en forma de calor.<sup>[11]</sup>

Un fluid real és aquell que presenta resistència al desplaçament. Aquesta resistència s'anomena viscositat o coeficient de viscositat. El moviment d'un fluid viscós s'anomena laminar. El moviment laminar presenta resistència màxima a les parets i mínima en el centre del vas. El flux laminar es manté fins certs límits de velocitat. Per sobre de la velocitat

màxima, el líquid no es desplaça en forma de làmines paral·leles, sinó que aquestes s'entrecreuen formant remolins en totes direccions. Això s'anomena flux turbulent. El punt en què un flux laminar passa a ser turbulent ve definit pel número de Reynolds (NR).

$$NR=(\rho \cdot v \cdot D)/\eta$$

$\rho$  és la densitat del líquid,  $v$  la velocitat del líquid,  $D$  és el diàmetre del vas i  $\eta$  el coeficient de viscositat del líquid. El número de Reynolds en el líquid sanguini a partir del qual un flux laminar passa a ser turbulent és de 2000. El flux turbulent només és fisiològic en l'aorta ascendent i en la sortida de les bifurcacions. El flux turbulent es presenta de forma patològica en la sortida de les estenosis. La figura 4 mostra gràficament els dos models de flux.

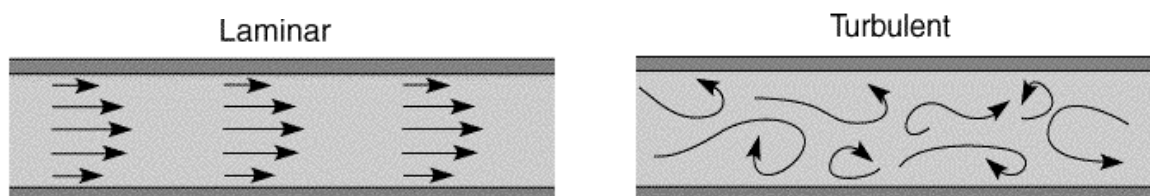


Figura 4. Models de flux laminar i turbulent

Un fluid s'anomena no newtonià quan el seu coeficient de viscositat varia.<sup>[12]</sup>

Les pèrdues en el sistema arterial tenen dos components: el que s'anomenen pèrdues per viscositat i el que s'anomenen pèrdues per inèrcia. Les pèrdues per viscositat apareixen en els canvis de l'àrea del



vas. Les pèrdues per viscositat es basen en la fórmula de Poiseuille. El flux (Q) és proporcional a la variació de la pressió (P) entre dos punts i a la resistència (R). La resistència és proporcional a la viscositat de la sang ( $\eta$ ) i a la longitud del vas (l), i inversament proporcional a la quarta potencia del radi (r). Això és:

$$Q = \Delta P / R, \text{ i } R = (8 \cdot \eta \cdot l) / (r^4 \cdot \pi).$$

Les pèrdues per inèrcia esdevenen en les curvatures dels vasos, en cada bifurcació, i en cada estenosi. Les pèrdues d'energia (E) per inèrcia són directament proporcionals a la densitat de la sang ( $\rho$ ) i a la velocitat d'aquesta (v). Això és:

$$\Delta E = k \cdot 1/2 \cdot (\rho \cdot \Delta v^2).^{[13]}$$

Una estenosi és una reducció del diàmetre de la llum d'un vas.<sup>[1]</sup> Una estenosi condiciona una pèrdua d'energia en forma d'inèrcia i viscositat. A l'entrada de l'estenosi, per efecte de la disminució del radi, es produeix un augment de la velocitat de la sang, i amb aquest, un augment de les pèrdues per inèrcia. Això és:

$$\Delta E = 1/2 \cdot k \cdot \rho \cdot (v_{\text{estenosi}} - v)^2 \text{ o bé } \Delta E = 1/2 \cdot k \cdot \rho \cdot v^2 \cdot [(r/r_{\text{estenosi}})^2 - 1]^2.$$

Dins de l'estenosi, i en relació directa amb la longitud de l'estenosi i del radi de la mateixa, es produeixen pèrdues per viscositat, segons la fórmula de Poiseuille. A la sortida de l'estenosi, la sang a gran velocitat surt a una llum molt més gran i això condiciona un flux turbulent per l'augment del número de Reynolds, amb una nova davallada de l'energia. Les principals pèrdues en una estenosi són per inèrcia.<sup>[14]</sup>

Una estenosi és significativa quan té repercussions clíniques en el territori que depèn de l'artèria lesionada. S'ha demostrat experimentalment que el grau d'estenosi que provoca aquests efectes és el que implica el 50% de reducció del diàmetre, i el 75% de disminució de l'àrea del vas. Una estenosi és crítica quan compromet la viabilitat del territori que depèn de l'artèria lesionada. Això esdevé quan la reducció de l'àrea del vas és superior al 75%, usualment del 80% al 95%.<sup>[10,14]</sup>

### 3. L'ecografia Doppler

#### 3.1. Ultrasonografia

La ultrasonografia és un sistema basat en el registre dels reflexes o ecos que produeixen els impulsos d'ones ultrasòniques dirigides cap als teixits. Amb això es poden detectar les característiques del flux i les imatges de les estructures que el contenen.<sup>[1]</sup>

El so és una ona mecànica, progressiva i longitudinal que necessita un medi per a la seva propagació. La propagació del so segueix un moviment sinusoidal segons l'equació de l'ona

$$A=A_0 \cdot \sin(2\pi \cdot \lambda \cdot f \cdot t).$$

L'ona de so consta de diversos paràmetres que la caracteritzen. El període (T) és el temps en què s'acompleix un cicle de l'ona i es mesura en segons. La freqüència (f) és el número de cicles per segon i es mesura en hertz (Hz). La longitud de l'ona ( $\lambda$ ) és l'espai que es recorre en un cicle de l'ona i es mesura en mil·límetres. La velocitat de propagació (c) és la velocitat a la que es mou l'ona en un determinat medi i es mesura en metres per segon. La intensitat (I) descriu l'energia que flueix en una àrea per segon, equival a la potència d'una ona per la superfície sobre la que actua, i es mesura en watts per centímetre quadrat. L'amplitud (A) és la màxima desviació de la variable acústica partint de la posició de repòs ( $A_0$ ), equival a l'arrel quadrada de l'energia de l'ona, i les seves unitats depenen de la variable acústica considerada. Tots aquests paràmetres es troben relacionats. La freqüència, el període,

l'amplitud i la intensitat depenen de la font de producció de l'ona. La velocitat de propagació ve determinada pel medi. Les ones de so es divideixen segons la seva freqüència en infrasons (0-20Hz), sons audibles (20Hz-20KHz), ultrasons (20KHz-1GHz) i hipersons (més de 1 GHz). Les freqüències dels ultrasons emprats en diagnòstic mèdic van de 1MHz a 20MHz. La utilitat dels ultrasons en el diagnòstic mèdic es basa en la seva interacció amb el medi. Les interaccions del so amb el medi poden disminuir o augmentar la intensitat del so. La reflexió i l'atenuació disminueixen la intensitat del so, en forma de refracció, dispersió, difracció, divergència, i absorció. La intensitat del so augmenta en el cas d'algunes interferències. El resultat de la interacció del so amb el medi és recollit i processat per al diagnòstic. La reflexió és el fenomen d'interacció més important i valuós en el diagnòstic per ultrasons. Un cas especial de reflexió és l'efecte Doppler. L'efecte Doppler es defineix com un fenomen de reflexió de l'ona de so amb el medi, amb la particularitat de què aquest es troba en moviment, amb la qual cosa es constata un canvi de freqüència aparent en l'ona de so. El canvi entre la freqüència emesa i la rebuda s'anomena freqüència Doppler. La freqüència Doppler ve definida per l'equació

$$f_D = (2 \cdot v \cdot f \cdot \cos\theta) / c.$$

c és la velocitat del so en el teixit, v la velocitat del cos reflector en moviment, f la freqüència del transductor, i  $\theta$  l'angle Doppler, que és l'angle entre el feix del so i la direcció del medi reflector. Mitjançant la fórmula Doppler es pot conèixer la velocitat del cos reflector en

moviment  $v=(f_D \cdot c)/(2 \cdot f \cdot \cos\theta)$ . El coneixement d'aquesta velocitat, a nivell del diagnòstic mèdic, implica el coneixement de la velocitat que presenta el flux sanguini en un determinat punt, i així es pot extrapolar un determinat grau d'estenosi en un sector vascular.<sup>[12]</sup>

Els ultrasons es generen utilitzant un transductor o cristall que actua com a generador i receptor dels ultrasons. El fenomen que permet generar una corrent elèctrica al aplicar a la seva superfície un esforç mecànic i a la inversa s'anomena efecte piezoelèctric.

La senyal Doppler pot ser potenciada mitjançant determinades substàncies. Aquestes substàncies s'anomenen ecocontrasts. L'ecocontrast és una substància formada per partícules de diàmetre inferior a la longitud d'ona dels ultrasons que hi incideixen. La interacció de l'ultrasò sobre aquestes partícules fa que es comprimeixin i es dilatin en totes les direccions de l'espai, alliberant una gran quantitat d'energia harmònica. Aquesta energia potencia la senyal ultrasònica en gran mesura.<sup>[15]</sup>

### **3.2. Paper de l'ecografia Doppler en Angiologia i Cirurgia Vascolar**

Satomura va aplicar per primera vegada l'efecte Doppler per detectar flux sanguini en 1959.<sup>[16]</sup> Es va limitar a valorar la ona de flux de forma qualitativa i subjectiva. Aquesta percepció del flux va permetre una mesura quantitativa indirecta a través de les pressions sistòliques de la sang mesurades amb esfigmomanòmetre. També va permetre la determinació de la velocitat de la sang en patrons analògics.

Als anys setanta, les millores van avançar fins als processadors que mesuraven les freqüències Doppler i els detectors d'ona contínua de la velocitat Doppler.

L'any 1972, Strandness va associar la imatge ecogràfica de mode B, amb la medició de flux amb l'efecte Doppler, donant lloc al naixement de l'ecografia Doppler.<sup>[17]</sup>

Durant els anys vuitanta, l'ecografia Doppler es va estendre en el seu ús en tots els camps de l'Angiologia i Cirurgia Vascolar.<sup>[18]</sup>

A l'actualitat, l'ecografia Doppler és l'eina indispensable de diagnòstic en patologia vascular. En patologia venosa, pràcticament ha substituït a l'antic patró-or, la flebografia, com a mètode diagnòstic, d'estudi i de planificació terapèutica, tant en patologia venosa aguda com crònica. En patologia arterial, és tanmateix una exploració molt valuosa en tots els territoris. En patologia isquèmica extracranial és el mètode d'estudi inicial i inclús de decisió terapèutica en centres seleccionats. Permet el despistatge de patologia isquèmica renal, mesentèrica i aneurismàtica

dels principals territoris arterials. És utilitzada cada cop amb major confiança en l'estudi de la isquèmia de les extremitats. Finalment els ultrasons permeten el seguiment no invasiu de la pràctica totalitat de procediments quirúrgics, oberts o endovasculars, que es realitzen en patologia vascular.

La bondat de l'ecografia Doppler en l'estudi vascular es fonamenta en la seva nul·la agressió, el seu baix cost de realització, la capacitat de repetició de la prova, i en les seves possibilitats d'estudi. Aquestes possibilitats d'estudi inclouen no sols l'estudi morfològic, sinó també, i com a dada més rellevant, l'estudi hemodinàmic de les lesions. En l'estudi morfològic, els ultrasons permeten l'avaluació tant de la llum vascular com de la paret del vas sanguini. Aquesta possibilitat de visualització de la paret vascular no existeix en els actuals mètodes diagnòstics angiogràfics que suposen el patró-or de les exploracions arterials. L'estudi morfològic del vas ens permet localitzar les lesions, relacionar-les amb estructures veïnes, valorar la composició de les lesions i la seva morfologia, valorar la totalitat de la llum vascular evitant menysprear lesions excèntriques, característiques de la patologia isquèmica, i mesurar els diàmetres dels vasos estudiats. L'estudi hemodinàmic és, possiblement, l'aportació més important de l'ecografia Doppler al diagnòstic vascular. Les exploracions morfològiques només permeten extrapolar la importància de les lesions detectades en base al grau d'estenosi-oclusió que suposen. La valoració hemodinàmica permet

una aproximació més exacta a la importància de les lesions en funció de la seva repercussió en el flux del territori estudiat.<sup>[19]</sup>



### **3.3. L'ecografia Doppler en la isquèmia crítica de membres inferiors**

L'arteriografia està considerada com el patró-or de les exploracions que es poden realitzar per a l'estudi topogràfic arterial de les extremitats inferiors afectes de isquèmia crítica.<sup>[3,20]</sup>

Existeixen altres exploracions que permeten aquest mateix estudi, sense l'agressivitat que implica l'angiografia. L'angiografia per ressonància magnètica nuclear permet un estudi acurat de les artèries dels membres inferiors. Aporta una bona avaluació de les lesions significatives respecte de les no significatives, i la presència o no d'oclusions. Ara bé, és una exploració cara, incòmoda per als pacients, contraindicada en portadors de marcapassos, o de determinats implants metàl·lics, que precisa de instil·lació de contrast paramagnètic que pot provocar quadres greus de fibrosi sistèmica nefrogènica. Finalment, pot sobrevalorar les lesions estenòtiques. L'angiografia per tomografia axial computeritzada és una altra bona alternativa per a l'estudi arterial dels membres inferiors. És una exploració acurada, que novament permet una bona avaluació de les estenosis significatives respecte de les no significatives i una correcta identificació de les oclusions. És, però, un test car, que utilitza contrast iodat per a la seva finalitat, amb el risc d'al·lèrgia, toxicitat renal, i falla cardíaca que això implica. Aquesta exploració implica l'ús de radiacions ionitzants. Finalment, la seva aplicació és relativament recent en aquest camp. No existeixen estudis prou fiables que parlin de la seva aplicació en isquèmia crítica dels membres inferiors. La tercera exploració que

hom pot utilitzar per estudiar les artèries dels membres inferiors com a substitutiu de l'arteriografia convencional és la ultrasonografia Doppler. Es tracta d'un test no invasiu i sense efectes secundaris. Proporciona informació morfològica tant de la paret com de la llum del vas estudiat, però, sobretot, aporta informació hemodinàmica en temps real del flux sanguini i el seu comportament en el vas explorat. És, però, una exploració que requereix experiència per part de l'explorador que la realitza i de la qual en depèn en gran mesura. Malgrat que és estadísticament equiparable a les altres dues proves esmentades, els seus paràmetres són lleugerament més febles en quant a potència diagnòstica.<sup>[21]</sup>

Jager al 1985<sup>[22]</sup> i Kohler al 1987<sup>[23]</sup> van ser els primers autors en postular la utilitat de l'ecografia Doppler en la planificació quirúrgica de la malaltia arterial oclusiva de les extremitats inferiors. Posteriorment, les publicacions de Moneta en 1992,<sup>[24]</sup> Koelemay i Sensier en 1996,<sup>[25,26]</sup> Pemberton en 1996<sup>[27]</sup> i 1997,<sup>[28]</sup> i Ligush en 1998<sup>[29]</sup> proposaven la utilitat de la que ja s'anomenava cartografia arterial sols per al diagnòstic i planificació quirúrgica de la malaltia arterial oclusiva dels sectors aortoiliac i femoropopliti. Ja en 1996 Karacagil,<sup>[30]</sup> anunciava la utilitat de la cartografia per a l'estudi dels vasos distals, corroborada en 1998 per les publicacions de Sensier,<sup>[31]</sup> i d'Ascher en 1999.<sup>[32]</sup> En els darrers anys han aparegut treballs que no deixen lloc a dubtes sobre el paper que pot desenvolupar la ecografia en el maneig dels malalts amb isquèmia de membres inferiors: Wain en 1999,<sup>[33]</sup> Mazzariol en 2000,<sup>[34]</sup> Koelemay en

2001,<sup>[35]</sup> Hingorani en 2008,<sup>[36]</sup> i Eiberg en 2010.<sup>[37]</sup> L'aparició de substàncies que permeten potenciar la senyal ultrasonogràfica (els anomenats ecocontrasts) ha donat una nova empenta a aquesta exploració, com ho demostren els treballs de Ubbink de 2002,<sup>[38]</sup> i de Eiberg de 2003.<sup>[39]</sup>

Aquestes publicacions, i altres, fan èmfasi en la capacitat de l'ecografia Doppler d'emular els resultats que marca el patró-or arteriogràfic. En pocs treballs s'utilitza la ecografia Doppler com única exploració per planejar terapèutica de revascularització en isquèmia de membres inferiors. Serveixin com exemples els treballs de Ascher de 2004,<sup>[40]</sup> Mandolino de 2006,<sup>[41]</sup> i de Sultan de 2013.<sup>[42]</sup>

### **3.4. L'ecografia Doppler en la isquèmia crítica de membres inferiors en L'Hospital Universitari de Bellvitge**

La isquèmia crítica dels membres inferiors és gestionada pel Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculat en l'Hospital Universitari de Bellvitge.

Els pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors són diagnosticats a les Consultes Externes del Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculat, o bé, en l'Àrea d'Urgències. La simptomatologia del pacient és la que orienta el quadre cap al diagnòstic de isquèmia crítica dels membres inferiors. Els pacients consulten per dolor en repòs d'un determinat temps d'evolució, que es pot acompanyar, o no, de lesions tròfiques. L'exploració física ajuda a diagnosticar l'origen isquèmic del quadre clínic de l'extremitat. L'exploració física fa referència, principalment, a la presència de polsos en l'extremitat sospitosa de isquèmia crítica. L'exploració física també avalua l'aspecte de l'extremitat, del peu, i de les lesions tròfiques, si existeixen, per completar el diagnòstic de isquèmia crítica de l'extremitat. La medicació de pressions en les extremitats inferiors i la determinació dels índex turmell braç permeten acabar de filiar el diagnòstic de isquèmia crítica de l'extremitat inferior i la gravetat de la mateixa.

Els pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors tenen criteri d'ingrés urgent en l'Hospital Universitari de Bellvitge. L'ingrés urgent està justificat per tres raons.

Els pacients amb isquèmia crítica dels membres inferiors presenten dolor molt intens de l'extremitat afecta. Les lesions tròfiques dels pacients

afectes d'isquèmia crítica dels membres inferiors poden evolucionar de forma ràpida en aquests pacients. El primer motiu d'ingrés d'aquests pacients és el de possibilitar el control del seu dolor, amb pautes analgèsiques intenses, de règim hospitalari. L'ingrés permet la vigilància curosa de les lesions tròfiques.

La majoria de pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors requeriran cirurgia de revascularització. És molt improbable el guariment dels pacients amb isquèmia crítica sense intervenció quirúrgica. Existeixen, però, una sèrie de procediments terapèutics adjuvants que permeten una millor tolerància a la clínica per part del pacient, i preparen el llit vascular de cara a la cirurgia de revascularització.<sup>[3]</sup> El segon motiu d'ingrés dels pacients amb isquèmia crítica de membres inferiors és el de iniciar aquesta terapèutica adjuvant, tot esperant la cirurgia de revascularització.

La intervenció quirúrgica que solen requerir els pacients afectes d'isquèmia crítica de membres inferiors necessita d'exploracions per valorar l'arbre arterial de l'extremitat afecta, i decidir quines estratègies quirúrgiques adoptar. El tercer motiu d'ingrés dels pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors és el de possibilitar aquest estudi topogràfic.

El Servei d'Angiologia i Cirurgia Vascular de l'Hospital Universitari de Bellvitge fa ús dels ultrasons per la planificació terapèutica quirúrgica de la isquèmia crítica dels membres inferiors des de l'any 2000.

La primera acció en aquets camp que es va realitzar fou la validació interna de l'exploració ecogràfica. La validació interna es va fer en base a paràmetres de sensibilitat, especificitat, valor predictiu positiu, valor predictiu negatiu i índex kappa. Aquests paràmetres van ser avaluats en sectors arterials definits. Els sectors arterials que es van definir van ser artèria ilíaca primitiva, artèria ilíaca externa, artèria femoral comuna, artèria femoral superficial, artèria poplítia supragenicular, artèria poplítia infragenicular, artèria tibial anterior i artèria tibial posterior. Els sectors arterials estudiats amb ultrasons es qualificaven com a lesionats sense significació si el grau d'estenosi detectat en el vas era inferior al 70%. Es consideraven lesionats amb significació si el grau d'estenosi detectat en el vas era superior al 70%. Es consideraven closos si els ultrasons no detectaven flux en el vas. El patró-or amb el qual es van comparar les troballes de les exploracions ecogràfiques va ser l'arteriografia. Aquest estudi de validació interna va reclutar 42 pacients que van ser sotmesos a estudi ecogràfic mitjançant ecografia Doppler d'alta resolució Ultramark ATL-9 i angiografia amb equip Advantax de General Electrics Medical Systems. La taula 1 mostra els resultats obtinguts.<sup>[43]</sup>

	<b>Sensibilitat</b>	<b>Especificitat</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>Kappa</b>
Íliaca comuna	0.750	0.984	0.900	0.955	0.788
Íliaca externa	0.750	0.938	0.692	0.953	0.666
Femoral comuna	0.600	0.985	0.750	0.971	0.646
Femoral superficial	0.900	0.962	0.900	0.962	0.862
Poplítia supragenicular	1	0.932	0.692	1	0.784
Poplítia infragenicular	0.333	0.983	0.500	0.967	0.377
Tibial anterior	0.830	1	1	0.931	0.854
Tibial posterior	1	0.961	0.888	1	0.922

Taula 1. Paràmetres de validació interna de l'exploració ecogràfica respecte de l'angiografia per sectors arterials. (VPP valor predictiu positiu, VPN valor predictiu negatiu)

Des d'aquest primer estudi de validació interna, aquesta exploració s'ha convertit en la pedra angular per a la planificació terapèutica de la isquèmia crítica dels membres inferiors en aquesta institució.

Els pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors que ingressen en el nostre Servei són estudiats mitjançant ecografia Doppler, de cara a avaluar l'arbre arterial, i decidir la millor opció terapèutica quirúrgica a realitzar sobre ells.







## **II. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI**

---



## Justificació de l'estudi

La isquèmia crònica dels membres inferiors afecta entre un 3% i un 10% de la població.<sup>[3,5]</sup> És una manifestació greu de l'arteriosclerosi, tant per ella mateixa, com pel que tradueix en afectació d'altres territoris.<sup>[3]</sup>

La forma més greu de isquèmia crònica de membres inferiors és la isquèmia crítica d'aquests.<sup>[3,4]</sup> La definició i identificació de les extremitats amb isquèmia crítica es duu a terme, de forma bàsica, mitjançant l'anamnesi i l'exploració física, acompanyades de la determinació de pressions mal·leolars o digitals dels peus. Ara bé, un dels apartats de la definició de la isquèmia crítica, implica un paràmetre terapèutic i pronòstic a curt o mig termini, en quant a què condiciona la viabilitat de l'extremitat amb isquèmia crítica a la necessitat de la milloria hemodinàmica de la mateixa.<sup>[3]</sup> Aquesta milloria hemodinàmica s'aconsegueix en la gran majoria dels casos mitjançant cirurgia de revascularització de l'extremitat.

La planificació de la cirurgia de revascularització necessita d'estudis que identifiquin les lesions causants del quadre isquèmic, i les relacionin amb les estructures vasculars veïnes per valorar les possibilitats terapèutiques.

Les exploracions radiològiques basades en la opacificació de l'arbre vascular amb contrastes permeten visualitzar les estructures arterials de les extremitats, de cara a la planificació de la cirurgia de revascularització. Aquests estudis han estat durant anys el patró-or de l'exploració arterial.<sup>[20]</sup>

Aquestes exploracions són útils i es troben a l'abast de la majoria d'equips. No tenen, però, la perfecció que se'ls hi suposen. Són estudis agressius, tant a nivell locorregional com sistèmic.<sup>[3,7,8,28,44-46]</sup> Són proves cares.<sup>[33]</sup> I, malgrat que existeixen maniobres per potenciar la seva resolució, estan lluny de ser exploracions que tinguin un encert total en la detecció i valoració de les lesions arterials.<sup>[47]</sup> Les exploracions d'imatge ofereixen una valoració morfològica de les lesions. Permeten aproximar una valoració hemodinàmica només de forma indirecta. En la terapèutica de revascularització el que interessa principalment és la milloria hemodinàmica de l'extremitat. Per tant, necessitem estudis que ens apropin a la valoració hemodinàmica de les lesions constatades.

L'ecografia Doppler s'ha desenvolupat durant dècades i és en l'actualitat una eina diagnòstica fonamental en la majoria de camps de la patologia vascular.<sup>[18,19]</sup> Permet una aproximació morfològica i hemodinàmica a l'estudi de les lesions vasculars. Mostra informació tant de la llum vascular com de la seva paret a nivell morfològic. Dóna informació valuosa i única del comportament del flux sanguini dins el vas i de la influència de les lesions en aquest flux a nivell hemodinàmic. Ho fa en temps real, i permet una bona correlació amb el grau de patologia del vas estudiat. És una exploració barata i no és agressiva.<sup>[18]</sup>

Els treballs que estudien el paper de l'ecografia Doppler arterial en l'estudi de la isquèmia dels membres inferiors són nombrosos. La major part d'aquests estudis, però, no passen de ser estudis comparatius dels ultrasons respecte del suposat patró-or angiogràfic.<sup>[21]</sup>

L'objectiu d'aquest estudi és demostrar que l'ecografia Doppler té capacitat suficient com a prova única per dur a terme la planificació terapèutica de revascularització en isquèmia crítica de membres inferiors. Es tracta d'una proposició de gran rellevància, ja que implica un canvi conceptual important en el procedir dels equips d'Angiologia i Cirurgia Vasculard que es dediquen a la terapèutica de la isquèmia crítica de membres inferiors. Suposa trencar amb la tradició de diagnòstic angiogràfic en favor d'una exploració hemodinàmica, menys complexa i menys agressiva, però també amb un suport d'imatge menys atractiu i acurat, i amb major dependència dels criteris i fiabilitat de l'explorador. Creiem de tota forma que el canvi seria positiu donada la base hemodinàmica de l'exploració ultrasònica, la nul·la agressió per al pacient i l'abaratiment del cost.

Per verificar aquesta proposta es va enllà del clàssic estudi comparatiu de troballes ecogràfiques respecte angiogràfiques. El patró-or dels estudis presentats no són les troballes angiogràfiques. El patró-or dels nostres treballs han estat les troballes operatòries. No en el sentit d'una exploració quirúrgica sencera impossible de realitzar. Sinó en el sentit de constatar que l'opció quirúrgica planificada en base als ultrasons, ha estat correcta i suficient per revascularitzar l'extremitat isquèmica, millorant la clínica de isquèmia crítica que presentava, i evitant l'amputació major de la mateixa.



### **III. OBJECTIUS I HIPÒTESIS**

---





## **1. Objectius**

### **1.1. Objectiu principal**

L'objectiu principal d'aquest estudi de tesi és avaluar la capacitat que té l'ecografia Doppler arterial de membres inferiors, per servir com a prova única de decisió terapèutica, en la isquèmia crítica de membres inferiors.

### **1.2. Objectiu secundari**

Avaluar la capacitat que té l'ecografia Doppler arterial de membres inferiors, per servir com a prova única de decisió terapèutica, en la isquèmia crítica de membres inferiors, respecte de l'arteriografia.

## **2. Hipòtesi**

### **2.1. Hipòtesi principal**

L'ecografia Doppler arterial de membres inferiors té la capacitat de ser prova única de decisió terapèutica en la isquèmia crítica de membres inferiors.

### **2.2. Hipòtesi secundària**

L'ecografia Doppler arterial de membres inferiors té la mateixa capacitat, com a prova única de decisió terapèutica en la isquèmia crítica de membres inferiors, que l'arteriografia.



## **IV. METODOLOGIA**

---



## **1. Metodologia de inclusió de pacients**

Aquesta tesi es presenta com un compendi d'articles publicats. Els articles recollits parlen sobre l'ús de l'ecografia Doppler arterial en la presa de decisions terapèutiques quirúrgiques en isquèmia crítica dels membres inferiors. Els estudis presentats són observacionals, comparatius i prospectius.

La població dels nostres estudis eren els pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors ingressats per aquest motiu en el nostre Centre. Les mostres poblacionals dels articles presentats es van reclutar d'aquesta població general.

Els pacients eren reclutats de forma consecutiva entre els pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors, que ingressaven en el Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

Els criteris de inclusió de pacients en els nostres estudis eren:

Pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors, segons definició del TASC Working Group<sup>[3]</sup> que ingressaven en el Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital Universitari de Bellvitge, per tractament de la mateixa, i que no complien els criteris d'exclusió.

Els criteris d'exclusió eren:

Pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors segons definició del TASC Working Group<sup>[3]</sup> que ingressaven en el Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital Universitari de Bellvitge, per tractament de la mateixa, als quals s'acabava oferint tractament mèdic i

no cirurgia de revascularització en alguna de les seves variants. Els pacients als quals no se'ls podia oferir altra cosa com a tractament que una amputació major de l'extremitat afecta quedaven exclosos.

Les dades dels pacients eren recollides de forma sistemàtica un cop ingressats, en una base de dades elaborada a aquest efecte. La base de dades estava elaborada mitjançant programa Microsoft Access 2003 per Windows. Els pacients s'introduïen en aquesta base de dades seguint el que s'anomena un model dissociat, per protegir les dades de identificació dels pacients, segons la "Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999".<sup>[48]</sup> Cada pacient tenia associat un número que l'identificava, sense cap més dada de identificació. El número identificatiu i les dades personals del pacient es relacionaven en una taula a part de la base de dades principal, adequadament protegida.

Les dades que es recollien de cada pacient eren dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular, antecedents patològics d'interès, dades clíniques, exploració física del pacient, exploració hemodinàmica, dades de l'exploració ecogràfica arterial dels membres inferiors, dades de l'exploració angiogràfica arterial dels membres inferiors, dades de la intervenció quirúrgica practicada, i dades de seguiment.

Les dades demogràfiques eren l'edat i el sexe.

Els factors de risc cardiovascular recollits eren el tabaquisme, la hipertensió arterial, la diabetis mellitus, i la dislipèmia. El tabaquisme es recollia en forma de número de paquets per any. El paquet per any és una unitat que expressa el número de cigarretes consumides per dia pel

pacient, multiplicades pels anys que fa que el pacients consumeix tabac, i dividit per 20. La hipertensió arterial es recollia en els següents ítems: absència de hipertensió, hipertensió tractada amb dieta o amb un fàrmac, hipertensió tractada amb dos fàrmacs, i hipertensió tractada amb tres o més fàrmacs. La diabetis mellitus s'expressava en els següents ítems: absència de diabetis mellitus, diabetis mellitus tipus 2 tractada amb fàrmacs antidiabètics orals, diabetis mellitus tipus 2 tractada amb insulines, i diabetis mellitus tipus 1. La dislipèmia es recollia en els següents ítems: absència de dislipèmia, dislipèmia tractada amb dieta, dislipèmia tractada amb fàrmacs hipolipemians.

Els antecedents patològics d'interès recollits eren la cardiopatia, la insuficiència cerebrovascular, la insuficiència renal crònica, i la malaltia pulmonar obstructiva crònica. Tots ells eren referits a la seva presència o no.

Les dades clíniques incloses en la base de dades eren: la presència o no de dolor en repòs, i la presència o no de lesions tròfiques. La presència de patologia en una o les dues extremitats quedava igualment inclosa. Es recollia també el temps de durada de la clínica, en mesos. Es recollia la superfície ulcerada en el cas de presentar clínicament lesions tròfiques, en centímetres quadrats.

L'exploració física del pacient reflexava la presència o no de pols femoral, pols popliti, pols tibial posterior i pols pedi, dret i esquerre. Expressàvem de forma esquemàtica i resumida el nivell d'afectació per exploració física



de l'extremitat. Els ítems inclosos eren: afectació aortoilíaca, afectació femoropoplítia i afectació distal.

L'exploració hemodinàmica del pacient recollia la pressió sistòlica, expressada en mil·límetres de mercuri, humeral dreta i esquerra, poplítia dreta i esquerra, tibial posterior dreta i esquerra i pèdia dreta i esquerra. Aquestes dades hemodinàmiques ens permetien el càlcul, que també incloïem, dels índex popliti-humeral, tibial posterior-humeral i pedi-humeral bilaterals. La pletismografia digital bilateral també quedava inclosa. Es classificava de forma semiquantitativa en els següents ítems: normal, lleugerament aplanada, molt aplanada, i plana.

L'exploració ecogràfica arterial dels membres inferiors patològics valorava la data realització de l'exploració, l'exploració de l'extremitat inferior dreta, esquerra o d'ambdues, la utilització d'ecocontrast o no, i el temps de durada de l'exploració en minuts. Els sectors arterials exposats eren: l'artèria ilíaca primitiva, l'artèria ilíaca externa, l'artèria femoral comuna, l'artèria femoral superficial, l'artèria poplítia supragenicular, l'artèria poplítia infragenicular, l'artèria tibial anterior, l'artèria tibial posterior i l'artèria peronea. El grau d'afectació quedava anotat en els següents ítems: normalitat, estenosi del 1 al 15%, estenosi del 16 al 50%, estenosi del 51 al 70%, estenosi del 71 al 99%, oclusió, i segment arterial no valorat.

L'exploració angiogràfica arterial dels membres inferiors patològics valorava la seva realització o no, i la data de realització de l'exploració. Els sectors arterials exposats eren: l'artèria ilíaca primitiva, l'artèria ilíaca

externa, l'artèria femoral comuna, l'artèria femoral superficial, l'artèria poplítica supragenicular, l'artèria poplítica infragenicular, l'artèria tibial anterior, l'artèria tibial posterior i l'artèria peronea. El grau d'afectació quedava anotat en els següents ítems: normalitat, estenosi del 1 al 15%, estenosi del 16 al 50%, estenosi del 51 al 70%, estenosi del 71 al 99%, oclusió, i segment arterial no valorat.

Les dades de la intervenció quirúrgica practicada recollien la data de la intervenció. La principal intervenció quirúrgica realitzada quedava anotada en un d'aquests ítems: derivació aortofemoral, derivació iliofemoral, derivació axil·lofemoral, derivació femorofemoral creuada, terapèutica endovascular ilíaca, endarterectomia iliofemoral, derivació femoropoplítica supragenicular, derivació femoropoplítica infragenicular, derivació poplítica-poplítica, derivació femorotibial anterior, derivació femorotibial posterior, derivació femoroperonea, derivació poplítica-distal, terapèutica endovascular del sector femoral, terapèutica endovascular del sector popliti, terapèutica endovascular del sector distal, altres terapèutiques quirúrgiques.

Incloíem la concordança entre l'estudi ecogràfic i la decisió terapèutica finalment adoptada. Inclouíem la concordança entre l'estudi angiogràfic i la decisió terapèutica finalment adoptada. Inclouíem la concordança entre les decisions preses segons l'exploració ecogràfica i l'angiogràfica. Parlàvem de concordança amb la decisió terapèutica finalment adoptada quan la decisió adoptada per l'exploració ecogràfica, i també

l'angiogràfica en el seu cas, era la correcta i suficient per revascularitzar l'extremitat.

Les dades de seguiment dels pacients revascularitzats incloïen la presència o no de permeabilitat al mes i als tres mesos, el número total de mesos de seguiment, i la permeabilitat o no al final d'aquest seguiment, la data del darrer seguiment, la pèrdua de seguiment, la pèrdua de l'extremitat, i l'èxitus del pacient.

Expressem a continuació el model utilitzat de la base de dades explicada.

NºPACIENT:

### **DADES DEMOGRÀFIQUES**

EDAT:  anys

SEXE:

### **ANTECEDENTS PATOLÒGICS**

TABAQUISME INDEX  paquets/any

HTA:

DM:

DL:

CARDIOPATIA:

AVC:

MPOC:

I RENAL:

### **CLINICA**

DOLOR EN REPÒS  LESIONS TRÒFIQUES TAMANY DE LA LESIÓ:  cm<sup>2</sup>

EXTREMITATS AFECTES:

TEMPS D'EVOLUCIÓ  mesos

### **EXPLORACIÓ FÍSICA**

MID FEMORAL  MID POPLITI  MID TIBIAL POSTERIOR  MID PEDI

MIE FEMORAL  MEI POPLITI  MIE TIBIAL POSTERIOR  MIE PEDI

TERRITORI AFECTE:

### **EXPLORACIÓ HEMODINÀMICA**

TA HUMERAL D:

P POPLITEA D:  I POPLITI D:

P TIBIAL P D:  I TIBIAL P D:

P PÈDIA D:  I PÈDI D:

PLETISMO MID:

TA HUMERAL E:

P POPLITEA E:  I POPLITI E:

P TIBIAL P E:  I TIBIAL P E:

P PÈDIA E:  I PÈDI E:

PLETISMO MIE:

## ANGIOGRAFIA I CARTOGRAFIA

DATA REALITZACIÓ CARTO:  Temps de durada de la cartografia:  minuts MEMBRES ESTUDIATS:

Arteriografia DATA REALITZACIÓ ARTERIO:

Ecocontrast

### MEMBRE INFERIOR DRET

Arteriografia	Cartografia
ILIACA PRIM. <input type="text" value="0"/>	ILIACA PRIM. <input type="text" value="0"/>
ILIACA EXT. <input type="text" value="0"/>	ILIACA EXT. <input type="text" value="0"/>
FEM. COM. <input type="text" value="0"/>	FEM. COM. <input type="text" value="0"/>
FEM.SUP. <input type="text" value="0"/>	FEM.SUP. <input type="text" value="0"/>
POP.1 <input type="text" value="0"/>	POP. 1 <input type="text" value="0"/>
POP.3 <input type="text" value="0"/>	POP. 3 <input type="text" value="0"/>
TIB.ANT. <input type="text" value="0"/>	TIB.ANT <input type="text" value="0"/>
TIB. POST. <input type="text" value="0"/>	TIB.POST <input type="text" value="0"/>
PERONEA <input type="text" value="0"/>	PERONEA <input type="text" value="0"/>

### MEMBRE INFERIOR ESQUERRE

Arteriografia	Cartografia
ILIACA PRIM. <input type="text" value="0"/>	ILIACA PRIM. <input type="text" value="0"/>
ILIACA EXT. <input type="text" value="0"/>	ILIACA EXT. <input type="text" value="0"/>
FEM. COM. <input type="text" value="0"/>	FEM.COM. <input type="text" value="0"/>
FEM.SUP. <input type="text" value="0"/>	FEM. SUP. <input type="text" value="0"/>
PDP.1 <input type="text" value="0"/>	POP. 1 <input type="text" value="0"/>
PDP.3 <input type="text" value="0"/>	POP.3 <input type="text" value="0"/>
TIB.ANT <input type="text" value="0"/>	TIB. ANT. <input type="text" value="0"/>
TIB.POST. <input type="text" value="0"/>	TIB. POST. <input type="text" value="0"/>
PERONEA <input type="text" value="0"/>	PERONEA <input type="text" value="0"/>

## TERAPÈUTICA

DATA DE INTERVENCIÓ:

Decisió arterio:  Decisió carto:

Coincidència decisió carto/arterio  Coincidència IQ/carto  Coincidència decisió IQ/arterio

## SEGUIMENT

Permeable al mes  Permeable als 3 mesos

Mesos de seguiment:  mesos Data darrer seguiment:   Permeabilitat

Pèrdua extremitat  Pèrdua seguiment  Èxitus

## OBSERVACIONS

## **2. Metodologia de l'exploració amb ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors**

Les artèries que s'estudiaven amb l'ecografia Doppler arterial dels membres inferiors eren l'artèria aorta infrarrenal, l'artèria ilíaca primitiva, l'artèria ilíaca externa, l'artèria femoral comuna, l'artèria femoral superficial, l'origen de l'artèria femoral fonda, l'artèria poplítica supragenicular, l'artèria poplítica infragenicular, el tronc tibioperoneu, l'artèria tibial anterior, l'artèria tibial posterior, i l'artèria peronea.

L'ecografia Doppler arterial dels membres inferiors es realitzava amb un ecògraf Doppler color d'alta resolució model ATL/Philips, HDI 5000 (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington, USA). L'estudi es realitzava mitjançant software específic configurat per a l'exploració arterial dels membres inferiors. L'exploració amb ecocontrast es realitzava amb un ecògraf Doppler color d'alta resolució model Acuson Antares Premium Edition (Siemens Medical Solutions USA, Malvern, PA, USA). L'estudi es realitzava mitjançant software específic configurat per a l'exploració arterial amb ecocontrast.

L'artèria aorta infrarrenal, l'artèria ilíaca primitiva, l'artèria ilíaca externa, l'artèria poplítica supragenicular en pacients obesos, el tronc tibioperoneu, i origen de l'artèria tibial anterior s'estudiaven mitjançant transductor curvilini multifreqüència. L'artèria femoral comuna, l'artèria femoral superficial, l'origen de l'artèria femoral fonda, l'artèria poplítica supragenicular en pacients no obesos, l'artèria poplítica infragenicular,

l'artèria tibial anterior, l'artèria tibial posterior i l'artèria peronea s'estudiaven mitjançant transductor lineal multifreqüència.

La direcció de l'exploració era paral·lela a l'eix longitudinal del vas estudiat. El sentit de l'exploració anava de cranial a caudal, des de l'artèria femoral comuna al tronc tibioperoneu, i de caudal a cranial, des de l'artèria femoral comuna a l'artèria aorta infrarrenal, i en els vasos distals.

El pacient es col·locava en decúbit supí per a l'estudi. L'artèria aorta infragenicular, l'artèria ilíaca primitiva, l'artèria ilíaca externa, l'artèria femoral comuna, l'òstium de l'artèria femoral fonda i el primer terç de l'artèria femoral superficial, i l'artèria tibial anterior s'estudien en decúbit supí simple. Els dos terços distals de l'artèria femoral superficial, l'artèria poplítica supragenicular, i l'artèria tibial posterior s'estudiaven amb una lleugera abducció i rotació externa del maluc i mínima flexió del genoll. L'artèria poplítica infragenicular, el tronc tibioperoneu i l'artèria peronea s'estudiaven en decúbit lateral oposat al costat del membre explorat.<sup>[43,49]</sup>

La localització de les artèries a estudi s'obtenia a través de la relació d'aquestes amb estructures veïnes venoses, musculars i òssies. L'artèria aorta abdominal infrarrenal es troba en l'abdomen. S'ubica a l'esquerra de la columna vertebral i de la vena cava inferior, anterior a la columna lumbar, en direcció de cranial a caudal. L'artèria aorta es divideix en les dues artèries ilíiques primitives a nivell de la cinquena vèrtebra lumbar. Les artèries ilíiques primitives segueixen una direcció de cranial a caudal

i lleugerament lateral, dirigint-se al lligament engonal. L'artèria ilíaca externa és la continuació distal de l'artèria ilíaca primitiva. Segueix la mateixa direcció que l'artèria ilíaca primitiva. Es troba en clara relació amb la vena homònima, que és inferior. L'artèria femoral comuna s'ubica en l'engonal, superficial, externa a la vena homònima seguint un curt trajecte. Es divideix en l'artèria femoral superficial i l'artèria femoral fonda. L'artèria femoral fonda és abordable en els seus primers centímetres. Segueix una direcció de cranial a caudal i anteroposterior, essent el seu eix longitudinal paral·lel al feix dels ultrasons. L'artèria femoral superficial és un llarg vas que recorre la cuixa pel seu compartiment intern, subsartorial, en relació a la vena homònima, primer externa i després superior. L'artèria femoral superficial, a nivell del canal dels músculs adductors, canvia de nom a artèria poplítia. L'artèria poplítia presenta gran col·lateralitat i es troba en relació normalment a dues venes homònimes. La continuació distal de l'artèria poplítia, un cop s'ha originat l'artèria tibial anterior, és el tronc tibioperoneu. El tronc tibioperoneu és de menor diàmetre que l'artèria poplítia i segueix una direcció perpendicular al feix dels ultrasons en relació a l'artèria poplítia. L'artèria tibial posterior es localitza en la vora posterior del mal·lèol intern, en relació a les dues venes homònimes, i ascendeix per la cara interna de la cama en relació al múscul bessó intern. L'artèria tibial anterior s'ubica en l'aspecte anterior del turmell, en relació a les seves dues venes homònimes, i ascendeix per la cama, reposada sobre la membrana interòssia, en el compartiment anterior. L'artèria peronea es



localitza en la vora posterior del mal·lèol extern, en relació a les seves dues venes homònimes, ascendint per la cara externa de la cama en relació al múscul bessó extern i al peroné.<sup>[9,50]</sup>

L'estudi s'iniciava en mode B, primer transversal i després longitudinal al segment estudiat. El mode B permet la caracterització morfològica de l'artèria i l'amidament del vas. El mode B permet la caracterització de la placa d'ateroma. La placa d'ateroma pot ser homogènia o heterogènia en quant a la composició; hiperecogènica o hipoecogènica; irregular o llisa en superfície; pot presentar més o menys calcificació. Aplicàvem el mode Doppler color per avaluar la presència o no de flux en l'artèria estudiada. El color caracteritza la placa d'ateroma en superfície. El color caracteritza el flux en el vas estudiat. La davallada de repleció de color en la llum arterial i la presència d'alteracions en el color en la llum arterial tradueixen estenosis. El mode Doppler polsat s'aplicava cada 2-3cm que es progressa en el vas estudiat, en les bifurcacions, i en qualsevol punt en què es sospiti una lesió, per defectes de repleció del color en la llum del vas, o per existència d'alteracions en el color en la llum arterial. El mode Doppler polsat ens mostra gràficament la corba del flux en el vas i ens permet la seva anàlisi. S'avaluava la morfologia de la corba de flux i es mesurava la velocitat sistòlica màxima en la corba de flux en centímetres per segon.

Es consideraven lesions hemodinàmicament no significatives a aquelles que:

- ✓ presentaven una relació entre les velocitats sistòliques màximes en l'estenosi respecte de la prèvia a l'estenosi inferior a 3,
- ✓ presentaven una disminució de l'alçada i un augment de l'amplada del component sistòlic de l'ona de flux Doppler, o una positivització del component diastòlic d'aquesta,
- ✓ es manifestaven per la sola presència de defectes de repleció del color en la llum del vas estudiat, o per protrusió de la placa d'ateroma en l'interior de la llum de l'artèria.

Les lesions hemodinàmicament no significatives corresponien a una estenosi inferior al 70% de la llum del vas estudiat.

Es consideraven lesions hemodinàmicament significatives aquelles que presentaven una relació entre les velocitats sistòliques màximes en l'estenosi, respecte de la prèvia a l'estenosi, igual o superior a 3. Les lesions hemodinàmicament significatives corresponien a una estenosi superior al 70% de la llum del vas estudiat.

Es considerava oclusió de l'artèria estudiada a l'absència de color i d'ona de flux Doppler en el segment estudiat.

L'ús d'ecocontrast en l'exploració ecogràfica estava contemplat en tota exploració en què existís dubte sobre les característiques de l'exploració. L'ecocontrast permet augmentar la senyal ultrasònica del flux sanguini en la llum arterial. Això ajuda a valorar la presència o absència de flux en un determinat segment arterial poc audible ultrasònicament parlant. L'ecocontrast administrat era hexafluorur de sofre, Sonovue<sup>®</sup>, un

ecocontrast de segona generació. L'ecocontrast s'administrava en forma de bolus endovenós. La quantitat administrada era de 5mL. S'utilitzava software específic per avaluar i potenciar la senyal de l'ecocontrast. Només s'avaluaven aquells segments que en la ecografia basal causava dubte.

Els resultats obtinguts en l'estudi ecogràfic quedaven reflexats en un suport gràfic esquematitzat de les artèries de les extremitats inferiors.<sup>[43,49]</sup> Aquest suport l'avaluava l'equip terapèutic de cara a planificar la cirurgia de revascularització més escaient.

A continuació mostrem el model gràfic sobre el qual suportàvem l'exploració ecogràfica.

N.H.C. :  
 Nom :  
 Data naixement: :  
 Edat : Sexe :  
 Data : Lit :  
 Servei sol·licitant :

**Laboratori Vascular. Cartografia arterial MMII**

- **Motiu:**
- **Fiabilitat de l'exploració:**

	MID	MIE
<b>LESIONS DETECTADES</b>		
I. Primitiva		
I. Externa		
F. Comuna		
F. Superf.		
F. Fonda		
Poplità 1ª		
Poplità 2ª		
Poplità 3ª		
TTP		
T. Anterior		
T. Posterior		
Peronea		

A: Permeable, B: Lesions mínimes, C: <50%,  
 D: 50-70%, E: >70%, F: Oclusió



- **Comentari:**

Tècnic :  
 MARTI MESTRE, FRANCISCO JA

Revisat :

### **3. Metodologia de l'exploració amb angiografia de les artèries dels membres inferiors**

Els estudis angiogràfics arterials dels membres inferiors es van reservar per als casos en què l'exploració amb ultrasons no permetia planificar terapèutica de revascularització. La manca de resolució ecogràfica podia ser deguda a la mala visualització de les estructures vasculars, a la no visualització de les estructures vasculars, o a dubtes en l'equip terapèutic respecte a les troballes ecogràfiques.

L'angiografia diagnòstica era realitzada per la Unitat de Radiologia Intervencionista del Servei de Diagnòstic per la Imatge de l'Hospital Universitari de Bellvitge. L'angiografia es realitzava amb maquinari i protocols propis de la Unitat de Radiologia Intervencionista. Les imatges obtingudes eren preservades en forma de iconografia en el suport informàtic del Centre. S'elaborava un informe específic de les troballes angiogràfiques.

Els amidaments de les lesions constatades en les angiografies s'establien per la relació entre la distància màxima de la repleció de contrast en la llum vascular en el punt estudiat, respecte de la distància màxima de la repleció de contrast en la llum vascular en el segment immediatament anterior al punt estudiat. Establíem el percentatge d'estenosi segons la fórmula:

$$[1-(\text{distància punt estudiat}(\text{mm})/\text{distància punt previ}(\text{mm}))]\times 100$$

Es definia la lesió no significativa com aquella que mostrava una estenosi inferior al 70%.

Es definia la lesió significativa com aquella que mostrava una estenosi superior o igual al 70%.

Es definia l'oclusió com a l'absència de repleció del contrast en la llum del segment estudiat.



## **V. ASPECTES ÉTICS**

---





## **Aspectes ètics**

Els estudis que conformen aquest treball de tesi són estudis observacionals, comparatius i prospectius.

Els estudis s'han dut a terme incloent de forma consecutiva als pacients afectes d'isquèmia crítica dels membres inferiors que ingressaven per aquest motiu en el Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

Els estudis presentats són dels anomenats estudis observacionals del tipus "no-EPA". Això és "no-estudi post-autorització", segons la Orden SAS/3470/2009, que regeix a l'estat espanyol per aquesta mena de estudis. Es tracta de treballs que estudien una mostra de la població model sense realitzar cap mena de intervenció especial sobre aquesta. Només es recullen les dades d'aquesta mostra i s'avaluen obtenint els resultats i les conclusions. Aquests estudis no suposen cap mena d'alteració en l'habitual conducta que es segueix en la població a estudi en el nostre Servei.

Aquest tipus d'estudi precisa de dues particularitats a nivell ètic. La primera premissa és la preservació de l'anonimat de forma absoluta per tots els pacients inclosos en l'estudi, segons la Llei Orgànica de Protecció de Dades (LOPD 15/1999). La segona premissa és que l'estudi estigui aprovat pel Comitè Ètic de Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Bellvitge.<sup>[48]</sup>

La preservació de l'anonimat s'aconsegueix mitjançant la inclusió dels pacients de la mostra en una base de dades dissociada. Anomenem base

de dades dissociada a aquella en la qual el pacient queda inclòs contant només com un número consecutiu. No consta en aquesta base de dades cap mena de dada de identificació que permeti ni tan sols aventurar o orientar quin pacient nominal és el propietari de les dades que allí gravem. La identitat de cadascun dels pacients es correlaciona amb el valor numeral que se li atorga a la base de dades en una taula apart en possessió únicament de l'investigador principal. Aquesta darrera llicència és necessària de cara a la possibilitat d'accedir a l'historial hospitalari d'un determinat individu de la mostra, en cas de ser precis recuperar o modificar alguna de les dades, o ampliar-les, per introduir-les a la base de dades dissociada.<sup>[48]</sup>

L'aprovació de l'estudi per part del Comitè Ètic de Investigació Clínica és l'única premissa que un estudi observacional no-EPA precisa segons la Orden SAS/3470/2009.<sup>[48]</sup> L'autorització del Comitè Ètic de Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Bellvitge va ser obtinguda de forma retrospectiva seguint els tràmits habituals.

Adjuntem el document d'aprovació d'aquests estudis per part del Comitè Ètic de Investigació Clínica de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

Adjuntem el document de conformitat amb aquesta autorització de la Direcció Mèdica de l'Hospital Universitari de Bellvitge.

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
SOBRE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

El Dr. Enric Sospedra Martínez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge,

**CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge, en su reunión de fecha 5 de Febrero de 2015 (Acta 03/15), tras examinar toda la documentación presentada sobre el proyecto de investigación con nuestra ref. **PR347/14**, titulado:

**“PAPER DE LA CARTOGRAFIA ARTERIAL AMB ECO-DOPPLER EN LA PRESA DE DECISIONS TERAPÈUTIQUES EN LA ISQUÈMIA CRÍTICA DELS MEMBRES INFERIORS”.**

Presentado por el Dr. Xavier Martí Mestre del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitari de Bellvitge, como promotor e investigador principal, ha acordado emitir INFORME FAVORABLE al mencionado proyecto.

Que la composición actual del Comité Ético de Investigación Clínica es la siguiente:

Presidente	Dr. Francesc Esteve Urbano	Médico-Medicina Intensiva
Vicepresidente	Dra. Pilar Hereu Boher	Médico-Farmacología Clínica
Secretario	Dr. Enric Sospedra Martínez	Farmacia-Farmacia Hospitalaria
Vocales:	Dr. Josep M <sup>a</sup> Arnau de Bolós	Médico-Farmacología Clínica
	Dra. María Berdasco Menéndez	Bióloga-miembro no sanitario
	Dr. Enric Condom Mundo	Médico-Anatomía Patológica
	Sra. Consol Felip Farrás	Miembro laico-Docencia Investigación
	Dr. José Luis Ferreiro Gutiérrez	Médico-Cardiología
	Dra. Ana María Ferrer Artola	Farmacia-miembro sanitario
	Dr. Xavier Fulladosa Oliveras	Médico-Nefrología
	Dra. Margarita García Martín	Médico-Oncología Médica
	Dra. Laura Lladó Garriga	Médico-Cirugía General Digestiva
	Sra. Sonia López Ortega	Graduado Social-Atención Usuario
	Sra. Gemma Martínez Estalella	Enfermera-Enfermería
	Dra. Francesca Mitjavila Villeró	Medicina-Medicina Interna
	Dr. Sergio Morchón Ramos	Médico-Medicina Preventiva
	Dr. Joan Josep Queralt Jiménez	Jurista
	Dr. Ricard Ramos Izquierdo	Medicina-Cirugía Torácica
	Dra. Gemma Rodríguez Palomar	Farmacia – Atención Primaria
	Dra. Nuria Sala Serra	Bióloga-miembro no sanitario
	Dr. Petru Cristian Simon	Médico-Farmacología Clínica

Que este Comité cumple la legislación española vigente para este tipo de proyectos, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat, a 5 de Febrero de 2015

  
 **Bellvitge**  
Hospital Universitari  
Comité Ètic  
d'Investigació Clínica

Fdo. Dr. Enric Sospedra Martínez  
Secretario del CEIC

### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

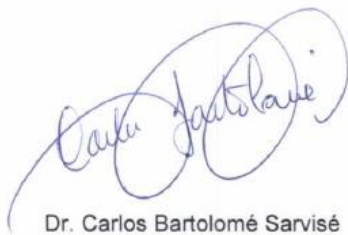
El Dr. Carlos Bartolomé Sarvisé, Director Médico del Hospital Universitario de Bellvitge, vista la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica,

#### **CERTIFICA:**

Que conoce la propuesta realizada por el Dr. Xavier Martí Mestre del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular como investigador principal, para que sea realizado en este centro el proyecto de Investigación Biomédica con nuestra referencia **PR347/14**, titulado: **"PAPER DE LA CARTOGRAFIA ARTERIAL AMB ECO-DOPPLER EN LA PRESA DE DECISIONS TERAPÈUTIQUES EN LA ISQUÈMIA CRÍTICA DELS MEMBRES INFERIORS"**, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari de Bellvitge en su reunión de fecha 5 de Febrero de 2015 (Acta 03/15).

Que acepta la realización de dicho proyecto en este centro.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat, a 5 de Febrero de 2015



Dr. Carlos Bartolomé Sarvisé  
Director Médico



## **VI. RESULTATS**

---





## **1. Arterial mapping with duplex ultrasound: diagnostic-therapeutic strategy in patients with critical lower-limb ischemia**

**International Angiology. 2009; 28: 209-214**

Introducció: L'arteriografia és el patró-or en la presa de decisions en pacients amb isquèmia crítica dels membres inferiors. Aquest test no està exempt d'efectes secundaris i només dóna informació morfològica de les lesions. L'ecografia Doppler és capaç d'avaluar hemodinàmicament les lesions arterioscleròtiques dels membres inferiors isquèmics, de forma no invasiva, i amb la mateixa capacitat, segons alguns estudis, que l'angiografia.

Objectiu: Determinar la capacitat i seguretat de l'ecografia Doppler arterial en la presa de decisions terapèutiques per al tractament de la isquèmia crítica dels membres inferiors.

Pacients i mètode: Estudi prospectiu i comparatiu sobre pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors reclutats de març de 2005 a juny de 2006. Es va realitzar estudi ecogràfic Doppler arterial a 130 pacients. Es van realitzar arteriografies en aquells pacients amb risc elevat d'amputació major o si els ultrasons no oferien prou fiabilitat decisòria (44 pacients). Es van establir dos grups de decisió: (A) basat en l'ecografia únicament, (B) basat en l'arteriografia. No hi havia diferències estadísticament significatives entre els factors de risc entre els dos grups ( $p > 0,05$ ). Es va registrar i comparar la permeabilitat al mes

i als tres mesos (Log Rank); el grau de concordança entre les decisions preses utilitzant l'ecografia i l'arteriografia en el grup que tenia les dues exploracions (B); i el grau de concordança entre els dos tests i la decisió terapèutica finalment adoptada, basada en les troballes intraoperatòries.

Resultats: El grau de concordança entre ecografia i arteriografia va ser del 84,1%, i el grau de concordança entre ecografia i arteriografia respecte de la decisió finalment adoptada per troballes intraoperatòries va ser del 93,1% i 97,7%, respectivament. No hi havia diferències estadísticament significatives en la permeabilitat al mes i als tres mesos entre els dos grups de decisió terapèutica ( $p > 0,05$ ).

Conclusió: L'ecografia Doppler arterial és suficient i comparable a l'arteriografia per a la presa de decisions terapèutiques en pacients amb isquèmia crítica dels membres inferiors.

## Arterial mapping with Duplex ultrasound: diagnostic-therapeutic strategy in patients with critical lower-limb ischemia

X. MARTÍ MESTRE, M. A. CAIROLS CASTELLOTE, R. VILA COLL, A. ROMERA VILLEGAS  
*Vascular Surgery and Angiology Department, University Hospital of Bellvitge, Barcelona, Spain*

**Aim.** Arteriography is the gold-standard in decision making in patients with critical lower-limb ischemia. Such method is not bereft of side effects and only gives morphologic information about lesions. Duplex allows to evaluate hemodynamically the arteriosclerotic lesions of ischemic lower limbs non-invasively and with the same reliability, in some studies, as angiography. Aim of this study was to determine the value and safety of arterial ultrasonic mapping in decision making for treatment of critical lower-limb ischemia.

**Methods.** This was a prospective and comparative study in patients with critical lower-limb ischemia recruited from March 2005 to June 2006. Ultrasonic arterial mapping was performed in 130 patients. Arteriography was performed only in those patients with elevated risk of major amputation or if ultrasound was not feasible (44 patients). Patients were randomized into two groups according to decision making criteria: 1) group A based on mapping alone; 2) group B based on arteriography. There was no statistical difference between risk factors in the two groups ( $P>0.05$ ). Cumulative patency was recorded and compared at one and three months (Log Rank) as well as degree of concordance of decision making using mapping and arteriography in the group with both tests (B); and degree of concordance of the two tests with decision making based on intraoperative findings.

**Results.** The degree of concordance between mapping and arteriography was 84.1% ( $P<0.0001$ ), and the degree of concordance between mapping and arteriography with respect to final decision according to intraoperative findings was 93.1% and 97.7%, respectively ( $P<0.0001$ ). There were no statistically significant differences in patency rates at one and three months between the two groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion.** Ultrasonic arterial mapping is sufficient and comparable to arteriography for purposes of decision making in patients with critical lower-limb ischemia.

[*Int Angiol* 2009;28:209-14]

Key words: Ultrasonography, doppler, duplex - Ultrasonics - Ischemia - Limb.

Planning surgical treatment for critical lower-limb ischemia is mainly based on arteriography.

Received on January 10, 2008; resubmitted March 31, 2008; accepted for publication on April 24, 2008.

Although arteriography is considered to be the gold standard, this type of examination is far from being the ideal method for this pathology. It is known to have considerable side effects: it is invasive, it provides morphological information that is limited to the state of the lesion and is expensive. All these reasons make ultrasound scanning a good alternative in patients with different vascular pathologies. In fact, ultrasound scanning has now become part of the diagnostic arsenal that is used in cases of lower-limb ischemia.

Numerous articles published in the literature have shown that, besides being an examination that is free from side effects, Duplex ultrasound scanning not only provides morphological information about the lumen of the vessel, but also about its walls and, still more important, about the hemodynamics of the lesions.

This article reviews the results obtained by using ultrasound imaging of lower-limb arteries to plan treatment in critical lower-limb ischemia. In addition, results are also compared with angiography performed at the same time in a sample of patients.

### Materials and methods

This study was an observational, prospective, comparative study of patients with critical lower-limb ischemia, according to TASC criteria,<sup>1</sup> who were recruited sequentially between March 2005 and June 2006. Exclusion criteria were as follows: 1) conservative treatment chosen as the best option, and 2) major amputation as main alternative.

Altogether 130 patients were included, with 148

TABLE I.—Cardiovascular risk factors and disease history of the population under study.

Smoking (pack/year index)	49.2% (63 pack/year) (11-147)
Arterial hypertension	63%
Diabetes mellitus	62.3%
Dyslipidemia	40%
Heart disease	36.2%
Cerebrovascular disease	20.8%
Renal failure	13.8%
Chronic obstructive pulmonary disease	20%

lower-limbs affected by critical ischemia (18 bilateral cases). One hundred of these patients were males (77%). The mean age of the population study was 69.6 years (range: 38-90). Table I shows the cardiovascular risk factors and the disease history of the study population.

Of the total sample, 37.7% (49 cases) presented with rest pain and 62.3% (81 cases) had ischemic trophic lesions. The mean length of the disease history was 2.58 months (0.75-24).

Physical examination revealed the affected territories to be femoropopliteal in 65.4% of cases, aortoiliac in 30% and distal in 4.6%. The mean ankle-brachial index was 0.48, although 22 patients were excluded because distal calcification made it impossible to measure this index.

Arterial mapping was performed in all the patients using an ATL HDI 5 000 system (Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA). The patient was placed supine, with slight abduction, external rotation of the hips and minimal knee bending. The aortoiliac segment and some other specific segments in cases of extreme obesity were studied using 3 MHz probes, while in the remaining segments the examination was performed with a 7.5 MHz linear probe. The arteries that were studied ranged from the terminal aorta to the distal tibial and peroneal arteries. The examination was performed craniocaudally following a line parallel to the longitudinal axis of the vessel being studied. The arteries were insonated using B-mode and color flow, special attention being given to defects in the color filling of the lumen of the vessel, to bifurcations and to any image that suggested the presence of a lesion. The pulsed Doppler mode was applied to measure the peak systolic velocity (PSV) and to evaluate the flow wave along the whole artery, every 2-3 centimetres, at the

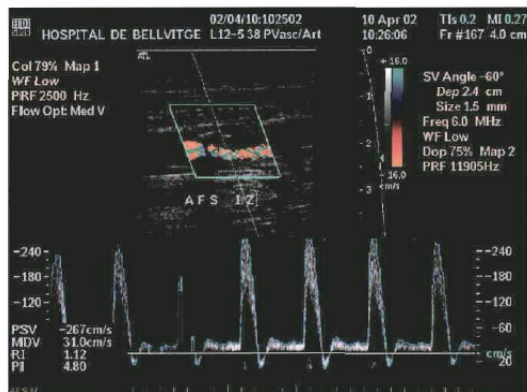


Figure 1.—Significant stenosis.

bifurcations and in the presence of any image that suggested a possible lesion.

Lesions that produced stenosis equal to or greater than 70% of the arterial lumen were considered to be significant; this decrease in the diameter corresponds to a ratio between the PSV in the stenosis and the value prior to stenosis equal to or greater than 3. Figure 1 shows an example of a significant lesion. Lesions in which this ratio was <3 were not considered to be significant. Likewise, the following lesions were also regarded as being non-significant:

- 1) the presence of faults in the color filling in the vessel lumen;
- 2) protrusion of the wall into this lumen;
- 3) diminished height and increased amplitude of the systolic component of the flow wave, while the diastolic component of the flow wave becomes positive.

Figure 2 shows an example of a non-significant lesion.

The absence of color and/or flow wave in the segment under study was considered to represent occlusion of the insonated artery.

The examination was unilateral in N.=95 (N.=51 right and N.=44 left) and in N.=35 was bilateral. The mean length of time required to perform the examination was 32 minutes (15-70). For the mapping, the arterial system of the lower limbs (except for the aorta) was divided into segments. Table II shows the number of segments studied.

Arteriography was performed by means of per-

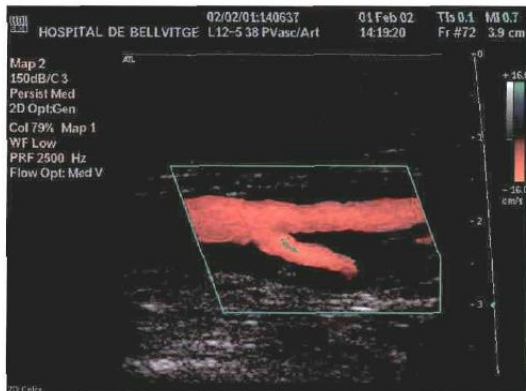


Figure 2.—Non-significant lesions.

cutaneous puncture of the common femoral artery. The equipment used was Advantx (General Electric Medical Systems). Arteriography was only performed in cases in which:

- 1) the examiner considered that the mapping was unreliable because the arteries could not be seen well, especially if this had a direct effect on the treatment planning;
- 2) in cases in which the surgical team harboured doubts about the results of the mapping;
- 3) in cases in which, according to the ultrasound examination, revascularisation was not possible.

Arteriography was considered to be essential for deciding on what treatment to establish in N.=44 of patients (33.8%). In contrast, the diagnostic strategy and treatment planning were based exclusively on mapping ultrasound in N.=86 of patients (66.2%)

Thus, patients were randomized into two groups, according to the therapeutic decision made: Group I in which the decision was based only on the mapping carried out using Duplex ultrasound imaging, and Group II in which the therapeutic decision was based on the arteriography study.

#### Statistical analysis

Then, the two groups were compared. The statistical methods used were  $\chi^2$  for qualitative variables and Student's t test for quantitative variables, statistical significance being accepted if  $P < 0.05$ .

Evaluations were carried out to determine the

TABLE II.—Studied arterial segments.

Common iliac	107
External iliac	119
Common femoral	160
Superficial femoral	160
Supragenicular poplitea	142
Infragenicular poplitea	129
Anterior tibial	112
Posterior tibial	113
Peroneal	91

degree of concordance between the decisions made on the basis of the two examinations in the group in which both tests were performed.

Likewise, evaluations were carried out to measure the degree of concordance between the therapeutic decision taken by each of the tests in each group and the final decision made on the basis of intraoperative findings, which were considered to be the gold standard.

Patients from both groups attended a follow-up and control visit at one month and at three months in order to evaluate the cumulative patency of the procedures that had been decided on in each of the examinations by means of Log Rank, statistical significance being taken as  $P < 0.05$ .

All statistical calculations were performed using the SPSS 9.0 for Windows software application.

#### Results

Table III shows how there was no statistically significant difference between the two groups as regards demographic factors, cardiovascular risk factors, pathological history or clinical picture.

Three deaths occurred during the follow-up, two in the immediate postoperative period and the third after one month of follow-up.

The surgical procedures performed on our patients are shown in Table IV.

In the cases in which both arteriography and mapping tests were performed, the degree of concordance between them (given as the percentage of cases in which the same decision was made on the basis of both examinations) was 84.1% ( $P < 0.0001$ ). This means that for 37 of the 44 patients in whom arteriography was used, even though the results of both examinations were available, the ultrasonic mapping study led to the same decision being taken.

TABLE III.—Comparison between the two groups of therapeutic decision.

	Group I	Group II	P
N	86	44	
M/F	63/23	37/7	0.165
Age	69.63	69.55	0.963
Smoking (packets/year)	28.31	36.32	0.263
AHT	58	24	0.497
DM	55	26	0.108
Dyslipidemia	36	16	0.833
Heart disease	30	17	0.408
Cerebrovascular insufficiency	20	7	0.229
Renal failure	10	8	0.223
COPD	16	10	0.368
Rest pain	35	14	0.213
Trophic lesions	51	30	0.213
Time to progression	2.56	2.62	0.926
Size of lesions	3.01	2.57	0.631
Limbs affected (unilateral/bilateral)	72/14	40/4	0.198
Affected territory			0.513
— Aortoiliac	28	11	
— Femoropopliteal	55	30	
— Distal	3	3	
Ankle-brachial index	0.47	0.50	0.324

The percentage of concordance between mapping and the surgical findings was 93.1% (9 non-concordant cases), and between arteriography and those same findings the figure was 97.7% (one case of non-concordance). No statistically significant differences were found between the two examinations (P=0.864).

Table V offers a summary of the data outlined above.

Patency at one month after the surgical intervention was 98.3% for the group of patients for whom the decision was made based on the mapping (two occlusions) and 100% in the group of patients for whom the decision was made on the basis of the results from the arteriography. These differences were not statistically significant (P=0.157).

Patency at three months in both groups was 97.1% (three occlusions) for the mapping and 100% for the arteriography group; again, results were not statistically significant (P=0.083) (Table VI).

Not all the patients included in this study were able to complete the three-month follow-up. More specifically, 14 patients were not taken into consideration because less than three months had elapsed between their surgical intervention and the end of the follow-up.

TABLE IV.—Surgical procedures performed on patients.

	Overall	Mapping	Arteriography
Aortofemoral bypass	14	9	5
Iliofemoral bypass	1	1	0
Femoropopliteal to first bypass	28	17	11
Femoropopliteal to third bypass	24	12	12
Anterior femoral-tibial bypass	13	9	4
Posterior femoral-tibial bypass	6	4	2
Femoroperoneal bypass	2	2	0
Popliteal-popliteal bypass	1	1	0
Popliteal-distal bypass	2	0	2
Iliac angioplasty	15	8	7
Femoral angioplasty	8	7	1
Popliteal angioplasty	6	6	0
Endarterectomy of common femoral + profundaplasty	7	5	2
Femorofemoral crossover bypass	6	4	2
Axillofemoral bypass	7	7	0

TABLE V.—Degrees of concordance between the examinations themselves and with respect to the therapeutic decisions made based on the surgical findings.

	Mapping vs surgical findings	Arteriography vs surgical findings	Mapping vs arteriography
% concordance	93.1	97.7	84.1
P<0.0001.			

TABLE VI.—Patency at one and at three months after the operations.

	Group I	Group II	P
Patency at 1 month	98.3%	100%	0.157
Patency at 3 months	97.1%	100%	0.083

## Discussion

Ultrasound imaging is becoming an increasingly more valid alternative to arteriography for treatment planning in critical lower-limb ischemia.

In 2001, the lab at our centre was validated to use ultrasound for carrying out arterial mappings of the lower limbs based on sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and the  $\kappa$  coefficient. An excellent or good  $^2 \kappa$  agreement was seen in all the segments studied. From that year on, our group has been using ultrasound increasingly more frequently in the study and treatment planning of our patients with critical lower-limb ischemia. The results obtained so far

have allowed us to consolidate the use of this diagnostic technique in our centre.

Patients who did not require revascularisation or who could not be revascularised and required major amputation have been excluded from the results of this study. If a limb with critical ischemia cannot be revascularised without the need for major amputation, then no follow-up is possible. Furthermore, although mapping is still not capable of indicating major amputations by itself in cases of critical ischemia, it is not our aim to go into this matter in more details.

The study reports more surgical interventions than patients because in some cases adjunct procedures were performed and these were counted as separate operations. More specifically, 10 angioplasties with or without stents were carried out in the iliac sector prior to the infrainguinal revascularisation.

From the findings of the study it can be seen that ultrasonic mapping would have failed to determine the most appropriate treatment in only nine out of the 130 patients who were studied. In three of the cases the errors occurred in the suprainguinal segment, linked to the patients' being obese and to intestinal gas interfering with the ultrasound imaging, which prevented us from obtaining a correct evaluation of the vascular flow, as has been described in other studies.<sup>3,4</sup> Four errors occurred in the popliteal sector and were chiefly related to main vessels being mistaken for hypertrophic collateral vessels,<sup>3, 5-7</sup> the presence of edema<sup>5-8</sup> and the occlusion of very short segments that were assumed to be patent.<sup>9</sup> Finally, two of the mapping errors were produced in the distal sector, again due to confusion with hypertrophic collateral vessels and because of tumefaction of the limbs under study.<sup>5-8</sup> It must be noted that, in disagreement with other reports published in the literature,<sup>5-10</sup> the presence of calcification in the insonated arteries did not lead to errors in planning treatment, as shown by the studies conducted by Pemberton.<sup>11</sup> Likewise, disease involving multiple segments did not influence the mapping-based planning to any significant extent either.<sup>10</sup>

A third of our patients (33.8%) required arteriography in addition to ultrasonic mapping. In 18.1% (8 patients) this was performed to evaluate the distal segment on express request by the physician who carried out the mapping because of a poor quality image of the sector under study.

In 81.1% (36 patients) it was requested by the surgical team to confirm the findings of ultrasound mapping. This means that for 66.2% of our patients the decision was made solely on the basis of arterial ultrasonic mapping. This is a higher figure than some of those reported in the studies that were consulted,<sup>9</sup> although in others the rate of decisions taken exclusively on the basis of mapping is higher.<sup>6</sup> The results of these arteriographies were discordant in only 7 of the 44 cases in which angiography was performed. In other words, in most of the patients who underwent invasive examination, the therapeutic decision that was finally taken was the same as the one that had been taken on the basis of the mapping, although there had been doubts about the results. This degree of concordance between the two examinations in the cases in which both were performed is wholly comparable with those published in the literature.<sup>3, 5, 6, 10, 12</sup> In fact, in some recent reports the degree of agreement between the two examinations in the distal segment is even lower than that detected by our study.<sup>7, 12, 13</sup>

The therapeutic decision groups were compared with what is possibly the best comparative standard in these cases, that is to say, the surgical decision that was finally made according to the surgical findings.<sup>3-10, 12, 14</sup>

Patency at one and at three months after the operation was considered to be important, because successfully accomplishing this early patency is largely dependent on suitable planning, and this in turn depends on the methods employed to conduct the morphological study (mapping and arteriography). Again, this patency is comparable to that reported in the literature and is in fact even higher than in some reports.<sup>5, 9, 10</sup>

Ultrasound mapping of the lower limbs is, thus, at least as reliable as other methods that have been used to study these vessels until now and, if suitably enhanced, it may even improve on the results obtained. Duplex ultrasound imaging is a non-invasive, reliable and hemodynamic means of studying this pathology.

## Conclusions

The use of Duplex ultrasound scanning to study the arteries in patients with the lower-limb critical ischemia allows correct therapeutic decisions



to be made in 66%, of cases sparing the remaining of patients from unnecessary angiography.

### References

1. TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19A:S1-S250.
2. Sensier Y, Fishwick G, Owen R, Pemberton M, Bell PRF, London NJM. A comparison between colour duplex ultrasonography and arteriography for imaging infrapopliteal arterial lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:44-50.
3. Ligush J Jr, Reavis SW, Preisser JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb threatening ischemia. *J Vasc Surg* 1998;28:482-91.
4. Legemate DA, Teeuwen C, Hoenweld H, Eikelboom BC. Value of Duplex scanning compared with angiography and pressure measurement in the assessment of aortoiliac arterial lesions. *Br J Surg* 1991;78:1003-8.
5. Mazzariol F, Ascher E, Hingorani A, Gunduz Y, Yorkovich W, Salles-Cunha S. Lower extremity revascularisation without preoperative contrast arteriography in 185 cases: lessons learned with duplex ultrasound arterial mapping. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:509-15.
6. Luján S, Criado E, Puras E, Izquierdo LM. Duplex scanning or arteriography for preoperative planning of lower limb revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:31-6.
7. Jager KA, Philips DJ, Martín RL, Hanson C, Roederer GO, Langlois YE *et al.* Non-invasive mapping of lower limb arterial lesions. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:515-21.
8. Koelemay MJW, Hartog D, Prins MH. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *Br J Surg* 1996;83:404-9.
9. Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, Gade P, Hingorani A. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. *Ann Vasc Surg* 1998;13:1-10.
10. Katsamouris A, Giannoukas AD, Tsetis D, Petinarakis I, Gourtsyannis N. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of the lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:155-9.
11. Pemberton M, London NJM. Colour flow duplex imaging of occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg* 1997;84:912-9.
12. Wain RA, Berdejo GL, Delvalle WN, Lyon RT, Sánchez LA, Suggs WD *et al.* Can duplex scan arterial mapping replace contrast arteriography as the test of choice before infrainguinal revascularisation? *J Vasc Surg* 1999;29:100-9.
13. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Costa T, Kallakuri S, Khanimov Y. Lower extremity revascularisation without preoperative contrast arteriography: experience with duplex ultrasound arterial mapping in 485 cases. *Ann Vasc Surg* 2002;16:108-14.
14. Sensier Y, Hartshorne T, Thrush A, Nydahl S, Bolia A, London NJM. A prospective comparison of lower limb colour-coded duplex scanning with arteriography. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:170-5.

Corresponding author: X. Martí, Felip II, 135, 08027, Barcelona, Spain. E-mail: xamame@hotmail.com

## **2. Role of ultrasound arterial mapping in planning therapeutic options for critical ischemia of the lower limbs in diabetic patients**

**Annals of Vascular Surgery. 2012; 26: 1071-1076**

Introducció: L'objectiu d'aquest treball és el d'avaluar el paper de l'ecografia Doppler arterial de membres inferiors en la presa de decisions terapèutiques en isquèmia crítica en pacients diabètics.

Mètode: Aquest estudi observacional i comparatiu inclou 244 afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors. Tots els participants (64% diabètics) van ser estudiats mitjançant ecografia Doppler arterial de membres inferiors per establir la planificació terapèutica a realitzar. Es van establir dos grups: diabètics (n=156) i no diabètics (n=88). L'estudi arterial es va dividir en segments. Es van estudiar un total de 2021 segments arterials. Es va utilitzar l'arteriografia quan l'estudi ultrasònic no va ser conclouent. Es va comparar el grau de patologia entre els dos grups, el grau de concordança entre la decisió terapèutica adoptada segons l'ecografia i la decisió terapèutica finalment adoptada intraoperatòriament en els dos grups, i el grau de concordança entre la decisió presa segons ecografia i la decisió presa segons l'arteriografia en els pacients que disposaven de les dues exploracions.

Resultats: Els pacients diabètics presentaven un grau de patologia significativament més elevat que els no diabètics en tots els segments, excepte en el sector de l'artèria ilíaca primitiva. El grau de concordança

entre la decisió terapèutica segons ecografia Doppler i la decisió terapèutica finalment adoptada segons troballes intraoperatòries va ser del 90% en el grup de diabètics i del 94% en el grup de no diabètics. El grau de concordança entre la decisió terapèutica adoptada segons ecografia i la decisió terapèutica adoptada per arteriografia va ser del 86,3%.

Conclusions: L'ecografia Doppler arterial permet una bona planificació terapèutica en isquèmia crítica dels membres inferiors en pacients diabètics, malgrat que aquest grup de pacients presenta una afectació arterial més important.



# Role of Ultrasound Arterial Mapping in Planning Therapeutic Options for Critical Ischemia of Lower Limbs in Diabetic Patients

Xavier Martí, Antoni Romera, Ramon Vila, and Marc A. Cairols, Llobregat, Spain

**Background:** To assess the role of ultrasound arterial mapping in planning therapeutic options for critical limb ischemia (CLI) in diabetic patients.

**Methods:** This observational and comparative study included 244 patients with CLI. All participants (64% were diabetic) underwent ultrasound arterial mapping before planning surgical treatment. We established two groups: diabetic ( $n = 156$ ) and nondiabetic ( $n = 88$ ). Arterial mapping was divided into segments. We studied 2,021 individual segments and used arteriography when ultrasound arterial mapping was not conclusive. We compared the degree of pathology between the groups, agreement between the treatment decision made after ultrasound mapping and the final surgical decision in both groups, and agreement between ultrasound mapping and arteriography in patients who underwent both procedures.

**Results:** Diabetic patients had a significantly higher degree of pathology in all segments, except the common iliac artery. Decisions made after ultrasound mapping matched the final surgical decision 90% and 94% of the time in diabetic patients and nondiabetic patients, respectively. Decisions made on the basis of ultrasound arterial mapping matched decisions made on the basis of arteriography in 86.3%.

**Conclusions:** Ultrasound arterial mapping allowed for good therapeutic planning for CLI in diabetic patients, even though these patients had more severe arterial pathology.

## INTRODUCTION

Ultrasound arterial mapping is gaining acceptance as a tool for determining how to treat critical limb ischemia (CLI).<sup>1</sup> Duplex mapping is believed to be of limited utility in the study of distal vessels<sup>1,2</sup> and calcified vessels.<sup>2,3</sup> This is particularly important in diabetic patients, as they have vascular lesions that are typically in distal vessels,<sup>4</sup> with high levels of calcification and lesions in several sectors. Diabetic patients are numerous in the series on CLI.<sup>4</sup> Therefore, in the present study, we had the following objectives: 1) investigate the utility of using ultrasound arterial mapping as the sole

exploratory method to help inform decisions about treatment of CLI in diabetic patients; 2) compare the severity of lesions in different arterial segments in diabetic and nondiabetic patients; 3) determine the degree of concordance between therapeutic decisions made with reference to ultrasound arterial mapping and definitive therapeutic decisions made as a result of surgical findings in both groups; and 4) compare the therapeutic decision reached after ultrasound arterial mapping with the therapeutic decision reached after arteriography in patients in both groups who underwent both procedures.

## MATERIALS AND METHODS

We performed an observational comparative study with patients who were recruited consecutively from among patients who attended our institution because of critical lower-limb ischemia between September 2005 and February 2009. The criteria we retained to define CLI were the Trans-Atlantic

Vascular Surgery Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

Correspondence to: Xavier Martí, MD, Hospital Universitari de Bellvitge, Felip II, 133, 08907, Barcelona, Spain; E-mail: xamame@hotmail.com

Ann Vasc Surg 2012; 26: 1071–1076

DOI: 10.1016/j.avsg.2012.01.019

© Annals of Vascular Surgery Inc.

Published online: July 26, 2012

Inter-Society Consensus criteria.<sup>1</sup> We excluded patients who had undergone previous interventions for revascularization of the threatened limb or limbs; study patients who we determined, by means of one or several diagnostic methods, required a major amputation; and study patients for whom we could not perform revascularization surgery of the limb. Ultrasound arterial mapping of the affected limbs was performed in all study participants before deciding on revascularization therapy. We used a sonograph ATL/Philips HDI 5000 (Bothell, WA). All ultrasound arterial mapping procedures were performed by one sonographer (X.M.) with national accreditation to perform vascular ultrasound examination. The patient was placed in a supine position, with light abduction and external rotation of the groin and minimal flexion of the knee. We used a 3-MHz curvilinear probe to study aortoiliac segments and some of the infringuinal segments in patients with severe obesity in zones such as the deep femoral artery and the above-the-knee popliteal artery. In other zones, we performed the exploration with a 7.5-MHz linear probe. We investigated arteries from the aortic bifurcation to the distal vessels in the cranial-to-caudal sense and parallel to the longitudinal axis of the studied vessel. There were cases in which we studied all arterial territories from the aorta to the crural vessels, and there were other cases in which we only performed the study in selected arterial segments. We started the exploration in the B-mode and in color, paying particular attention to color-filling defects in the vessel lumens, at bifurcations, and at suspected lesions. Pulsed Doppler was used to measure peak systolic velocity and to evaluate the flow wave along the artery every 2 to 3 cm, in bifurcations, and before suspected lesions.<sup>5</sup> We considered lesions with >50% stenosis (peak systolic velocity ratio for stenosis and prestenosis of >2) to be of significance. We defined an occlusion as the absence of color filling of the lumen vessel or the absence of a flow wave in the studied vessel. Lesions with <50% stenosis were defined as insignificant. We expressed the results of ultrasound arterial mapping in graphic format and showed them to the surgical team to reach the surgical decision. We studied limbs in aortoiliac and common femoral artery axis in patients with proximal affection in exploration, and we performed study in the femoropopliteal and distal vessels in patients with popliteal and distal affection in exploration.

We performed preoperative arteriography when duplex ultrasonographic study was not conclusive: mapping was unreliable for planning surgical

treatment, surgical group harbored doubts about mapping, or the revascularization was impossible with mapping. We considered lesions with >50% stenosis to be significant, as with ultrasound arterial mapping, when arteriography was performed. The absence of complete opacity due to contrast dye in the vessel was interpreted as an occlusion. Lesions with <50% stenosis were considered to be insignificant.

We did not use computed tomography or nuclear magnetic resonance in our study.

We compared the degree of lesions in each arterial segment between the diabetic and nondiabetic groups.

We look for agreement between the treatment decision made after ultrasound mapping and the final surgical decision in both groups, and agreement between ultrasound mapping and arteriography in patients who underwent both procedures.

We considered that surgical indication based on duplex ultrasonography was correct if: 1) we were able to perform surgical indication based on duplex in our patients, or 2) intraoperative control arteriography after revascularization matched duplex ultrasonographic findings and indications, or 3) arteriography in endovascular procedures matched with duplex findings and indications. The most important criterion for considering the good surgical indication with duplex ultrasonography was a good resolution of the surgery.

Data were analyzed with SPSS 13.0 for Windows (IBM Systems). We used the  $\chi^2$  test to evaluate nominal data and Student *t* test to evaluate continuous data. We considered  $P < 0.05$  to be statistically significant.

## RESULTS

We recruited 244 patients. One hundred fifty-six patients were diabetic, and eighty-eight patients were not diabetic. Characteristics of the total patient population and comparisons of characteristics between the diabetic and nondiabetic patient groups are listed in Table I.

The study included 261 limbs. We studied 2,021 arterial segments in total (Table II).

The mean time to perform the ultrasound arterial mapping procedure was 30 minutes (range: 12–75 minutes), 27 minutes in the nondiabetic group and 31 minutes in the diabetic group, with statistical significance ( $P = 0.018$ ).

In 22 of the 244 patients (9%), ultrasound arterial mapping could not be used conclusively to plan revascularization surgery (six and 16 patients

**Table I.** Characteristics of the total population and comparison of characteristics of diabetic and nondiabetic patient groups

Features	Total	Diabetic patients	Nondiabetic patients	<i>P</i>
<i>N</i>	244	156 (63.9%)	88 (36.1%)	
Gender				
Men	199 (81.5%)	123 (78.8%)	76 (86.4%)	0.099
Women	45 (18.5%)	33 (21.2%)	12 (13.6%)	
Age in years	70 (38–96)	70.8 (48–95)	68.4 (38–96)	0.127
Smoker	114 (46.7%) (54.7 packs/yr)	58 (37.2%)	56 (63.6%)	0.001
Arterial hypertension	172 (70.5%)	121 (77.5%)	51 (57.9%)	0.001
Dyslipidemia	114 (46.7%)	81 (51.9%)	33 (37.5%)	0.021
Cardiopathy	97 (39.8%)	69 (25%)	28 (22.7%)	0.407
Cerebrovascular insufficiency	59 (24.2%)	39 (44.2%)	20 (31.8%)	0.038
Chronic obstructive pulmonary disease	61 (25%)	38 (24.3%)	23 (26.1%)	0.436
Renal insufficiency	50 (20.5%)	33 (21.1%)	17 (19.3%)	0.434
Clinical findings				
Rest pain	79 (32.4%)	37 (23.7%)	42 (42.8%)	0.001
Lesions	165 (67.6%)	119 (76.3%)	46 (57.2%)	0.001
Evolution time in months	1.86 (0.75–24)	1.82 (0.75–24)	1.92 (0.75–12)	0.76
Affected territory				
Aortoiliac	75 (30.7%)	29 (18.5%)	46 (52.3%)	0.001
Femoropopliteal	158 (64.8%)	119 (76.2%)	39 (44.3%)	
Distal	11 (4.5%)	8 (5.3%)	3 (3.4%)	
Arteriography	22 (9%)	16 (10%)	6 (6.8%)	0.256

**Table II.** Arterial segments investigated by ultrasound arterial mapping

Arterial segment	<i>N</i>
Common iliac artery	176
External iliac artery	181
Common femoral artery	301
Superficial femoral artery	293
Above-the-knee popliteal artery	258
Below-the-knee popliteal artery	235
Anterior tibial artery	192
Posterior tibial artery	193
Fibular artery	192

in the nondiabetic and the diabetic group, respectively). We performed two arteriographies for patients with distal pathology, 17 for patients with femoropopliteal lesions, and three for patients with aortoiliac pathology.

In 20 of the 244 patients (8.2%), we had to perform supplemental procedures in addition to the main surgery to ensure patency of the main procedures. We did 18 supplemental procedures to improve the inflow to the iliac level and the common femoral artery (seven simple iliac angioplasties, eight iliac stentings, and three femoral endarterectomies), and two supplemental procedures to improve the outflow from below-the-knee popliteal artery (two simple angioplasties).

The supplemental procedures were also planned by means of duplex ultrasonography. The main procedures we performed at each level and in the diabetic and nondiabetic patient groups are listed in Table III.

Lesions in the diabetic group were of a significantly higher degree compared with those of the nondiabetic group, except in the common iliac artery segment, for which there was no statistically significant difference between the two groups (Table IV).

The therapeutic decision reached after ultrasound arterial mapping matched the final therapeutic decision reached 92.2% of the time. By groups, the percent match was 90% in the diabetic patient group and 94% in the nondiabetic patient group ( $P = 0.255$ ).

The therapeutic decision taken after ultrasound arterial mapping matched the therapeutic decision taken with arteriography in 86.3% of patients who underwent both procedures. The percent match was 87.5% in the diabetic patient group and 83.3% in the nondiabetic patient group ( $P = 0.636$ ).

The percent match in distal pathology was 81.2% (50% in diabetic patients, 66.7% in nondiabetic patients), in femoropopliteal pathology was 90.5% (91.8% in diabetic patients, 89.7% in nondiabetic patients), and in aortoiliac pathology was 97.3% (94.7% in diabetic patients, 100% in nondiabetic

**Table III.** Main procedures performed

Procedures	Diabetic patients	Nondiabetic patients	Total
Aortoiliac-level surgery	20	41	61
Femoropopliteal-level surgery	69	22	91
Distal-level surgery	19	12	31
Aortoiliac-level PTA	12	6	18
Femoropopliteal-level PTA	32	5	37
Distal-level PTA	2	0	2
Other	2	2	4
Total	156	88	244

PTA, percutaneous transluminal angioplasty.

**Table IV.** Comparison of degree of lesions in diabetic versus nondiabetic patient groups

Arterial segment	Total: lesion/no lesion	Diabetic patients: lesion/no lesion	Nondiabetic patients: lesion/no lesion	<i>P</i>
Common iliac artery	90 (51.1%)/86 (48.9%)	33 (42.8%)/44 (57.2%)	57 (57.5%)/42 (42.5%)	0.223
External iliac artery	136 (75.1%)/45 (24.9%)	61 (76.2%)/19 (23.6%)	75 (74.2%)/26 (25.8%)	0.001
Common femoral artery	137 (45.5%)/164 (54.5%)	72 (41.4%)/103 (58.6%)	65 (51.5%)/61 (48.5%)	0.024
Superficial femoral artery	247 (84.3%)/46 (15.7%)	153 (88.5%)/20 (11.5%)	94 (78.3%)/26 (21.7%)	0.019
Above-the-knee popliteal artery	205 (79.4%)/53 (20.6%)	134 (84.2%)/25 (15.8%)	71 (71.7%)/28 (28.3%)	0.003
Below-the-knee popliteal artery	122 (51.9%)/113 (48.1%)	89 (59.3%)/61 (40.7%)	33 (38.8%)/52 (61.2%)	0.001
Anterior tibial artery	146 (76%)/46 (24%)	110 (80.2%)/27 (19.8%)	36 (65.4%)/19 (34.6%)	0.001
Posterior tibial artery	159 (82.8%)/33 (17.2%)	116 (84.6%)/21 (15.4%)	43 (78.2%)/12 (21.8%)	0.019
Fibular artery	154 (80.2%)/38 (19.8%)	117 (85.4%)/20 (14.6%)	37 (67.3%)/18 (32.7%)	0.011

patients). There was no statistical difference between territories in diabetic patients ( $P = 0.101$ ), and there were statistical differences between territories in nondiabetic patients ( $P = 0.014$ ).

## DISCUSSION

We assessed whether ultrasound arterial mapping could be used alone to determine options to treat critical lower-limb ischemia in diabetic patients. We found that duplex can be used safely for decision making in CLI, both in diabetic and nondiabetic patients, although arterial lesions were more severe in diabetic patients than nondiabetic patients.

Numerous publications support the use of duplex ultrasonographic scanning for decision making in surgical planning in CLI, although they note that it may be less effective in patients with vessel calcification<sup>2,3,6,7</sup> and for below-the-knee vessels.<sup>8</sup> Other studies had positive results when duplex was used to plan below-the-knee surgery.<sup>9,10</sup> Few studies have specifically addressed the use of ultrasonography in diabetic patients with CLI,<sup>11</sup> although they have been included as part of general study populations. Therefore, we investigated whether the results of previous studies regarding the utility

of ultrasound arterial mapping in critical ischemia of lower limbs would pertain to our diabetic patients.

We excluded patients who had had previous revascularization surgery to avoid confusion during arterial mapping. We also excluded patients in whom we could not perform revascularization surgery, as there was no need to subject them to the procedure to make therapeutic decisions.

Only a few patients (4.5%) in our study had distal pathology alone. However, patients with aortoiliac or femoropopliteal pathology often had distal vessels that were also affected to varying degrees.

There were some statistically significant differences between the diabetic and nondiabetic patient groups: there were significantly more smokers in the nondiabetic group, as well as more patients with arterial hypertension and dyslipidemia. In addition, patients in the nondiabetic group had more rest pain as a clinical manifestation, and patients in the diabetic group had more lesions as a clinical manifestation, although all patients in the population study strictly complied with the criteria for CLI according to the Trans-Atlantic Inter-Society Consensus.<sup>1</sup> Finally, clinical exploration determined that nondiabetic patients were

more affected in proximal arterial segments, and diabetic patients were more often affected in femoropopliteal and distal arterial segments compared with nondiabetic patients.

In few cases, duplex exploration was performed in all the extensions of the iliofemoropopliteal and distal vessels' axis. This was because duplex test requires a time consuming and most of the cases do not require evaluation of all the vessels, but only of the sectors that we know need repair.

In 9% (22) of our patients, we also had to perform an arteriography to make a therapeutic decision. The main reason to consider insufficient duplex findings for planning surgery was calcification of studied vessels. There was no significant statistical difference between the number of arteriographies needed in the diabetic and nondiabetic groups. This was similar to the percentage of adjuvant arteriographies that were found to be necessary in other studies (7.1–12%).<sup>2,9–12</sup> However, this percentage was lower than that of other published results, including one from our own group, which were 18% and 33.8%.<sup>5,13</sup> All the same, in 19 of 22 patients with an inconclusive duplex, arteriography and duplex matched.

To evaluate the utility of making therapeutic decisions based on the results of ultrasound arterial mapping, we used surgical findings as the gold standard rather than other imaging techniques such as arteriography. This was because we did not consider arteriography to be a definitive gold standard with which to compare ultrasound arterial mapping.<sup>6,11,14–19</sup> The fact that there was no significant difference between the therapeutic decisions reached after ultrasonography and those made on the basis of surgical findings, or those made with ultrasonography alone versus ultrasonography and arteriography, indicates that ultrasound arterial mapping can be used on its own to determine treatment options in both diabetic and nondiabetic patients.

When we investigated the severity of the pathology in each arterial segment in diabetic and nondiabetic patients, we found that diabetic patients had significantly more pathology than nondiabetic patients in all segments, except for the common iliac artery.

Duplex arterial mapping in diabetic patients is more difficult to perform, needs more experience of the sonographer, and consumes more time. Moreover, in vessels of diabetic patients, it is more difficult to perceive flow and its changes. These facts give more value to the results of our study.

We did not find statistical differences between affected territories (aortoiliac, femoropopliteal, or

distal) with regard to degree of concordance between decision made based on duplex findings and final surgical decision made in diabetic patients, and we found statistical differences in nondiabetic patients, particularly in patients with affected distal territories. There are few patients with distal territory pathology to support this fact.

## CONCLUSIONS

Ultrasound arterial mapping is a useful tool for making decisions regarding surgical treatment of critical ischemia in the lower limbs of diabetic and nondiabetic patients, despite the fact that diabetic patients had a higher degree of pathology in their arteries.

## REFERENCES

1. Norgren L, Hiatt W. Inter-Society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl. 1):S1–75.
2. Hingorani A, Ascher E, Marks N, et al. Limitations of and lessons learned from clinical experience of 1020 duplex arteriography. *Vascular* 2008;16:147–53.
3. Canciglia A, Mandolino T. Infringuinal endovascular procedures based upon the results of duplex scanning. *Int Angiol* 2008;27:291–5.
4. Graziani L, Silvestre A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453–60.
5. Martí X, Cairols MA, Vila R, Romera A. Arterial mapping with Duplex ultrasound: diagnostic-therapeutic strategy in patients with critical lower-limb ischemia. *Int Angiol* 2009;28:209–14.
6. Wain RA, Berdejo GL, Delvalle WN, et al. Can duplex scan arterial mapping replace contrast arteriography as the test of choice before infringuinal revascularization? *J Vasc Surg* 1999;29:100–9.
7. Katsamoufis AN, Giannakou AD, Tsetis D, et al. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:155–9.
8. Fontcuberta J, Flores A, Orgaz A, et al. Reliability of preoperative duplex scanning in designing a therapeutic strategy for chronic lower limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2009;23:577–82.
9. Ascher E, Mazzariol F, Hingorani A, et al. The use of duplex ultrasound arterial mapping as an alternative to conventional arteriography for primary and secondary infrapopliteal bypasses. *Am J Surg* 1999;178:162–75.
10. Mazzariol F, Ascher E, Hingorani A, et al. Lower-extremity revascularization without preoperative contrast arteriography in 185 cases: lessons learned with duplex ultrasound arterial mapping. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19: 509–15.
11. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, et al. Role of duplex arteriography as the sole preoperative imaging modality prior to lower extremity revascularization surgery in diabetic and renal patients. *Ann Vasc Surg* 2004;18:433–9.
12. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, et al. Lower extremity revascularization without preoperative contrast



- arteriography: experience with duplex ultrasound arterial mapping in 485 cases. *Ann Vasc Surg* 2002;16:108–14.
13. Koelmay MJ, Legemate DA, De Vos H, et al. Duplex scanning allows selective use of arteriography in the management of patients with severe lower leg arterial disease. *J Vasc Surg* 2001;34:661–7.
  14. Mandolino T, Canciglia A, D'Alfonso M, Carmignani A. Infringuinal revascularization based on duplex ultrasound arterial mapping. *Int Angiol* 2006;25:256–60.
  15. Pemberton M, Nydahl S, Harstone T, et al. Colour-coded duplex imaging can safely replace diagnostic arteriography in patients with lower-limb arterial disease. *Br J Surg* 1996;83:1725–8.
  16. Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, et al. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. *Ann Vasc Surg* 1998;13:1–10.
  17. Sensier Y, Fishwick G, Owen R, et al. A comparison between colour duplex ultrasonography and arteriography for imaging infrapopliteal arterial lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15:44–50.
  18. Ligush J, Reavis SW, Pressier JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb-threatening ischaemia. *J Vasc Surg* 1998;28:482–91.
  19. Avenarius JK, Breek JC, Lampmann LE, et al. The additional value of angiography alters colour-coded duplex on decision making in patients with critical limb ischemia. A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:393–7.

### **3. The role of contrast-enhanced ultrasound arterial mapping in surgical planning for patients with critical limb ischemia**

**Ultrasound in Medicine and Biology. 2015; 41: 1570-1576**

Objectiu: Avaluar el paper de l'ecografia Doppler arterial potenciada amb ecocontrast (CEUS) en la planificació terapèutica quirúrgica en pacients amb isquèmia crítica de membres inferiors (CLI).

Mètode: Des de març de 2007 a desembre de 2012, 565 pacients consecutius amb CLI van ser inicialment avaluats amb ecografia Doppler arterial (US) i tractats segons la decisió terapèutica presa amb aquesta exploració. En 479 pacients, la US bàsica va ser considerada suficient per planejar la terapèutica a practicar (grup A). Això implica que la US era capaç de donar suficient informació per decidir un pla quirúrgic per tractar aquests pacients. En els restants 86 pacients, la US bàsica va ser considerada insuficient per traçar un pla de revascularització, per tant, es va realitzar una CEUS (grup B). En cinc casos, la CEUS va resultar igualment insuficient per planificar cirurgia, ja que no va ser capaç de valorar els vasos de sortida distals. En aquests casos, es va realitzar una arteriografia preoperatòria. Per avaluar la utilitat de la CEUS, es va comparar el resultat de les exploracions ecogràfiques sense i amb ecocontrast, entre elles, i respecte de les troballes intraoperatòries, i dels resultats arteriogràfics quan se'n disposaven. Les dades van ser recollides prospectivament. La comparació entre les exploracions es va

fer establert el grau de concordança entre les exploracions sense i amb ecocontrast en cada pacient, i entre la decisió quirúrgica planificada per CEUS i la finalment adoptada segons les troballes intraoperatòries. Es va establir un seguiment clínic, hemodinàmic (índex turmell-braç) i ecogràfic al mes i als tres mesos per avaluar la permeabilitat dels procediments en cada grup.

Resultats: En el grup B, el grau de concordança entre la US bàsica i la CEUS va ser del 46,5%. La CEUS va canviar el pla quirúrgic en 46 dels 86 pacients del grup B. Entre els 565 pacients totals, el grau de concordança entre la decisió terapèutica basada en l'ecografia i la decisió finalment adoptada segons troballes intraoperatòries va ser del 87,1%, i aquest grau de concordança millorava fins al 95,2% amb la utilització de la CEUS ( $P=0.00001$ ; índex kappa de 0.823). El grau de concordança entre la decisió ecogràfica i les troballes operatòries va ser del 97,5% en el grup A (índex kappa de 0.818) i del 94,2% en el grup B (índex kappa de 0.848). No va haver diferència estadísticament significativa entre ambdós grups ( $P =0.784$ ). De les cinc arteriografies realitzades, només hi va haver concordança amb la CEUS en una. La permeabilitat dels procediments indicats per ecografia al mes i als tres mesos no mostrava diferències estadísticament significatives entre els pacients planificats per US basal i els planificats per CEUS. ( $P=0.418$  i  $P=0.489$ , respectivament).

Conclusions: l'ecografia Doppler arterial és una excel·lent opció per planificar terapèutica quirúrgica en CLI. La CEUS millora la precisió de

l'examen ecogràfic en pacient amb CLI, especialment en casos en què la US basal és no conclouent.



● *Original Contribution*

## ROLE OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND ARTERIAL MAPPING IN SURGICAL PLANNING FOR PATIENTS WITH CRITICAL LIMB ISCHEMIA

XAVIER MARTÍ MESTRE, RAMON VILA COLL, ANTONI ROMERA VILLEGAS, and CARLOS MARTÍNEZ RICO  
Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain

(Received 15 October 2014; revised 6 February 2015; in final form 10 February 2015)

**Abstract**—The goal of the study described here was to evaluate the role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) arterial mapping in surgical planning in cases of critical limb ischemia. From March 2007 to December 2012, 565 consecutive patients with critical limb ischemia of the lower limbs were treated and initially examined with only ultrasound (US) arterial mapping. For 479 of the 565 patients, basic US examination results were deemed sufficient for surgical planning (group A). That is, US examination provided sufficient information to decide a surgical plan to treat those patients. In the remaining 86 patients, basic US examination was insufficient for revascularization planning, and CEUS examination was performed (group B). In 5 cases, CEUS results were also insufficient for surgical planning, as a suitable outflow vessel was not visualized. In these cases, a pre-operative arteriogram was performed. To assess the usefulness of CEUS, we compared results of examinations with and without contrast administration, surgical findings and angiographic findings when available. Data were collected prospectively. Examinations were compared by establishing the degree of agreement between results of paired examinations and degree of agreement between CEUS results and surgical findings. Clinical, hemodynamic (ankle-brachial index) and duplex follow-up was performed at 1 and 3 mo to evaluate cumulative patency of the procedures in each group. Within group B, degree of agreement between basic US and CEUS was 46.5%. CEUS resulted in a change in the surgical plan in 46 of 86 patients. Among all 565 patients, degree of agreement between surgical decision based on basic ultrasound arterial mapping and final decision based on surgical findings was 87.1%, and improved to 95.2% with CEUS ( $p = 0.00001$ ,  $\kappa$  index = 0.823). Degree of agreement between the ultrasound-based decision and surgical findings was 97.5% in group A ( $\kappa$  index = 0.818) and 94.2% in group B ( $\kappa$  = 0.848). There was no significant difference between groups ( $p = 0.784$ ). Within group B, of the five arteriograms performed, results of only one matched well the US mapping findings. Vessel patency at 1 and 3 mo did not significantly differ between patients whose surgical planning was based on basic US and patients whose planning was based on CEUS ( $p = 0.418$  and  $p = 0.489$ , respectively). US arterial mapping is an excellent tool for surgical planning in critical limb ischemia. CEUS arterial mapping improves the accuracy of ultrasound examination in patients with critical limb ischemia, especially in patients with inconclusive non-enhanced exams. (E-mail: [xamame@hotmail.com](mailto:xamame@hotmail.com)) © 2015 World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.

**Key Words:** Duplex, Ultrasound, Contrast enhanced ultrasound, Critical limb ischemia, Surgical planning.

### INTRODUCTION

For patients with critical limb ischemia (CLI), the use of ultrasound (US) mapping as the sole pre-operative examination is increasingly becoming accepted (Cao et al. 2011; Norgren et al. 2007). Most angiographic methods provide only simple morphologic information on lumen reduction and reconstitution sites; duplex ultrasound, however, can reveal much more. Doppler analysis allows the collection of hemodynamic data regarding

blood flow inside these vessels. Furthermore, duplex is an affordable test, has no adverse effects and can be repeated and extended until an adequate diagnosis is obtained. However, duplex has also been criticized as being highly user dependent and time consuming. Another drawback is the difficulty in obtaining reliable results in cases with obese patients, severe arterial calcifications or very low flow in the studied vessels (Cao et al. 2011; Mazzariol et al. 1998). Patients with CLI usually have multilevel disease and low-flow perfusion of the vessels and very frequently exhibit vessel wall calcification caused by diabetes (Cao et al. 2011; Norgren et al. 2007). Hence, arterial US mapping is especially troublesome in CLI. The use of contrast

Address correspondence to: Xavier Martí Mestre, Hospital Universitari de Bellvitge, C/Felip II, 133, Barcelona 08027, Spain.  
E-mail: [xamame@hotmail.com](mailto:xamame@hotmail.com)

enhancement has been proposed to improve performance of duplex exams in these difficult situations.

A contrast ultrasound agent is defined as a substance capable of enhancing the intravascular ultrasound signal in B-mode and color Doppler mode, allowing better visualization of vascular flow. The contrast agent consists of gaseous microbubbles that act as non-linear reflectors of ultrasonic waves. When encountered by ultrasound waves, these microbubbles compress and dilate in all directions of space, readily breaking and releasing harmonic energy that enhances ultrasonic signal. To be suitable for clinical use, a contrast agent must be easy to prepare, non-toxic, effective after intravenous administration, persistently stable, with good hematopulmonary diffusion for clearance, and capable of enhancing ultrasonic signal in specific contrast imaging modes (Rose and Nelson 2004). SonoVue (Bracco International, Amsterdam, Netherlands) is a second-generation contrast agent that meets all of these above; it consists of a gas molecule of sulfur hexafluoride encapsulated in a lipid shell to form the microbubble. When an ultrasound wave encounters a microbubble, it causes it to compress and expand. Bubbles resonate at classic harmonic frequencies, enabling discrimination between bubble, tissue and artifact (Harvey *et al.* 2001; Lindner 2004). Figure 1 is an example of the images provided by contrast-enhanced US (CEUS).

The aim of the present study was to evaluate the role of sulfur hexafluoride as an enhancer in arterial duplex studies of critically ischemic limbs.

## METHODS

We performed an observational, comparative and prospective study in patients diagnosed with CLI according to TransAtlantic Inter-Society Consensus II criteria (Norgren *et al.* 2007). Patients were recruited consecutively from those treated in our institution between March 2007 and December 2012. Patients who only received management with medical treatment or primary amputation because of the extent of lesions were excluded. All patients signed an informed consent to participate in the study; furthermore, those included in the ultrasound contrast enhancement group signed an additional consent for the off-label use of the product. This observational study received the approval of the ethics committee of our institution (Registry No. PR347/14).

All patients were examined using the same US machine (Acuson Antares Premium Edition, Siemens Medical Solutions USA, Malvern, PA, USA). During examination, the patient was placed supine with slight flexion and external rotation of the hip and knee. We evaluated the arteries from the aorta to the popliteal artery below the knee in the cranial-to-caudal direction. Distal

arteries, including the anterior and posterior tibial artery and peroneal artery, were studied in the caudal-to-cranial direction. We used a 7.5-MHz linear array probe (Siemens Acuson Antares VF 10-5 Transducer, Siemens Medical Solutions USA) to study femoropopliteal and distal vessels and a 3.5-MHz curved array probe (Siemens Acuson Antares CH4-1 Transducer, Siemens Medical Solutions USA) to study aorto-iliac vessels. The examination began in B-mode to evaluate vessel wall lesions; this was followed by color Doppler mode to evaluate arterial flow characteristics, and finally, pulsed-Doppler was used to evaluate flow velocity waveform. A lesion was considered significant when the ratio of peak systolic velocity at the stenosis to that before was  $\geq 3$ , which is consistent with a stenosis  $\geq 70\%$  (Mestre *et al.* 2009). A vessel was considered occluded when no color signal was obtained in the vessel lumen in color Doppler mode or when there was no Doppler signal in the lumen of the vessel in pulsed Doppler mode (Mestre *et al.* 2009).

When a scan was insufficient for use in determining the arterial anatomy of the limb to re-vascularize, contrast agent was employed. Criteria for non-diagnostic scans were those in which an experienced sonographer was unable to identify an outflow vessel or a treatable lesion, despite a thorough search. Such scans were basically characterized by severe calcification, poor visualization of vessels or inability to detect flow in runoff vessels. Patients with CLI may have very slow, non-pulsatile flow in below-knee vessels that is not detected with non-enhanced US. We considered that a scan was insufficient when it did not allow us to decide on a surgical plan. This means that the US test did not reveal appropriate vessels for revascularization. This was determined by the sonographer who performed the US.

Contrast agent was prepared by diluting 25 mg of sulfur hexafluoride in 5 mL of 0.9% saline solution (SonoVue, Bracco International). This dilution was injected into a peripheral vein in two pulses of 2.5 mL each. In these examinations, segments of the arterial tree that had not been properly visualized with conventional duplex were specifically focused with specific software to detect contrast agent in the lumen of the vessels in B-mode (Advanced SieClear spatial compounding with Dynamic TEC tissue contrast enhance technology). Vessels were defined as *patent* when contrast agent was visualized in the lumen and as *occluded* when it was not. All US arterial mapping exams were performed by an accredited sonographer (X.M.M.).

If contrast-enhanced mapping ultrasound was insufficient for surgical planning, an arteriogram was used (IGS Descubrimiento 730, General Electric Healthcare, Spanish Division, Barcelona, Spain). CEUS was deemed insufficient when it did not improve the findings of the

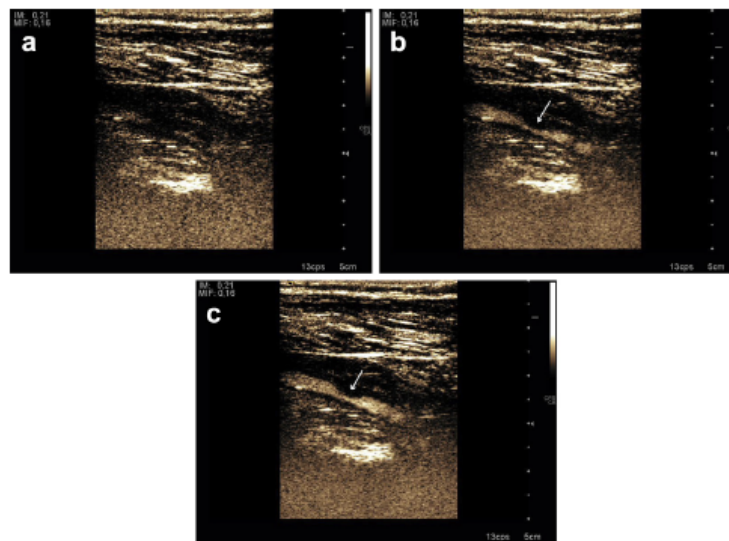


Fig. 1. (a) Above-knee popliteal artery without ultrasound contrast. (b) Above-knee popliteal artery 1 min after injection of ultrasound contrast. Significant stenosis starts to be visible (*arrow*). (c) Same artery 2 min after injection of ultrasound contrast. Significant stenosis is clearly observed (*arrow*).

non-enhanced exam and did not provide sufficient information to plan revascularization; that is, a suitable outflow vessel was not visualized. This was decided by the surgical team. In such cases, significant stenosis was defined when the arteriogram revealed a filling defect  $\geq 70\%$  with respect to contrast lumen repletion before the stenosis. On the basis of the arteriogram results, vessel occlusion was defined when there was no repletion of the vessel lumen.

Ultrasound examinations were considered successful when they enabled the formation of a surgical plan that could be followed without changes and that resulted in immediate surgical success. This success was assessed by completion angiography. Agreement between groups was tested in the following contexts: differences between patients examined by US with or without CEUS; among patients examined with CEUS, surgical planning decisions made before and after CEUS; and differences regarding the surgical technique actually performed among patients evaluated with both US mapping and arteriograms. All patients were followed up 1 and 3 mo after discharge to assess the patency of the procedures. At each visit, we performed a clinical evaluation, determined the ankle-brachial index and conducted a duplex exam.

The  $\chi^2$ -test and Fisher's exact test were used to evaluate non-continuous variables. Student's *t*-test was used to evaluate continuous variables. The  $\kappa$  index was used to evaluate agreement within groups on decisions made. Log-rank tests were used to analyze follow-up data. A *p*-value  $< 0.05$  was considered to indicate statistical

significance. SPSS 20.0 for Windows software (IBM, Armonk, NY, USA) was used for data analysis.

## RESULTS

Figure 2 illustrates the distribution of the study population. CEUS arterial mapping was performed in 86 of the 565 (15.2%) patients included. Patients who underwent US arterial mapping without contrast agent constituted group A. Those who also underwent CEUS mapping formed group B. Table 1 summarizes the demographic characteristics of the study population in terms of age, sex, cardiovascular risk factors, clinical situation, affected arterial segment and mean time taken to perform duplex in each group.

Among the whole series of 565 patients, we determined, on the basis of surgical findings, that there was 95.2% agreement ( $\kappa$  index = 0.823) between the decision made based on US examination and the surgical technique finally performed. If contrast agent had not been used in cases in which the US results were inconclusive and in difficult cases, the degree of agreement would have fallen to 87.1% ( $p = 0.00001$ ). Within group B, comparison of the surgical plan based on non-enhanced US with the plan made after contrast enhancement revealed only 46.5% agreement. The CEUS results led to a change in surgical plan for 46 of 86 patients ( $p = 0.0001$ ). Table 2 compares the distribution of surgical plans made after non-enhanced US with the distribution of surgical plans made after CEUS. Comparison of



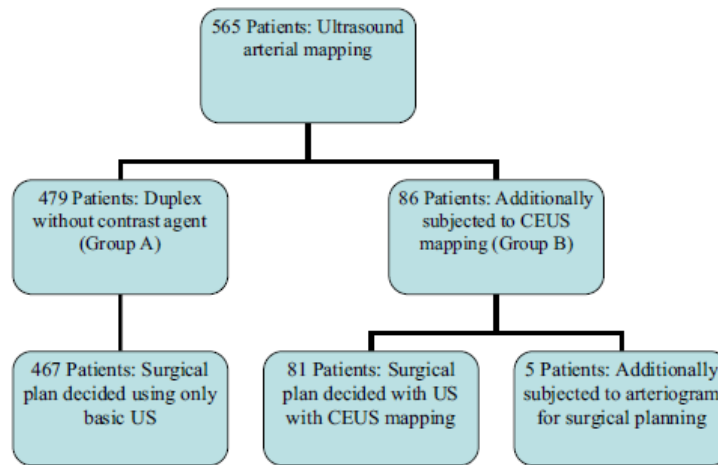


Fig. 2. Distribution of patients in the study.

the surgical plans made on the basis of US with the final surgical technique actually performed revealed 97.5% agreement ( $\kappa$  index = 0.818) in group A and 94.2% agreement ( $\kappa$  index = 0.848) in group B. The between-group difference was not statistically significant ( $p = 0.784$ ), even though by definition group B included the most difficult cases and those with inconclusive exams.

Arteriograms were performed only in the five patients whose CEUS results were inconclusive. Comparison between angiography, CEUS and surgical findings revealed that the angiography results coincided with the CEUS results in only one case and with surgical findings in two cases. In the remaining two cases, angiography

failed to confirm a runoff vessel that had been visualized with CEUS and that was also found at surgery, allowing a distal revascularization.

At 1 mo, patency was 92% in group A and 88% in group B; the difference was not statistically significant ( $p = 0.418$ ). Patency at 3 mo was 84% in group A and 79% in the group B; again, the difference was not statistically significant ( $p = 0.489$ ).

## DISCUSSION

Contrast-enhanced ultrasound evaluation is in wide use (Wilson *et al.* 2009); however, the technique remains

Table 1. Characteristics of study population and comparison between groups A and B

Characteristics	All patients	Group A	Group B	<i>p</i> -value
N	565	479	86	
Gender (male/female)	81.4%/18.6%	82.7%/17.3%	74.4%/25.6%	0.073*
Mean age (y)	70	69.7	71.7	0.217 <sup>†</sup>
Smokers	39.1%	41.1%	27.9%	0.023*
Hypertension	78.4%	76.6%	88.4%	0.015*
Diabetes mellitus	60%	58.9%	66.3%	0.232*
Dyslipidemia	61.6%	61%	65.1%	0.547*
Heart disease	39.8%	38.4%	47.7%	0.120*
Cerebrovascular disease	18.6%	18%	22.1%	0.368*
Chronic obstructive pulmonary disease	20.9%	21.5%	17.4%	0.472*
Renal insufficiency	28.7%	27.6%	34.9%	0.195*
Rest pain	37.5%	38.4%	32.6%	0.334*
Ulcers or gangrene	62.5%	61.6%	67.4%	0.334*
Affected arterial segment				0.000*
Aorto-iliac	32.4%	37.8%	2.3%	
Femoropopliteal	60.7%	55.7%	88.4%	
Distal	6.9%	6.5%	9.3%	
Duration of symptoms (mo)	2.21	2.33	1.54	0.002 <sup>†</sup>
Mean time to perform study (min)	22.4	21.8	25.8	0.310 <sup>†</sup>

\*  $\chi^2$ -test.<sup>†</sup> Student's *t*-test.

Table 2. Surgical decisions based on ultrasound examinations with and without contrast agent in group B

Surgical technique indicated	Non-enhanced US	CEUS
Iliofemoral bypass	2	0
Profundoplasty	3	3
Above-knee femoropopliteal bypass	4	7
Below-knee femoropopliteal bypass	16	19
Femorodistal bypass	18	15
Popliteal-to-distal bypass	0	2
Iliac PTA	0	1
Femoral PTA	8	11
Popliteal PTA	18	20
Distal PTA	2	7
Major amputation	15	1

CEUS = contrast-enhanced ultrasound; PTA = percutaneous transluminal angioplasty.

uncommon in studies of CLI, where it could be of great help to overcome many of the drawbacks of US mapping, such as calcification of distal vessels and low distal flow (Coffi et al. 2004; Mazzariol et al. 1998; Sidhu et al. 2006; Ubbink et al. 2002). Here we investigated the utility of selective use of CEUS in a clinical setting. In our study, contrast agent was used only if the investigator determined that the basic US results were insufficient for planning the revascularization technique. This often occurred in cases of heavily calcified arteries that were inscrutable to ultrasound, in the absence of distal outflow and in evaluations of supposedly occluded segments in non-contrast-enhanced duplex US.

Sulfur hexafluoride is a second-generation ultrasound contrast agent. When reconstituted with normal saline, the product is stable at room temperature and has a high concentration of microbubbles (up to  $5 \times 10^8$  microbubbles/mL) that are of a favorable size (90% are smaller than  $8.0 \mu\text{m}$ , with a mean diameter of  $2.5 \mu\text{m}$ ) and have strong echogenicity over the range of frequencies used in medical ultrasound examination. The microbubbles produced are not trapped in the capillary bed, and the use of sulfur hexafluoride increases microbubble survival by rendering them more resistant to pressure stress produced by the left ventricle. The elimination half-life of sulfur hexafluoride is approximately 6 min (Sidhu et al. 2006). Because of the relatively short time the contrast agent remains active in the circulation, we administered it in two pulses, each with half the dose, to allow for selective examination of different arterial segments. The aim of CEUS was not to repeat the complete duplex exam (Eiberg et al. 2003; Ubbink et al. 2002). Rather, it was assumed that most of the basic US results were correct; contrast agent was used only to check unclear segments (typically two to four areas) that were essential for decision making, for example, to investigate patency of an outflow vessel or identify stenosis or occlusion in a heavily calcified vessel. The

total dose administered never exceeded 5 mL (Coffi et al. 2004; Sidhu et al. 2006).

Our diagnostic criteria for non-enhanced US exams have been published (Martí et al. 2012; Mestre et al. 2009) and are essentially based on the peak systolic velocity ratio. On the basis of receiver operating curve analysis, we have found that in our hands, the best cutoff value for stenosis  $\geq 70\%$  is a PSVR  $\geq 3$ . Other groups have used ratios of 2 and 2.5 to define stenosis  $\geq 50\%$  (Avenarius et al. 2002; Eiberg et al. 2002; Katsamouris et al. 2001; Mazzariol et al. 2000). However, we preferred to use high-velocity criteria because lower limbs have a high-resistance velocity profile, and therefore, a stenosis should be above 70% to be considered hemodynamically significant. Conversely, CEUS diagnostic criteria are essentially morphologic. Contrast agent improves visualization of flow inside the vessel in both B-mode and color Doppler mode, but it causes important artifacts in Doppler waveforms that render them unusable. In our experience, contrast enhancement was most useful for establishing vessel patency in cases of very low flow or heavy calcification.

Few of our patients required arteriograms, which were performed only when both basic US and CEUS results were deemed insufficient for adequate surgical planning. Therefore, the present study is not a comparative study with angiography. Many series have questioned the use of angiography as a gold standard (Katsamouris et al. 2001; Ligush et al. 1998; Pemberton et al. 1996). We believe that the best way to evaluate the appropriateness of a therapeutic decision based on US mapping is to compare it with the final outcome of the technique performed. In the present study, the US results were considered correct and sufficient if the surgical techniques indicated and performed were feasible and sufficient to treat the CLI. Conversely, the decision based on US results was considered wrong if it failed to result in successful revascularization (Martí et al. 2012; Mestre et al. 2009). This is why patients were excluded if they were not re-vascularized. This exclusion might appear to bias our results, because the decision of whether to re-vascularize was in fact based on US; however, we considered that comparison would be impossible in the absence of this chosen gold standard, that is, the lack of surgical results in non-re-vascularized patients. In our series, we performed only five arteriograms and found that these arteriogram results had very poor agreement with CEUS. Only one of the arteriograms coincided with the CEUS findings, but this figure is too small to draw any conclusion.

Our results indicated that groups A and B were basically comparable. The only statistically significant differences were the larger proportions of smokers and hypertensive patients and higher mean duration of CLI

in group A. The groups also differed with respect to the affected vascular segment. Physical examination revealed that the affected arterial segments in group A were predominantly proximal (above the knee), whereas those in group B were predominantly distal (below the knee). This is obviously due to the fact that contrast agent was mainly used to improve visualization of distal and calcified vessels, which are typically those with very low flow. It has been well proven that vessels below the knee are the most difficult to evaluate unaided in ischemic patients (Coffi *et al.* 2004; Mazzariol *et al.* 1998; Sidhu *et al.* 2006; Ubbink *et al.* 2002).

The most important goal of a revascularization is patency. It has been established that early occlusions are usually due to technical problems, including an incorrectly designed surgical plan. To assess whether the procedures planned on the basis of CEUS had a worse or better outcome than those planned on the basis of non-enhanced US, we compared patency rates at 1 and 3 mo of both groups; we detected no statistically significant difference, even though outflow vessel quality could arguably be considered worse in patients who had to be examined with CEUS.

Within group B, CEUS changed the therapeutic decision in 46 patients. The most important change resulting from the use of contrast use was a decrease in the number of indications for major amputations from 15 to 1. This was because CEUS was of great assistance in identifying a patent distal vessel as runoff for a distal bypass. It is possible that in these cases of inconclusive non-enhanced US results, if we had instead proceeded with an angiogram, it may have also identified the patent vessel. However, this is not necessarily the case. We have previously commented on the capacity of angiography to detect patent distal vessels and its role as the gold standard. The present results undeniably illustrate that CEUS allowed us to avoid diagnostic angiography in a majority of our patients with unclear basic US results. The degree of agreement between surgical plans based on non-enhanced US results and the final surgical technique was 87.1%, which increased to 95.2% with the additional use of contrast agent as needed, resulting in a clear statistically significant improvement.

Our present results represent a further advancement in the published experience with the use of US contrast media, namely, sulfur hexafluoride, in the study of patients with CLI. Ubbink *et al.* (2002) reported good agreement between CEUS and arteriograms (71%), but they studied only 14 patients. They documented an increase in the number of vessels visualized (64%), as well as an increase in diagnostic confidence from 56% to 91% after contrast agent administration ( $p < 0.0001$ ). Coffi *et al.* (2004) evaluated distal vessels using a different contrast medium (Levovist) and achieved visualization of 50%

of the vessels that were not visualized in routine duplex studies. In this study, the  $\kappa$  index for comparing CEUS with arteriography was only moderate (0.50), probably because this study also enrolled very few patients. Finally, Eiberg *et al.* (2003) studied 15 patients using Levovist and reported a 70% reduction in the number of inconclusively diagnosed segments. They also reported that contrast agent infusion changed the diagnosis in accordance with the arteriogram in 73% of arterial segments, with improvements in sensitivity, positive predictive value and  $\kappa$  index values.

The strength of our study lies in the large number of patients with CLI who were examined with CEUS, which lends greater relevance to the conclusions. We did not compare the results of CEUS with angiography because we believe that angiography is not the best gold standard. Instead, we referred to clinical outcomes, such as the results of surgical techniques performed in terms of the immediate patency rate. One of the major limitations of the present study is that we compared basic US, which provides diagnostic criteria based on Doppler velocity waveform analysis and is able to quantify the degree of stenosis, with CEUS, which can only evaluate morphologic data and is unable to quantify stenosis. In the light of these differences, the two processes should be considered complementary rather than comparable.

In our experience, CEUS is useful in strengthening the results of non-enhanced examinations, particularly with respect to specific locations where the non-enhanced exam is inconclusive. Of course, there will always be some cases that remain inconclusive even with CEUS and in which one would have to proceed to angiography—either conventional, computed tomography or nuclear magnetic resonance. However, even with these more “aggressive” examinations, we must keep in mind that none of them always reveal the absolute truth and that the diagnostic assessment of a patient must combine clinical judgment with an appropriate balance among different diagnostic approaches.

## CONCLUSIONS

Ultrasound arterial mapping is an excellent tool for surgical planning in patients with CLI and often eliminates the need for arteriograms. The selective use of CEUS can help to overcome the drawbacks of US in the examination of patients with CLI. Here we found that in complex cases, a combination of CEUS and basic US increases agreement between the surgical plan and the final surgical technique performed.

## REFERENCES

- Avenarius JKA, Breek JC, Lampmann LEH, Lohle PNM, Van Berge Henegouwen DP, Hamming JF. The additional value of angiography

- after colour-coded duplex on decision making in patients with critical limb ischaemia: A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:393–397.
- Cao P, Eckstein HH, De Rango P, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Diehm N, Schmidli J, Teraa M, Moll FL, Dick F, Davies AH, Lepantalo M, Apelqvist J. Chapter II: Diagnostic methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(Suppl 2):S13–S32.
- Coffi SB, Ubbink DTh, Zwiers I, van Gurp JAM, Hanson D, Legemate DA. Contrast-enhanced duplex scanning of crural arteries by means of continuous infusion of Levovist. *J Vasc Surg* 2004;39:517–522.
- Eiberg JP, Hansen MA, Jensen F, Gronvall Rasmussen JB, Schroeder TV. Ultrasound contrast-agent improves imaging of lower limb occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:23–28.
- Eiberg JP, Madycki G, Hansen MA, Christiansen S, Gronvall Rasmussen JB, Schroeder TV. Ultrasound imaging of infrainguinal arterial disease has a high inter-observer agreement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:293–299.
- Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, Cosgrove DO. Developments in ultrasound contrast media. *Eur Radiol* 2001;11:675–689.
- Katsamouris A, Giannoukas AD, Tsetis D, Kostas T, Petinarakis I, Gourtsoyannis N. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of the lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:155–159.
- Ligush J, Reavis SW, Pressier JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg* 1998;28:482–491.
- Lindner JR. Microbubbles in medical imaging: Current applications and future directions. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:527–532.
- Martí X, Romera A, Vila R, Cairóls MA. Role of ultrasound arterial mapping in planning therapeutic options for critical ischemia of lower limbs in diabetic patients. *Ann Vasc Surg* 2012;26:1071–1076.
- Mazzariol F, Ascher E, Hingorani A, Gunduz Y, Yorkovich W, Salles-Cunha S. Lower extremity revascularisation without preoperative contrast arteriography in 185 cases: Lessons learned with duplex ultrasound arterial mapping. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:509–515.
- Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, Gade P, Hingorani A. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. *Ann Vasc Surg* 1998;13:1–10.
- Mestre XM, Castellote MA, Coll RV, Villegas AR. Arterial mapping with duplex ultrasound: Diagnostic–therapeutic strategy in patients with critical lower limb ischemia. *Int Angiol* 2009;28:209–214.
- Norgren L, Hiatt W, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, on behalf of the TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1–S70.
- Pemberton M, Nydahl S, Hartshorne T, Naylor AR, Bell PRF, London NJM. Colour-coded duplex imaging can safely replace diagnostic arteriography in patients with lower-limb arterial disease. *Br J Surg* 1996;83:1725–1728.
- Rose SC, Nelson TR. Ultrasonic modalities to assess vascular anatomy and disease. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:25–38.
- Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, Karakagil S, Langholz J, Legemate DA, Martegani A, Llull JB, Pezzoli C, Spinazzi A. Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: A multicentre study. *Br J Radiol* 2006;79:44–51.
- Ubbink DTh, Legemate DA, Llull JB. Color-flow duplex scanning of the leg arteries by use of a new echo-enhancing agent. *J Vasc Surg* 2002;35:392–396.
- Wilson SR, Greenbaum LD, Goldberg BB. Contrast-enhanced ultrasound: What is the evidence and what are the obstacles? *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:55–60.



## **VII. DISCUSSIÓ**

---



## Discussió

Aquest treball de tesi està basat en la compilació de tres articles publicats en revistes indexades i que cursen sobre una mateixa unitat temàtica. Aquesta unitat temàtica és el paper de l'ecografia Doppler arterial com a eina única de presa de decisions quirúrgiques en pacients afectes de isquèmia crítica de membres inferiors.

Existeix abundant literatura sobre la utilització dels ultrasons en l'estudi de les artèries dels membres inferiors. Se'ls hi atorga un rang de fiabilitat equiparable a altres exploracions d'imatge com la tomografia axial computeritzada i la ressonància magnètica nuclear. El patró-or amb el qual sempre es compara l'ecografia Doppler en aquests estudis és l'arteriografia.<sup>[21]</sup>

El que pretenem amb les publicacions que hem dut a terme i que recopillem en aquesta tesi és anar un pas més enllà. Pretenem l'ús de l'ecografia Doppler com a eina única d'estudi i de presa de decisions terapèutiques quirúrgiques en el pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors.

El primer dels estudis que componen aquesta tesi es titula "Arterial mapping with Duplex ultrasound: diagnostic-therapeutic strategy in patients with critical lower-limb ischemia". Analitza el paper de l'ecografia Doppler arterial com a eina única de presa de decisions terapèutiques quirúrgiques en una mostra de pacients afectes de isquèmia crítica de les extremitats inferiors. Es tracta d'un estudi general, sense cap



particularitat poblacional, excepte la pròpia isquèmia crítica dels membres inferiors.

La segona de les publicacions es titula "Role of ultrasound arterial mapping in planning therapeutic options for critical ischemia of the lower limbs in diabetic patients". L'estudi ecogràfic arterial de membres inferiors per a la presa de decisions terapèutiques quirúrgiques queda circumscribit a pacients diabètics. El motiu d'aquest acotament és que aquest pacients suposen un repte a la capacitat d'estudi arterial de l'ecografia per les seves particularitats patològiques. Aquestes són l'elevada calcificació de la paret arterial lesionada, i l'afectació principalment de sectors arterials distals de les extremitats inferiors. Són molt pocs els estudis que fixen exclusivament la seva atenció en aquesta població específica.<sup>[38]</sup> Això confereix a aquesta publicació un especial grau d'originalitat.

El tercer treball exposat es titula "Role of contrast-enhanced ultrasound arterial mapping in surgical planning for patients with critical limb ischemia". Aquest estudi suposa un pas més en l'avaluació dels ultrasons com eina de decisió terapèutica quirúrgica en els pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors. L'estudi incorpora l'ús d'ecocontrast en els estudis ultrasonogràfics com a potenciador de la senyal ecogràfica. L'ús d'ecocontrast permet major precisió en els estudis ecogràfics més difícils i imprecisos. S'aconsegueixen un major número d'ecografies útils per a la presa de decisions terapèutiques quirúrgiques

en isquèmia crítica de membres inferiors. La necessitat d'exploracions angiogràfiques adjuvants de confirmació davalla de forma dràstica.

La base dels tres estudis es troba en la suposició de que els estudis arterials amb ecografia Doppler són tan fiables com els estudis arteriogràfics per planificar terapèutiques quirúrgiques en isquèmia crítica dels membres inferiors. Aquesta proposta es sustenta en les característiques de l'estudi ecogràfic. Aquestes característiques són, en primer lloc, la capacitat d'un acurat estudi morfològic, tant de la paret com de la llum del vas, modificada per les lesions estenòtiques i oclusives pròpies de la malaltia. En segon lloc, i de forma preferent, l'ecografia Doppler permet un estudi hemodinàmic del flux dels vasos. Aquest estudi del flux és el que caracteritza l'exploració ecogràfica Doppler. L'estudi del flux permet, amb molta més exactitud que l'estudi morfològic, el verdader dimensionament de les lesions que es detecten.<sup>[26,27,34,36,41,42,49, 51-55]</sup>

La utilització de l'ecografia Doppler presenta nombroses dificultats. El sector aortoiliàc és especialment difícil de visualitzar quan s'interposa gas intestinal o en pacients amb obesitat truncular.<sup>[29,37,52,56,57]</sup> Així mateix, la presència d'edema pot ocasionar dificultat de visualització de l'arbre arterial dels membres inferiors sobretot a nivell infragenicular<sup>[25,37]</sup> La presència de col·laterals hipertròfiques pot crear confusió en quant a la permeabilitat de determinats sectors arterials principals com ara l'artèria poplítica o els vasos distals.<sup>[22,29,34,58]</sup> La presència de lesions tròfiques

sobre la pell en la qual hem de dipositar el transductor per realitzar l'exploració dificulta l'estudi de les artèries subjacents.<sup>[27,32,34,36,37,40,41,55,59,60]</sup> La dificultat de diferenciar una estenosi d'una oclusió també és palesa en els estudis ecogràfics.<sup>[25,28,31,51,52]</sup>

Existeixen tres dificultats especialment destacables quan realitzem una exploració ecogràfica arterial dels membres inferiors. Aquests tres punts són la calcificació de les artèries a estudiar, l'afectació de diversos segments arterials de forma concomitant, i l'afectació de les artèries distals dels membres inferiors.

La calcificació de les artèries dels membres inferiors és habitual en la malaltia arteriosclerosa. La diabetis mellitus, la insuficiència renal crònica, l'ús de determinats medicaments i l'edat avançada la potencien. La presència de calci en la paret arterial impedeix la penetració dels ultrasons a la llum vascular i l'adequat estudi del flux dels vasos. Són nombrosos els estudis que fan esment d'aquesta dificultat com a impediment per a la utilització dels ultrasons en l'estudi arterial dels membres inferiors.<sup>[3,22,25,29,33,34,36,37,51,52,55-64]</sup> D'altra banda són escassos els estudis que es pronuncien favorablement a l'inconvenient de la calcificació arterial.<sup>[28]</sup> Els estudis que componen aquest treball de tesi, i sobretot el segon, que estudia l'aplicació dels ultrasons en la planificació terapèutica de pacients diabètics, no troben major dificultat en l'estudi de les artèries calcificades respecte de les no calcificades. La segona publicació, referida a pacients diabètics, paradigma dels pacients que presenten calcificacions arterials, no mostra empitjorament de la

planificació quirúrgica basada en l'ecografia en aquests malalts. La tercera publicació, referida a l'ús d'ecocontrast per potenciar les senyals ecogràfiques, ens mostra aquest ecocontrast com a solució per a aquells casos en què la calcificació, o altres inconvenients, no permeten una adequada valoració del flux arterial.

L'arteriosclerosi és una malaltia que afecta a totes les artèries de l'economia i, per definició, de forma multisegmentària.<sup>[2]</sup> Aquesta afectació de diversos segments de les artèries és especialment notòria en les artèries dels membres inferiors afectes de isquèmia crítica.<sup>[3]</sup>

L'hemodinàmica de les lesions multisegmentàries provoca una gran davallada del flux en els territoris distals. El flux davallat dificulta molt l'avaluació del territori vascular distal a les lesions. La manca d'apreciació de la permeabilitat dels llits arterials distals és relativament freqüent i fàcil en aquest context. Existeix exageració de les lesions reals amb increment de falsos positius per a estenosis significatives i oclusions. Aquest error es produeix amb l'ús de qualsevol tècnica diagnòstica, inclús amb el patró-or angiogràfic. Les publicacions sobre l'ús de l'ecografia en la planificació terapèutica en isquèmia crítica dels membres inferiors parlen sobre l'efecte de l'afectació multisegmentària en la precisió dels ultrasons per al seu propòsit diagnòstic. Existeix divisió sobre la influència de la patologia multisegmentària en la fiabilitat dels ultrasons. Existeixen estudis que expliquen aquesta influència.<sup>[32,57,63,64]</sup> Altres defensen les qualitats de l'exploració ultrasonogràfica malgrat la multisegmentarietat.<sup>[28,44,61]</sup> Els tres estudis que es presenten en aquest

treball de tesi específicament defensen l'ecografia Doppler respecte de la influència de l'afectació de diversos segments arterials del territori de membres inferiors. No troben cap diferència ni especial dificultat per l'afectació multisegmentària. De fet, creiem que la exploració ultrasònica, basada principalment en l'estudi Doppler del flux, pot ajudar a valorar millor que les exploracions purament morfològiques, inclosa l'angiografia, aquests flux extremadament baixos, que es presenten en l'afectació multisegmentària de la isquèmia crítica de membres inferiors. El càlcul de relacions entre la velocitat sistòlica màxima del flux en les lesions estenòtiques, respecte de la velocitat sistòlica màxima del flux prèvia a aquestes estenosis, com a paràmetre principal que defineix la significació d'una lesió, ajuda, tanmateix, a seguir donant una avaluació acurada del grau d'aquestes estenosis, malgrat els baixos flux.

El baix flux que arriba a les artèries distals dels membres inferiors fa que el sector distal sigui el més difícil d'avaluar en la isquèmia crítica de les extremitats inferiors. Són nombroses les publicacions que així ho refereixen<sup>[3,22,33,36,38,52,61,63-65]</sup> Existeixen altres treballs en els quals específicament es fa esment a l'absència d'una dificultat major que en el territoris proximals a l'hora de valorar les artèries del sector distal.<sup>[30-32,34,45,66,67]</sup> Les tres publicacions que conformen aquesta tesi doctoral es trobarien entre aquestes darreres. Les tres publicacions mostren la capacitat de l'ecografia Doppler a l'hora d'estudiar i avaluar els territoris arterials distals, malgrat la pobresa de flux en aquests territoris, típica dels pacients amb isquèmia crítica dels membres inferiors. La segona

publicació seria paradigmàtica en aquest sentit, car estudia pacients diabètics, que típicament presenten afectació de territoris distals. Malgrat això, no es detecta aquesta dificultat en els resultats de l'estudi. En quant a la tercera publicació, soluciona la problemàtica de l'estudi distal mitjançant la utilització de l'ecocontrast. Aquesta substància suposa un punt més a favor de la ecografia, de cara a vèncer la barrera dels estudis d'artèries distals, en isquèmia crítica de membres inferiors.

Hem de fer una darrera reflexió de cara a la dificultat d'utilització dels ultrasons per a l'estudi de la isquèmia dels membres inferiors. La ecografia Doppler és una exploració amb una gran dependència de l'explorador que la realitza.<sup>[21,34]</sup> Hem de defensar, però, l'exploració afegint que tota prova diagnòstica presenta aquest inconvenient amb major o menor mesura, i això inclou el patró-or angiogràfic.

La població objecte d'estudi en els tres treballs exposats en aquesta tesi són els pacients afectes de isquèmia crítica dels membres inferiors segons el document de consens TASC II.<sup>[3]</sup> La definició de la isquèmia crítica de les extremitats inferiors porta inclosa la necessitat de revascularització de l'extremitat afecta. La no-revascularització d'aquesta extremitat porta implícita la pèrdua de la mateixa. Alguns casos de isquèmia crítica, però, no es revascularitzen. Hi ha dues raons per a aquesta actuació. La primera raó implicaria a pacients que pel seu estat general, o per l'escassa possibilitat de revascularització quirúrgica, o per una combinació de tots dos factors, presenten un risc quirúrgic tan

elevat que, malgrat la isquèmia crítica, es decideix dur a terme un tractament conservador sobre l'extremitat, en base a terapèutica farmacològica i mesures locorregionals. La segona raó per a no procedir a la revascularització d'una extremitat afectada de isquèmia crítica és la impossibilitat, amb totes les exploracions de què es disposa actualment, de planificar una cirurgia de revascularització de cap mena sobre el membre afectat, restant, només, la possibilitat d'amputar l'extremitat. Queden exclosos dels tres estudis aquí presentats aquells pacients afectats de isquèmia crítica de membres inferiors en els quals, per una de les dues raons abans explicades, no es va dur a terme cirurgia de revascularització. Els tres treballs pretenen valorar l'ecografia Doppler com a instrument de planificació terapèutica quirúrgica de membres inferiors. Aquesta funció està fora de lloc en pacients que no es consideren per revascularització.

Les tres publicacions que conformen aquesta tesi són estudis observacionals i comparatius. La comparació s'estableix entre la decisió terapèutica quirúrgica adoptada segons la informació que ens aporta l'estudi ecogràfic, i la decisió terapèutica quirúrgica finalment adoptada segons les troballes operatòries. La concordança entre les dues decisions és correcta si la decisió presa amb l'exploració ultrasonogràfica és executable quirúrgicament, i és suficient per millorar la isquèmia crítica de l'extremitat compromesa. Pensem que aquest model per comparar la nostra exploració ecogràfica és el més fiable i real que pugui ser utilitzat.

L'arteriografia ha suposat durant anys l'exploració més profitosa per estudiar i planificar intervencions quirúrgiques sobre les extremitats afectes de isquèmia crítica. És una exploració amplament utilitzada i difosa, de fàcil lectura i interpretació en la nostra especialitat. El creixement de la cirurgia endovascular, a la qual l'exploració arteriogràfica està vinculada totalment, ha suposat un reforçament, si cap, d'aquesta tècnica diagnòstica i de planificació terapèutica. L'arteriografia no és una exploració tan infalible i eficient com es creu. Els possibles riscos sistèmics i locorregionals de l'exploració s'han comentat més amunt.<sup>[3,7,8,28,44-46]</sup> Els estudis angiogràfics suposen únicament l'adquisició de imatges de la llum del vas estudiat. L'estat de la paret vascular només s'extrapola a partir d'aquestes imatges mitjançant signes indirectes. La patologia multisegmentària i la valoració dels vasos distals suposen una limitació en aquests estudis. La distinció entre estenosis significatives i oclusions també es troba entre les dificultats de l'exploració, apareixent un excés de falsos positius per a oclusions per aquest motiu. Les lesions excèntriques de la paret arterial poden passar desapercibudes, inclús si es té la prudència de realitzar estudis angiogràfics multiplanars, augmentant els falsos negatius del test. La longitud de les oclusions sol veure's falsament incrementada, donat el mecanisme de reompliment dels vasos per part del contrast iodat.<sup>[27,29,31,333,40,41,47,52,60,61]</sup> Malgrat tot l'esmentat, l'estudi angiogràfic segueix sent el patró-or per a l'avaluació i decisió terapèutica en isquèmia crítica de membres inferiors. En cas de què l'estudi ecogràfic no



sigui capaç de facilitar una resposta terapèutica quirúrgica a l'extremitat afectada, és necessari dur a terme un estudi angiogràfic que confirmi o desmenteixi les troballes ecogràfiques. Els motius per dur a terme l'angiografia de confirmació són dos. En primer lloc, hem d'assumir que l'ecografia Doppler és una exploració que està sotmesa a falles i deficiències. Les troballes dels ultrasons, si no permeten una planificació terapèutica de revascularització del membre afecte, s'han de posar en entredit. S'ha de tenir en compte que la manca d'aquesta decisió terapèutica pot portar implícita la necessitat d'indicar una amputació major de l'extremitat. Això ens porta al segon punt, que és la necessitat de què l'exploració principal per a aquesta entitat corrobore la manca de troballes terapèutiques dels ultrasons, abans d'indicar una amputació major del membre afecte, per motius inclús legals. La quantitat d'arteriografies emprades en els nostres estudis publicats dona informació sobre l'efectivitat de l'estudi ultrasònic de cara a la valoració de les lesions existents i de planificar la seva resolució quirúrgica. La primera publicació que compon aquesta tesi expressa la necessitat de confirmar les troballes i decisions terapèutiques quirúrgiques realitzades amb l'ecografia mitjançant angiografia en un terç dels casos (33,8%). Ara bé, el grau de concordança entre l'exploració angiogràfica i l'ecogràfica va ser del 84,1%. Només 7 casos dels 44 en què es va considerar necessària l'arteriografia van diferir les dues exploracions. La segona publicació de la tesi presenta una davallada espectacular de les angiografies requerides. Només un 9% (22) dels pacients de la sèrie van

requerir l'exploració radiològica confirmatòria. Com en el primer treball publicat, el grau de concordança entre ecografia i angiografia en els pacients amb les dues exploracions fou del 86,3% (19 dels 22 pacients presentaven similitud entre les dues proves). Esmentar que, en aquesta segona publicació, dedicada específicament a pacients diabètics, hauria d'existir més dificultat exploratòria, i no és així. Cal atribuir aquesta milloria en l'exploració ecogràfica a l'experiència acumulada per l'equip de diagnòstic al llarg dels anys en què es desenvolupen els estudis. La tercera publicació de la tesi utilitza l'angiografia per confirmar les troballes ecogràfiques gairebé de forma anecdòtica. La utilització en aquest estudi de l'econtrast en els casos en que l'ecografia Doppler basal no va ser definitòria va fer que sols es requerís una angiografia en 5 casos de la sèrie (menys d'un 1% de la sèrie global, i un 5,8% dels pacients que van requerir ecocontrast adjuvant per perfeccionar l'estudi). La literatura consultada mostra un percentatge semblant d'estudis arteriogràfics per corroborar els estudis ecogràfics dubtosos en alguns treballs publicats.<sup>[32,34,36,40,59]</sup> Altres treballs presenten una major necessitat d'estudis angiogràfics per avalar el resultat ecogràfic.<sup>[35,52]</sup> Finalment, altres mostren una menor necessitat d'arteriografies per completar els estudis.<sup>[58]</sup>

El paràmetre que permet quantificar el grau d'estenosi en l'ecografia Doppler és la relació, o ràtio, entre la velocitat sistòlica màxima en el punt de mesura, respecte de la velocitat sistòlica màxima en el punt

previ al que es mesura. La relació elevada tradueix estenosi. El valor exacte a partir del qual una estenosi es comença a considerar significativa s'ha d'avaluar per cada equip de treball segons els seus propis paràmetres i troballes utilitzant corbes receptor operador.<sup>[49]</sup> Els nostres paràmetres van ser validats d'aquesta forma quan es va dur a terme la validació interna de l'exploració ultrasònica.<sup>[43]</sup> L'estenosi crítica és la que provoca una davallada del flux que compromet la perfusió dels teixits dels qual depèn l'artèria lesionada. Els nostres treballs consideren estenosi crítica aquella que compromet el 70% o més de la llum de l'artèria lesionada.<sup>[10,19]</sup> Segons els nostres paràmetres, l'estenosi igual o superior al 70% de la llum arterial correspon a una relació de velocitats sistòliques màximes entre l'estenosi i prèvia a l'estenosi superior o igual a 3. Una relació de velocitats sistòliques màximes entre 2 i 3 tradueix, segons els nostres valors, una estenosi superior al 50%.<sup>[43]</sup> La literatura és unànime respecte a la utilització de la relació de 2 entre velocitats sistòliques màximes per qualificar una lesió com a superior al 50%. La majoria d'estudis consultats es conformen en evidenciar estenosis iguals o superiors al 50% respecte dels estudis arteriogràfics model. Aquests estudis no atorguen la vàlua que els treballs que conformen la present tesi donen a l'estenosi crítica. Altres originals diferencien entre una estenosi del 50% o més, amb una relació de velocitats sistòliques màximes de 2, i una estenosi del 70% o més, amb una relació de velocitats sistòliques màximes de 3 o més. Aquests estudis són treballs amb orientació clínica i terapèutica, cosa que explica aquesta

diferenciació d'estenosis.<sup>[34,36,40,41,55,59,68]</sup> Els estudis que difereixen dels paràmetres esmentats són pocs. Legemate en 1991 xifra una estenosi superior al 50% si la relació entre velocitats sistòliques màximes és de 2,5 o més.<sup>[56]</sup> Coffi en 2005 xifra una estenosi superior 50% en una relació de velocitats sistòliques màximes de 1,5 o més, i una estenosi del 70% en una relació de 3,5 o més.<sup>[54]</sup> Khan en 2011 estableix que una estenosi del 50% o més es defineix per una relació de velocitats sistòliques màximes de 1,5 o més, i una estenosi del 70% o més, per una relació de 2,0 o més.<sup>[69]</sup> Sultan en 2013 replanteja el sistema de gradació de les lesions estudiades establint una estenosi del 70% o més amb una relació de velocitats sistòliques màximes de 4,0 o més, i una estenosi del 90% o més, amb una relació de 7,0 o més.<sup>[42]</sup> La tercera publicació que compon aquest treball de tesi va més enllà respecte de la sola utilització de paràmetres hemodinàmics per l'avaluació de les lesions arterials. Aquest treball utilitza els paràmetres hemodinàmics descrits per a les ecografies Doppler basals. Els estudis ecogràfics d'aquest treball que no presenten consistència diagnòstica i de decisió terapèutica quirúrgica són potenciats mitjançant ecocontrast per una millor avaluació de les lesions. Les exploracions ecogràfiques deficitàries ho són sobretot per una mala avaluació de la presència de flux o no en un determinat segment arterial. L'aplicació de l'ecocontrast permet diferenciar amb major exactitud l'existència d'estenosi o d'oclusió dels segments arterials en conflicte. Aquí, però, no s'apliquen paràmetres hemodinàmics, sinó que el criteri d'avaluació és purament morfològic, en quant a la

senyalització de pas o no de l'ecocontrast pels segments interessats. Esdevé una paradoxa, per la qual la informació morfològica aporta, finalment, el darrer criteri d'avaluació de la gravetat de les lesions, respecte al criteri hemodinàmic defensat.<sup>[70]</sup>

La permeabilitat d'un procediment quirúrgic de revascularització de membres inferiors es pot veure compromesa de forma precoç, de forma intermèdia i de forma tardana. El compromís precoç inclou els trenta primers dies. L'oclusió intermèdia va del primer mes al primer any. L'oclusió tardana és la que es produeix després del primer any. Les oclusions precoces s'expliquen per una mala tècnica quirúrgica, un estat que afavoreixi les trombosis arterials conegut o no, o per una mala planificació quirúrgica. Les oclusions intermèdies es justifiquen pel fenomen de hiperplàsia intimal. Les oclusions tardanes tenen el seu origen en la progressió de la malaltia basal que causa la lesió primària. Les oclusions precoces per mala planificació terapèutica quirúrgica depenen en gran part de la prova que hagi servit per planificar aquesta intervenció quirúrgica.<sup>[56,71]</sup> El primer i tercer estudis que componen aquesta tesi inclouen un seguiment al mes i als tres mesos dels procediments quirúrgics realitzats i planificats segons ecografia Doppler arterial de membres inferiors, basat en el raonament explicat. La permeabilitat al mes i als tres mesos experimenta una davallada, però no més que la que expressa la literatura al respecte en la primera de les publicacions.<sup>[34,52,61]</sup> La tercera publicació mostra una davallada de la

permeabilitat al mes i als tres mesos major en el grup on es va requerir ecocontrast per millorar l'estudi ecogràfic i la decisió terapèutica quirúrgica definitiva, però sense significació estadística respecte de la mateixa davallada en el grup de pacients decidits amb ecografia Doppler basal sense ecocontrast.



## **VIII. CONCLUSIONS**

---





## Conclusions

1. L'ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors permet una adequada presa de decisions terapèutiques quirúrgiques, en els pacients afectes de isquèmia crítica, inclosos els pacients diabètics, com a únic test d'estudi.
2. L'ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors permet una adequada presa de decisions terapèutiques quirúrgiques, en els pacients afectes de isquèmia crítica, inclosos els pacients diabètics, respecte a l'arteriografia.
3. La utilització de substàncies d'ecocontrast permet augmentar la fiabilitat de l'ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors en els casos en què aquesta tècnica no presenta prou fiabilitat operatòria.
4. L'ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors potenciada amb ecocontrast permet una adequada presa de decisions terapèutiques quirúrgiques, com a test únic d'estudi, en els pacients afectes de isquèmia crítica, en què l'ecografia Doppler arterial basal no és suficientment precisa.
5. L'ecografia Doppler de les artèries dels membres inferiors potenciada amb ecocontrast permet disminuir la utilització de l'arteriografia, com mètode de planificació terapèutica quirúrgica en la isquèmia crítica.



## **IX. BIBLIOGRAFIA**

---



## **Bibliografía**

1. Gutiérrez J. Diccionario Ilustrado de Angiología y Cirugía Vascular. 2000, Barcelona: Edika Med.
2. Lozano Sánchez F. Arteriopatías Orgánicas. Cuadernos de Patología Vascular. Vol. II. 2005, Madrid: Arán Ediciones.
3. Norgren L, Hiatt W. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007; 33 (Supplement I).
4. Porto J. Cirugía Endovascular del Sector Femoropoplíteo y Distal. Angiología. 2003; 55 (Suplement I).
5. Blanes JI, Cairols MA, Marrugat J. Prevalence of Peripheral Artery Disease and its Associated Risk Factors in Spain: the ESTIME Study. Int Angiol. 2009; 28(1):20-25.
6. Kempczinsky R. Management of Chronic Ischaemia of the Lower Extremities. Fifth ed. Robert B Rutherford. Vascular Surgery. Vol. I. 2000, Philadelphia: Saunders Company.
7. Neiman HL, Weiss JP. Fundamentals of Angiography. Fourth ed. Haimovici's Vascular Surgery. Principles and Techniques. Vol. I. 1996, Massachussets: Blackwell Science.
8. Martín Paradero V, Díaz Torrens J, Barbod Abad A. Angiografía. Tratado de las Enfermedades Vasculares. Vol. I. 2006, Barcelona: Viguera Editores.
9. Myers K, Clough A. Making Sense of Vascular Ultrasound. A Hands-on Guide. 2004, London: Arnold Publishers.

10. Vila Coll R. Hemodinámica Arterial. Tratado de las Enfermedades Vasculares. Vol. I. 2006, Barcelona: Viguera Editores.
11. Lozano Sánchez, F. Introducción a la Patología Arterial. Cuadernos de Patología Vascular. Vol. II. 2005, Madrid: Arán Ediciones.
12. Merino Mairal OA, Miralles Hernández M. Guía de Diagnóstico Vascular Mediante Ultrasonidos. Principios Físicos e Instrumentación. 2015, Barcelona: Signo Impresió Gràfica SA.
13. Sumner DS. Hemodynamic and Rheology of Vascular Disease: Applications to Diagnosis and Treatment. Fourth ed. Haimovici's Vascular Surgery. Principles and Techniques. Vol. I. 1996, Massachussets: Blackwell Science.
14. Sumner DS. Essential Hemodynamic Principles. Fifth ed. Robert B Rutherford. Vascular Surgery. Vol. I. 2000, Philadelphia: Saunders Company.
15. Rose SC & Nelson TR. Ultrasonic modalities to assess vascular anatomy and disease. J Vasc Interv Radiol. 2004; 15: 25-38.
16. Satomura S. Study on the diagnostic application of ultrasonics. Med J Osaka Univ. 1959; 11: 4747-4757.
17. Strandness DE & Summer D. Hemodynamics for surgeons. 1975, New York: Grune & Stratton.
18. Baker J. The Vascular Laboratory. Fifth ed. Robert B Rutherford. Vascular Surgery. Vol I. 2000, Philadelphia: Saunders Company.
19. Arribas Díaz A. Principios e Instrumentación. Tratado de las Enfermedades Vasculares. Vol. I. 2006, Barcelona: Viguera Editores.

20. Zaetta JM. Visualización Vascul ar Preoperatoria. Joseph L Mills. Tratamiento de la Isquemia Crónica de las Extremidades Inferiores. 2002, Barcelona: Edika Med.
21. Collins R, Cranny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez J, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. Health Technology Assessment. 2007; Vol 11: No 20.
22. Jager KA, Philips DJ, Martín RL, Hanson C, Roederer GO, Langlois YE, Ricketts HJ, Strandness DE. Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions. Ultrasound Med Biol. 1985; 11: 515-521.
23. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, Vanderburghe N, Strandness DE. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study. Circulation. 1987; 76: 1074-1080.
24. Moneta, GL, Yeager RA, Antonovic R *et al.* Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping. J Vasc Surg. 1992; 15: 275-284.
25. Koelemay MJW, Den Hartog D, Prins MH, Kromhout JG, Legemate DA, Jacobs MJHM. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. Br J Surg. 1996; 83: 404-409.
26. Sensier Y, Hartshorne T, Thrush A, Nydahl S, Bolia A, London NJM. A prospective comparison of lower limb color-coded duplex scanning with arteriography. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1996; 11: 170-175.



27. Pemberton M, Nydahl S, Hartshorne T, Naylor AR, Bell PRF, London NJM. Color-coded duplex imaging can safely replace diagnostic arteriography in patients with lower-limb arterial disease. *Br J Surg.* 1996; 83: 1725-1728.
28. Pemberton M, London NJM. Color flow duplex imaging of occlusive arterial disease of the lower limb. *Br J Surg.* 1997; 84: 912-919.
29. Ligush J, Reavis SW, Pressier JS, Hansen KJ. Duplex ultrasound scanning defines operative strategies for patients with limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg.* 1998; 28: 482-491.
30. Karacagil S, Löfberg AM, Granbo A, Lörelus LE, Bergqvist D. Value of duplex scanning in evaluation of crural and foot arteries in limbs with severe lower limb ischemia – a prospective comparison with angiography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996; 12: 300-303.
31. Sensier Y, Fishwick G, Owen R, Pemberton M, Bell PRF, London NJM. A comparison between color duplex ultrasonography and arteriography for imaging infrapopliteal arterial lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 15: 44-50.
32. Ascher, E, Mazzariol F, Hingorani A, Salles-Cunha S, Gade P. The use of duplex ultrasound arterial mapping as an alternative to conventional arteriography for primary and secondary infrapopliteal bypasses. *Am J Surg.* 1999; 178: 162-165.
33. Wain RA, Berdejo GL, Delvalle WN, Lyon RT, Sanchez LA, Suggs WS, Ohki T, Lipsitz E, Veith FJ. Can duplex scan arterial mapping replace

- contrast arteriography as the test of choice before infrainguinal revascularization? *J Vasc Surg.* 1999; 29: 100-109.
34. Mazzariol, F, Ascher E, Hingorani A, Gunduz Y, Yorkovich W, Salles-Cunha S. Lower-extremity revascularisation without preoperative contrast arteriography in 185 cases: lessons learned with duplex ultrasound arterial mapping. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 19: 509-515.
35. Koelemay MJ, Legemate DA, De Vos H, Van Gurp AJ, Balm R, Reekers JA, Jacobs MJHM. Duplex scanning allows selective use of arteriography in the management of patients with severe lower leg arterial disease. *J Vasc Surg.* 2001; 34: 661-667.
36. Hingorani AP, Ascher E, Marks N, Puggioni A, Shiferson A, Tran V, Jacob T. Limitations of and lessons learned from clinical experience of 1020 duplex arteriography. *Vascular.* 2008; 16 (3): 147-153.
37. Eiberg JP, Gronvall Rasmussen JB, Hansen MA, Schroeder TV. Duplex ultrasound scanning of peripheral arterial disease of the lower limb. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010; 40:507-512.
38. Ubbink DT, Legemate DA, Llull JB. Color-flow duplex scanning of the leg arteries by use of a new echo-enhancing agent. *J Vasc Surg.* 2002; 35: 392-396.
39. Eiberg JP, Hansen MA, Jensen F, Gronvall Rasmusen JB, Schroeder TV. Ultrasound contrast-agent improves imaging of lower limb occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003; 25: 23-28.

40. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Yorkovich W, Schutzer R, Hou A, Jacob T, Nahata S, Kallakuri S. Role of duplex arteriography as the sole preoperative imaging modality prior to lower extremity revascularization surgery in diabetic and renal patients. *Ann Vasc Surg.* 2004; 18: 433-439.
41. Mandolino T, Canciglia A, D'Alfonso M, Carmignani A. Infrainguinal revascularization based on duplex arterial mapping. *Int Ang.* 2006; 25: 256-260.
42. Sultan S, Tawfick W, Hynes N. Ten-year technical and clinical outcomes in TransAtlantic Inter-Society Consensus II infrainguinal C/D lesions using duplex ultrasound arterial mapping as the sole imaging modality for critical lower limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2013; 57: 1038-1045.
43. Cairols MA, Martí X, Vila R, Ballón-Carazas H. Utilidad y limitaciones de la cartografía Doppler en el manejo del paciente isquémico. *Angiología.* 2003; 55 (Supl 1): S112-S124.
44. Aly S, Jenkins MP, Zaidi FH, Coleridge Smith PD, Bishop CC. Duplex scanning and effect of multisegmental arterial disease on its accuracy in lower limb arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998; 16: 345-349.
45. Proia RR, Walsh DB, Nelson PR, Connors JP, Powell RJ, Zwolak RM, Fillinger MF, Cronenwett JL. Early results of infragenicular revascularization based solely on duplex arteriography. *J Vasc Surg.* 2001; 33: 1165-1170.
46. Eiberg JP, Madycki G, Hansen MA, Christiansen S, Gronvall Rasmussen JB, Schroeder TV. Ultrasound imaging of infrainguinal arterial disease

- has a high interobserver agreement. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002; 24: 293-299.
47. Martín Pedrosa JM, González Fajardo JA, Del Río Solà, ML, Cenizo Revuelta N, Del Blanco Alonso I, Gutiérrez Alonso VM, Carrera S, Vaquero Puerta C. ¿Es la arteriografía preoperatoria un método tan infalible como se cree? Angiología. 2005; 57(5):381-388.
48. Curs de Bones Pràctiques Clínicas [consultat 12/08/2014]. Disponible en <http://www.scacve.org/index.php>.
49. March García JR, Fontcuberta García J, De Benito Fernández L, Martí Mestre X, Vila Coll R. Guía básica para el estudio no invasivo de la isquemia crónica de miembros inferiores. Angiología. 2009; 61 (Supl 1): S75-S92.
50. Fontcuberta J. Eco-Doppler Vascular. 2010, Madrid: J Fontcuberta, editor.
51. Seifert H & Jäger K. Diagnostic value of duplex scanning in peripheral vascular disease. Vascular Medicine Review. 1990; 1: 21-33.
52. Mazzariol F, Ascher E, Salles-Cunha SX, Gade P, Hingorani A. Values and limitations of duplex ultrasonography as the sole imaging method of preoperative evaluation for popliteal and infrapopliteal bypasses. Ann Vas Surg. 1998; 13:1-10.
53. De Benito Fernández L. Exploración arterial de los miembros inferiores. Angiología. 2004; 56 (3): 287-293.

54. Coffi SB, Ubbink DTh, Legemate DA. Noninvasive techniques to detect subcritical iliac artery stenoses. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29: 305-307.
55. Canciglia A, Mandolino T. Infrainguinal endovascular procedures based upon the results of duplex scanning. *Int Angiol.* 2008; 27: 291-295.
56. Legemate DA, Teeuwen C, Hoenweld H, Eikelboom BC. Value of Duplex scanning compared with angiography and pressure measurement in the assessment of aortoiliac arterial lesions. *Br J Surg* 1991; 78: 1003-1008.
57. Cao P et al. Chapter II: Diagnostic Methods. Management of Critical Limb Ischemia and Diabetic Foot. Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 42 (SII).
58. Luján S, Criado E, Puras E, Izquierdo LM. Duplex scanning or arteriography for preoperative planning of lower limb revascularisation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 24: 31-36.
59. Ascher E, Hingorani A, Markevich N, Costa T, Kallakuri S, Khanimoy Y. Lower extremity revascularization without preoperative contrast arteriography: experience with duplex ultrasound arterial mapping in 485 cases. *Ann Vasc Surg.* 2002; 16: 108-114.
60. Avenarius JKA, Breek JC, Lampmann LEH, Lohle PNM, Van Berge Henegouwen DP, Hamming JF. The additional value of angiography after color-coded duplex on decision making in patients with critical limb ischemia. A prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002; 23: 393-397.

61. Katsamouris A, Giannoukas AD, Tsetis D, Kostas T, Petinarakis I, Gourtsoyannis N. Can ultrasound replace arteriography in the management of chronic arterial occlusive disease of the lower limb? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 21: 155-159.
62. Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, De Giglio R. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33: 453-460.
63. Coffi SB, Ubbink DTh, Zwiers I, van Gurp JAM, Hanson D, Legemate DA. Contrast-enhanced duplex scanning of crural arteries by means of continuous infusion of Levovist. *J Vasc Surg.* 2004; 39: 517-522.
64. Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, Karakagil S, Langholz J, Legemate DA, Martegani A, Lllull JB, Pezzoli C, Spinazzi A. Diagnostic efficacy of SonoVue<sup>®</sup>, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study. *Br J Radiol.* 2006; 79: 44-51.
65. Foncuberta J, Flores A, Orgaz A, Doblaz M, Gil J, Leal I, Rodríguez R, Benito JM, Bermúdez MD. Fiabilidad del eco-Doppler preoperatorio en el diseño de una estrategia terapéutica para la isquemia crónica del miembro inferior. *Ann Vasc Surg.* 2009; 23: 577-582.
66. Grassbaugh JA, Nelson PR, Rzucidlo EM, Schermerhorn ML, Fillingier MF, Powell RJ, Zwolak RM, Cronenwett JL, Walsh DB. Blinded comparison of preoperative duplex ultrasound scanning and contrast arteriography for

- planning revascularization at the level of the tibia. *J Vasc Surg.* 2003; 37: 1186-1190.
67. Hofmann WJ, Walter J, Ugurluoglu A, Czerny M, Forstner R, Magomestchnigg H. Preoperative high-frequency duplex scanning of potential pedal target vessels. *J Vasc Surg.* 2004; 39: 169-175.
68. Hingorani A, Ascher E, Markevich N, Kallakuri S, Schutzer R, Yorkovich W, Jacob T. A comparison of magnetic resonance angiography, contrast arteriography, and duplex arteriography for patients undergoing lower extremity revascularization. *Ann Vaac Surg.* 2004; 18: 294-301.
69. Khan SZ, Khan MA, Bradley B, Dayal R, McKinsey JF, Morrissey NJ. Utility of duplex ultrasound in detecting and grading de novo femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg.* 2011; 54: 1067-1073.
70. Luján Huertas S. Eco-Doppler arterial de miembros inferiores: la paradoja de la información cuantitativa y cualitativa. *Angiología.* 2005; 57: 77-85.
71. Cairols MA. Factores que condicionan la permeabilidad de una derivación femoropoplítea. Reintervenciones en el sector femoropoplíteo y distal. 2000, Barcelona: Uriach & Cia SA.





