



**Universidad de Valladolid**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO DE BIOMARCADORES Y  
MODELOS PREDICTIVOS DE  
COMPLICACIONES DESPUÉS DE LA  
REPARACIÓN ENDOLUMINAL DEL  
ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL**

Presentada por LAURA SAIZ VILLORIA para optar al grado de  
Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. D. Carlos Vaquero Puerta

Dra. M<sup>a</sup> Lourdes del Río Solá

## **AGRADECIMIENTOS**

Con las siguientes palabras quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su colaboración han hecho posible la realización de esta Tesis Doctoral. Especialmente a los directores de este trabajo, el Profesor Dr. D. Carlos Vaquero Puerta y sobre todo la Dra. M<sup>a</sup> Lourdes del Río Solá por haberme iniciado y motivado a continuar en el campo de la investigación, por su confianza y apoyo constante a lo largo de este proyecto y por su dedicación de tiempo y esfuerzo personal.

A todos mis compañeros del Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, pero también de aquellos hospitales en los que he tenido la oportunidad de trabajar y formarme, de todos ellos he aprendido enormemente y guardo un gran recuerdo.

A mi familia, por darme la oportunidad de estudiar y dedicarme a lo que siempre he querido, por su apoyo incondicional y su cariño. Gracias por ser ejemplo y guía.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

<b>AAA</b>	Aneurisma de aorta abdominal
<b>Apo</b>	Apolipoproteína
<b>ARA-II</b>	Antagonista de los receptores de la angiotensina II
<b>AUC</b>	<i>Area under the curve</i> / Área bajo la curva
<b>CTA</b>	<i>Computed tomography angiography</i> / Angiotomografía computarizada
<b>DS</b>	Desviación standard
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
<b>ENA-78</b>	Epithelial neutrophil activating peptide 78
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ESVS</b>	European Society of Vascular Surgery
<b>ET</b>	Endotelina
<b>EVAR</b>	Endovascular aneurysm repair
<b>FDA</b>	Food and drug administration
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>GCSF</b>	Granulocyte colony stimulating factor
<b>GRO</b>	Growth related oncogene
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IC-EEII</b>	Isquemia crónica de las extremidades inferiores
<b>IECA</b>	Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

<b>IFN</b>	Interferon
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>MCP</b>	Monocyte chemoattractant protein
<b>MCSF</b>	Macrophage colony stimulating factor
<b>MMP</b>	Metaloproteinasa
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>pg</b>	Picogramo
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PTFE</b>	Politetrafluoroetileno
<b>RANTES</b>	Regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>ROS</b>	Reactive oxygen species
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>SAPF</b>	Solución de estreptavidina-ficoeritrina
<b>SEACV</b>	Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular
<b>suPAR</b>	Soluble urokinase plasminogen activator receptor
<b>SVS</b>	Society of Vascular Surgery
<b>TIMP</b>	Tissue inhibitor of metaloproteinases
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral $\alpha$

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Resumen de las metaloproteinasas (MMPs) implicadas en la patogénesis del aneurisma de aorta abdominal (AAA) .....	32
<b>Tabla 2:</b> Intensidad media de la señal de citocinas en tejido de AAA vs tejido control (aorta sana) .....	36
<b>Tabla 3:</b> Resumen de los resultados de mortalidad y tasa de intervenciones secundarias de los estudios randomizados EVAR-1, DREAM, OVER y ACE .....	49
<b>Tabla 4:</b> Factores de riesgo cardiovascular y principales comorbilidades .....	80
<b>Tabla 5:</b> Tipo de endoprótesis implantada .....	80
<b>Tabla 6:</b> Complicaciones postoperatorias .....	81
<b>Tabla 7:</b> Número de pacientes con y sin endofuga a los 6 y a los 12 meses .....	82
<b>Tabla 8:</b> Clasificación de los diferentes tipos de endofuga a lo largo del seguimiento .....	82
<b>Tabla 9:</b> Diferencia de diámetro del AAA en los pacientes con y sin endofuga a los 6 meses de la intervención .....	82
<b>Tabla 10:</b> Diferencia de diámetro del AAA en los pacientes con y sin endofuga a los 12 meses de la intervención .....	83
<b>Tabla 11:</b> Clasificación de las variables relacionadas con la aparición de endofuga .....	85
<b>Tabla 12:</b> Niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ (pg/ml) .....	86
<b>Tabla 13:</b> Niveles plasmáticos de IL-2 (pg/ml) .....	87
<b>Tabla 14:</b> Niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml) .....	88
<b>Tabla 15:</b> Niveles plasmáticos de IL-8 (pg/ml) .....	89
<b>Tabla 16:</b> Niveles plasmáticos de MCP-1 (ng/ml) .....	90
<b>Tabla 17:</b> Niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ (pg/ml) .....	91

<b>Tabla 18:</b> Niveles plasmáticos de PCR (mg/ml) .....	92
<b>Tabla 19:</b> Niveles plasmáticos de apo A-I (mg/dl) .....	93
<b>Tabla 20:</b> Niveles plasmáticos de apo B (mg/dl) .....	94
<b>Tabla 21:</b> Niveles plasmáticos de homocisteína ( $\mu\text{mol/l}$ ) .....	95
<b>Tabla 22:</b> Niveles plasmáticos de dímero D (ng/ml) .....	96
<b>Tabla 23:</b> Niveles plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl) .....	97
<b>Tabla 24:</b> Valor del AUC de los biomarcadores estadísticamente significativos .....	98



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estructura de la pared aórtica con tinción de hematoxilina-eosina .....	28
<b>Figura 2:</b> Fisiopatología del AAA .....	39
<b>Figura 3:</b> Sustitución del segmento aneurismático de aorta infrarrenal por un injerto recto (A) y bifurcado (B) .....	47
<b>Figura 4:</b> Procedimiento de implantación de la endoprótesis .....	48
<b>Figura 5:</b> Condiciones de la anatomía aórtica e ilíaca para la implantación de endoprótesis en aorta infrarrenal .....	52
<b>Figura 6:</b> Tipos de endofuga .....	55
<b>Figura 7:</b> Algoritmo para el seguimiento de pacientes sometidos a EVAR, basado en las recomendaciones de la <i>European Society for Vascular Surgery (ESVS)</i> y la <i>Society for Vascular Surgery (SVS)</i> .....	58
<b>Figura 8:</b> Representación gráfica del método utilizado para la detección multiplex de mediadores inmunológicos .....	75
<b>Figura 9:</b> Programa donde se recogieron en la tabla los valores de cada citocina y en los gráficos las regiones en que se distribuyeron las esferas, así como la intensidad luminosa que emitió la muestra .....	75
<b>Figura 10:</b> Diámetro medio de los AAA con y sin endofuga .....	83
<b>Figura 11:</b> Niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ (pg/ml) .....	86
<b>Figura 12:</b> Niveles plasmáticos de IL-2 (pg/ml) .....	87
<b>Figura 13:</b> Niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml) .....	88
<b>Figura 14:</b> Niveles plasmáticos de IL-8 (pg/ml) .....	89
<b>Figura 15:</b> Niveles plasmáticos de MCP-1 (ng/ml) .....	90
<b>Figura 16:</b> Niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$ (pg/ml) .....	91
<b>Figura 17:</b> Niveles plasmáticos de PCR (mg/ml) .....	92

<b>Figura 18:</b> Niveles plasmáticos de apo A-I (mg/dl) .....	93
<b>Figura 19:</b> Niveles plasmáticos de apo B (mg/dl) .....	94
<b>Figura 20:</b> Niveles plasmáticos de homocisteína (μmol/l) .....	95
<b>Figura 21:</b> Niveles plasmáticos de dímero D (ng/ml) .....	96
<b>Figura 22:</b> Niveles plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl) .....	97
<b>Figura 23:</b> Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 7 días .....	99
<b>Figura 24:</b> Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 6 meses .....	100
<b>Figura 25:</b> Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 12 meses .....	100
<b>Figura 26:</b> Curva ROC para los valores de Dímero D en la detección de endofuga a 12 meses .....	100
<b>Figura 27:</b> Curva ROC para los valores de Fibrinógeno en la detección de pacientes sin endofuga a 12 meses .....	101



## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>15</b>
<b>I- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>20</b>
1. ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL (AAA) .....	22
1.1 AAA: DEFINICIÓN .....	22
1.2 AAA: TIPOS .....	22
1.3 AAA: EPIDEMIOLOGÍA .....	22
1.4 AAA: FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA .....	23
1.4.1 AAA DEGENERATIVOS .....	23
1.4.2 OTROS TIPOS DE AAA .....	25
2. PARED AÓRTICA .....	26
2.1 TÚNICA ÍNTIMA .....	26
2.2 TÚNICA MEDIA .....	26
2.3 ADVENTICIA .....	28
3. AAA: FISIOPATOLOGÍA .....	29
3.1 PROTEÓLISIS DE LA PARED AÓRTICA .....	29
3.2 PROCESO INFLAMATORIO .....	32
3.3 CAMBIOS EN EL PARÉNQUIMA CELULAR .....	40
3.4 HEMODINÁMICA Y AAA .....	41

4. AAA: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO .....	42
4.1 DIAGNÓSTICO .....	42
4.2 CRIBADO .....	43
4.3 SEGUIMIENTO .....	44
5. AAA: TRATAMIENTO .....	44
5.1 TRATAMIENTO MÉDICO .....	44
5.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	46
5.2.1 REPARACIÓN ABIERTA .....	46
5.2.2 REPARACIÓN ENDOLUMINAL DEL AAA (EVAR) .....	47
A) GENERALIDADES .....	47
B) REPARACIÓN ABIERTA vs REPARACIÓN ENDOLUMINAL .....	48
C) DISPOSITIVOS Y TÉCNICA .....	50
D) COMPLICACIONES .....	52
E) SEGUIMIENTO .....	56
<b>II- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
1. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	65
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	66
<b>III- MATERIALES Y MÉTODO .....</b>	<b>68</b>
1. GENERALIDADES DEL ESTUDIO .....	70

2. PACIENTES .....	71
3. VARIABLES CLÍNICAS .....	72
4. VARIABLES SEROLÓGICAS .....	73
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	76
<b>IV- RESULTADOS .....</b>	<b>78</b>
1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA .....	80
2. FACTORES PRONÓSTICOS DEL DESARROLLO DE ENDOFUGAS .....	84
3. CAMBIOS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BIOMARCADORES ANTES Y DESPUÉS DE EVAR Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE ENDOFUGAS .....	85
3.1 INTERLEUCINA 1 $\beta$ .....	86
3.2 INTERLEUCINA 2 .....	87
3.3 INTERLEUCINA 6 .....	88
3.4 INTERLEUCINA 8 .....	89
3.5 PROTEÍNA QUIMIOATRAYENTE DE MONOCITOS TIPO 1 .....	90
3.6 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ .....	91
3.7 PROTEÍNA C REACTIVA .....	92
3.8 APOLIPOPROTEÍNA A-I .....	93
3.9 APOLIPOPROTEÍNA B .....	94
3.10 HOMOCISTEÍNA .....	95
3.11 DÍMERO D .....	96
3.12 FIBRINÓGENO .....	97

4. VALORACIÓN DEL POTENCIAL DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOFUGA .....	98
<b>V- DISCUSIÓN .....</b>	<b>103</b>
1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	105
2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	106
3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS .....	111
<b>VI- CONCLUSIONES .....</b>	<b>114</b>
<b>VII- BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>119</b>
<b>VIII- ANEXOS .....</b>	<b>161</b>

## RESUMEN

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología multifactorial con una prevalencia cercana al 5% en los mayores de 60 años, los principales factores con los que se asocia son el sexo masculino, el tabaquismo y la edad avanzada. La proteólisis de los componentes estructurales de la pared aórtica, el infiltrado inflamatorio y la alteración de las fuerzas biomecánicas de la misma son las principales alteraciones fisiopatológicas que tienen lugar.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es prevenir la rotura del AAA, la cual se asocia a tasas de mortalidad del 70-80%. En los últimos años está ganando relevancia la reparación endovascular (EVAR) frente a la reparación abierta, esto es debido a que presenta menores tasas de morbimortalidad perioperatoria lo cual resulta especialmente interesante en pacientes con alto riesgo quirúrgico. La endofuga es la persistencia de flujo sanguíneo dentro del saco aneurismático y por fuera de la endoprótesis, llega a estar presente hasta en el 25% de los pacientes sometidos a EVAR y es la principal causa de reingreso y reintervención. La mayor parte de las endofugas presentan un comportamiento benigno y no precisan ser reparadas, pero aquellas asociadas a crecimiento del saco aneurismático o sellado o solapamiento insuficientes es necesario repararlas ante el riesgo de rotura del AAA.

Los pacientes intervenidos mediante EVAR deben ser seguidos de manera indefinida con el objetivo de identificar posibles complicaciones que precisen de tratamiento quirúrgico. La prueba de imagen más fiable para la detección de complicaciones es la angiotomografía computarizada o *computed tomography angiography* (CTA). La ecografía Doppler realizada por personal experimentado ofrece resultados muy satisfactorios, aunque sin alcanzar la fiabilidad del CTA cuya sensibilidad y especificidad están próximas al 100%.

Nuestro objetivo es definir un modelo predictivo de complicaciones tras EVAR a corto y medio plazo mediante el análisis de diversas citocinas implicadas en la fisiopatología del AAA.

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se analizaron 50 pacientes intervenidos de AAA asintomático mediante endoprótesis bifurcada en el Servicio de Angiología y Cirugía Vasculardel Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre junio de 2015 y junio de 2016.

Se recogieron las características demográficas, comorbilidades y el tamaño máximo del saco aneurismático en el preoperatorio, así como la presencia o no de endofugas a los 6 y 12 meses en los correspondientes CTA de control. Se determinaron los valores analíticos de interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , proteína C reactiva (PCR), apolipoproteínas A-I (apo A-I) y B (apo B), homocisteína, dímero D y fibrinógeno en el preoperatorio, a los 7 días, a los 6 y a los 12 meses de la intervención.

Se realizó un análisis estadístico en el que se estudió la evolución de los diferentes biomarcadores tras EVAR, así como su relación con la aparición de endofugas, también se determinó la capacidad de las concentraciones postoperatorias de los marcadores que resultaron estadísticamente significativos para identificar a aquellos individuos con endofuga. Se efectuó un análisis de regresión logística para evaluar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de endofugas.

La totalidad de los pacientes estudiados eran varones, con una edad media de 72,2 años y las principales comorbilidades fueron hipertensión arterial (HTA), dislipemia y tabaquismo. Se observó una tasa de endofugas del 24% a los 6 meses y del 17,39% a los 12 meses. El crecimiento medio fue de 4,18 y 5,06 mm en los AAA con endofuga a los 6 y 12 meses respectivamente, mientras que en los pacientes sin endofuga el diámetro disminuyó en 1,44 y 5,71 mm a los 6 y 12 meses respectivamente. La edad avanzada y la cardiopatía isquémica se asociaron de manera significativa a la aparición de endofugas (OR de 1,64 y 2,15 respectivamente), mientras que el tabaquismo activo actuó de factor protector (OR de 0,001). Se estableció una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de endofugas y niveles plasmáticos elevados a los 12 meses de IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 y dímero D y una correlación también estadísticamente significativa entre una correcta exclusión del AAA y niveles plasmáticos elevados de apo B y fibrinógeno a los 12 meses de la intervención.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos concluir que la medición plasmática al año de IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1, dímero D apo-B, y fibrinógeno constituye una herramienta útil en la predicción de una incorrecta exclusión endovascular del AAA.







# I- INTRODUCCIÓN



# **1. ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL (AAA)**

## **1.1 AAA: DEFINICIÓN**

Se define aneurisma como la dilatación focal de una arteria que excede en un 50% el diámetro normal. Los aneurismas se desarrollan en múltiples localizaciones por todo el árbol arterial y como resultado de diversas patologías, la mayoría de ellos se localizan en la aorta abdominal y más concretamente en el sector infrarrenal. Puesto que el calibre medio de la aorta a este nivel es de en torno a 20 mm, consideraremos como AAA aquellas dilataciones del diámetro que superen los 30 mm <sup>(1,2)</sup>.

## **1.2 AAA: TIPOS**

Atendiendo a su histología distinguimos entre aneurismas verdaderos y falsos. Los verdaderos afectan a las tres capas arteriales (íntima, media y adventicia) y se forman por el debilitamiento progresivo de los elementos estructurales de la pared y el crecimiento radial y longitudinal. Por el contrario, los aneurismas falsos o pseudoaneurismas son dilataciones que no constan de las 3 capas arteriales y, en esencia, representan una rotura aórtica contenida<sup>(3,4)</sup>.

Según su morfología se clasifican en fusiformes, si afectan a toda la circunferencia del vaso o saculares si sólo está afectada una parte de esta circunferencia<sup>(1)</sup>.

## **1.3 AAA: EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia anual es difícil de calcular, estudios de cribado llevados a cabo en Estados Unidos y en Reino Unido han estimado una incidencia anual media en varones mayores de 50 años de entre 3,5 y 6,5 por 1000 personas/año<sup>(5,6)</sup>.

En un metaanálisis de 56 estudios epidemiológicos se observó una prevalencia de 4,8% en la población general (6% en hombres y 1,6% en mujeres)<sup>(7)</sup>. La prevalencia en mujeres se

está incrementando lentamente probablemente debido al aumento de mujeres fumadoras en las últimas décadas<sup>(8)</sup>. En nuestro país existen estudios de prevalencia realizados en distintas áreas geográficas. La prevalencia en varones mayores de 65 años oscila entre 2,3 y 4,7%<sup>(9-11)</sup>.

## 1.4 AAA: FACTORES DE RIESGO Y ETIOLOGÍA

### 1.4.1 AAA DEGENERATIVOS

A menudo nos referimos a estos aneurismas como aneurismas ateroscleróticos sugiriendo de este modo que es la aterosclerosis la causa de la degeneración aneurismática<sup>(12)</sup>. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre enfermedad coronaria y arteriopatía periférica con AAA, sin embargo existen pocas evidencias de que la degeneración aneurismática sea consecuencia directa de la aterosclerosis y más bien parecen procesos independientes<sup>(8,13)</sup>. El hecho de que la diabetes, la cual está estrechamente relacionada con la enfermedad aterosclerótica, actúe como factor protector de padecer un AAA apoya esta hipótesis<sup>(14-16)</sup>. Además, existen localizaciones en las que a menudo encontramos lesiones secundarias a aterosclerosis y que raramente presentan degeneración aneurismática, como por ejemplo la arteria ilíaca externa y la arteria femoral superficial. Por ello, sería más correcto emplear el término aneurisma degenerativo y no aterosclerótico.

Los principales factores de riesgo con los que se relaciona la aparición y desarrollo de un AAA son: la edad avanzada, el sexo masculino y el tabaquismo<sup>(1,2,17-19)</sup>. La incidencia de AAA se incrementa con la edad, el riesgo de tener un AAA aumenta un 40% cada 5 años a partir de los 65 años<sup>(20)</sup>. Las razones por las que los AAA son mucho más frecuentes en hombres que en mujeres están poco claras, es probable que se deba a factores hormonales, susceptibilidad genética y mayor hábito tabáquico<sup>(21)</sup>.

El tabaquismo es el principal factor predictivo de AAA tanto en hombres como en mujeres, con una *odds ratio* que oscila entre 3,0 y 7,6<sup>(16,22)</sup>. Dentro de la población fumadora observamos diferencias significativas según el hábito que se tenga, por ejemplo, aquellos que llevan más de 35 años fumando tienen un riesgo 8 veces mayor que aquellos que llevan menos de 10 años; los fumadores de más de un paquete diario tienen el triple de riesgo que los que consumen menos de medio paquete al día, también se ha observado que el riesgo de padecer un AAA disminuye a más años de abstinencia<sup>(23)</sup>. A pesar de los numerosos estudios que

establecen una fuerte asociación entre fumar y AAA, aún no se conoce bien el mecanismo por el cual sucede<sup>(24-26)</sup>. Se cree que se lleva a cabo por la alteración que el tabaco produce en la respuesta inflamatoria, en la función de las células musculares lisas y el aumento en la destrucción de la matriz extracelular de la pared arterial<sup>(8)</sup>.

Otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (HTA), especialmente la presión arterial diastólica elevada<sup>(25)</sup>, o la dislipemia también aumentan el riesgo de formación de AAA, aunque con menor potencia que la edad, el sexo o el tabaquismo<sup>(19,27)</sup>. Algunos estudios indican que la HTA puede ser un factor de riesgo más importante para la rotura que para la formación del aneurisma<sup>(26,28)</sup>. Se ha observado que existe una asociación positiva entre AAA y los niveles elevados en plasma de colesterol y AAA<sup>(23,27)</sup>. Iribarren *et al*<sup>(19)</sup> identificaron que concentraciones séricas elevadas de colesterol (>240 mg/dl) se asociaban a AAA con una *odds ratio* de 2,82 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,13-3,72). El estudio Tromso<sup>(24)</sup> sobre factores de riesgo asociados a AAA revela una relación significativa entre niveles bajos de *high density lipoprotein* (HDL) y presencia de AAA<sup>(29)</sup>, de tal manera que los individuos con cifras de HDL mayores de 1,79 mmol/l tienen un riesgo de tener un AAA un 70% menor que los individuos con HDL por debajo de 1,20 mmol/l.

La incidencia de enfermedad coronaria y de enfermedad arterial periférica, ambas reflejo de la presencia de arterioesclerosis, es muy alta en pacientes con AAA y de hecho con frecuencia coexisten ambas patologías. Los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con AAA<sup>(22)</sup>. El riesgo de presentar un evento cardiovascular en pacientes con AAA es un 52% superior frente a aquellos pacientes sin patología aneurismática<sup>(16)</sup>.

En el trabajo publicado por Kent *et al*<sup>(23)</sup> en el que se analizan los factores de riesgo de AAA, se indica que los principales factores con asociación negativa a padecer AAA son las diabetes (ya mencionado anteriormente), el ejercicio al menos una vez a la semana y el consumo regular de frutas, verduras y nueces al menos tres veces por semana. La diabetes mellitus se asocia a una baja prevalencia de AAA y, si existe, a un crecimiento más lento del mismo. El mecanismo que subyace a esta relación negativa es desconocido, pero podría estar relacionado, entre otros, con un aumento de la síntesis de la matriz extracelular debido a la presencia de productos de glicosilación en los pacientes diabéticos. Además, la diabetes suprime la plasmina, un activador de las metaloproteinasas y aumentaría la resistencia a la proteólisis del colágeno<sup>(30)</sup>.

El ritmo de crecimiento de un AAA es de unos 2-3 mm al año<sup>(2,26)</sup>, uno de los factores más determinantes es el propio tamaño del aneurisma, a mayor diámetro crece más

rápidamente y por lo tanto mayor riesgo de rotura<sup>(31)</sup>. Bhak *et al*<sup>(32)</sup> estudiaron los factores asociados al crecimiento de AAA, observaron que el tabaquismo se asociaba a un incremento adicional de 0,5 mm/año (IC del 95%: 0,2-0,8), por cada 10 mmHg que aumentaba la presión arterial diastólica se incrementaba la tasa de expansión aneurismática en 0,2 mm/año (IC del 95%: 0,1-0,4) y la diabetes mellitus implicaba una disminución de 1,1 mm/año (IC del 95%: 0,7-1,6).

Aproximadamente entre el 12 y el 19% de los pacientes con AAA tienen parientes de primer grado con AAA, por ello se ha postulado que estos individuos podrían albergar una deficiencia hereditaria que altera la integridad estructural de la matriz extracelular vascular<sup>(33)</sup>. Sin embargo, los pacientes con errores conocidos de la síntesis de la matriz (síndrome de Marfan o síndrome de Ehlers-Danlos) presentan unos patrones clínicos diferentes a los observados en las familias con AAA, como son la afectación de aorta ascendente, mayor riesgo de rotura y aparición a edades más tempranas. Parece bastante probable que el desarrollo de los AAA depende de la combinación de distintos factores genéticos predisponentes y de determinados factores ambientales. El conocimiento de estos factores genéticos nos permitiría identificar a aquellos individuos con mayor riesgo de desarrollar un AAA<sup>(34-36)</sup>.

#### 1.4.2 OTROS TIPOS DE AAA

Además de los aneurismas degenerativos, existen otros tipos mucho menos frecuentes que son los aneurismas micóticos o infecciosos y los inflamatorios.

Aproximadamente el 1% de los aneurismas están asociados a un proceso infeccioso de la pared arterial y se denominan aneurismas micóticos<sup>(37,38)</sup>. Existen dos mecanismos principales por los que se originan este tipo de aneurismas: por un lado, la siembra directa de un microorganismo a nivel de la pared aórtica o en una placa ateromatosa, y por otro lado, la siembra hematogena de un microorganismo en un aneurisma ya existente<sup>(39)</sup>. La destrucción de la pared arterial ocurre por la acción enzimática del microorganismo patógeno o por la acción de las proteasas como consecuencia de la infiltración de neutrófilos. En la actualidad, los gérmenes más frecuentes son la *Salmonella* y las especies *Staphylococcus* y *Streptococcus*<sup>(40)</sup>.

Los aneurismas inflamatorios representan el 3-10% del total de AAA, en ellos existe un engrosamiento de la pared acompañado de una marcada fibrosis perianeurismática y

retroperitoneal así como densas adherencias a estructuras adyacentes<sup>(41)</sup>. En su formación parece que influyen factores genéticos y ambientales y su etiología no está clara<sup>(42)</sup>.

## **2. PARED AÓRTICA**

La función primordial de la aorta y de todas las arterias musculares consiste en servir como un conducto eficaz y duradero para el flujo directo de la sangre. Debido a ello, estos vasos deben conservar una luz no trombógena libre de obstrucciones y mantener su integridad estructural durante una vida de tensiones hemodinámicas cíclicas. La pérdida de integridad estructural es la causa fundamental de la formación y posterior rotura de los aneurismas. A diferencia de las lesiones ateroscleróticas oclusivas, el desarrollo de un aneurisma arterial implica una serie de cambios en las tres capas de su pared<sup>(3,43)</sup>. Estas tres capas son: la túnica íntima, la túnica media y la adventicia (Figura 1).

### **2.1 TÚNICA ÍNTIMA**

Es la capa más interna de las arterias y la que se ve más afectada por la aterosclerosis, está formada por una monocapa de células endoteliales, una fina capa de tejido muscular liso y tejido conectivo y delimitada por la lámina elástica interna<sup>(44)</sup>. En condiciones normales, el endotelio vascular funciona como una superficie antitrombótica y contribuye a la regulación del tono vascular y del diámetro de la luz arterial mediante la secreción de vasoconstrictores (por ejemplo angiotensina II) y vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria (como prostaciclina y factor relajador derivado del endotelio)<sup>(3,43)</sup>.

### **2.2 TÚNICA MEDIA**

Es la capa que soporta la mayor parte de las tensiones de la presión arterial pulsátil. Está constituida fundamentalmente por células musculares lisas y elementos de la matriz extracelular (elastina, colágeno tipo I y III, proteoglicanos y glucosaminoglicanos) y separada de la adventicia por la lámina elástica externa. Al microscopio se observa una serie de capas concéntricas de fibras elásticas organizadas en láminas gruesas, que se alternan con capas de músculo liso vascular, esta organización confiere al vaso el grado de elasticidad circunferencial

necesario para resistir la deformación permanente que provocan las fuerzas hemodinámicas normales<sup>(3,43,45)</sup>.

- Elastina

La elastina es una proteína de la matriz extracelular y el componente más estable de la misma, es muy distensible y proporciona soporte radial y longitudinal, permitiendo a la aorta responder al flujo directo al tiempo que mantiene unas dimensiones arteriales normales<sup>(46)</sup>. Dentro de la pared aórtica, la elastina está organizada en placas circunferenciales o láminas, que responden a la fuerza pulsátil procedente del corazón. Cada unidad laminar está formada por dos haces de elastina y de músculo liso vascular. Sin embargo, la disposición de la elastina no es uniforme a lo largo de la aorta, ya que a nivel torácico hay entre 35 y 56 unidades laminares frente a las 28 unidades que hay en la aorta abdominal. Por lo tanto, la aorta abdominal es más propensa a la degradación de la elastina por aumento relativo de la presión soportada por cada unidad laminar<sup>(47)</sup>. La concentración de elastina disminuye con la edad lo cual confiere al vaso una mayor rigidez<sup>(46)</sup>.

- Colágeno

El colágeno representa aproximadamente el 20% de las proteínas totales de la aorta normal, el tipo I es el más frecuente seguido del tipo III y tipo V y al igual que sucede con la elastina, el contenido de colágeno disminuye progresivamente de proximal a distal<sup>(45)</sup>. Se organiza en fascículos fibrilares y es capaz de soportar una mayor presión que la elastina pero es menos distensible, se encarga de mantener la resistencia de la pared aórtica a la rotura<sup>(46)</sup>. El contenido de colágeno en la pared aórtica aumenta con la edad a expensas de las células musculares lisas<sup>(48)</sup>.

El experimento realizado por Dobrin *et al*<sup>(49)</sup> en el que infundía elastasa y colagenasa en segmentos de arteria ilíaca obtenida de cadáveres humanos reveló que en las muestras tratadas con elastasa se producía una dilatación del vaso sin rotura, mientras que las tratadas con colagenasa ocurría la rotura del vaso pero sin apenas dilatación. Ante estos hallazgos concluyó que la elastina proporciona viscoelasticidad a la pared arterial y el colágeno resistencia a la tensión y es fundamental para mantener la integridad de la pared vascular.

- Células musculares lisas

Las células musculares lisas vasculares son cruciales en la fisiología de la pared arterial normal ya que son las responsables de producir los componentes de la matriz extracelular, entre ellos la elastina y el colágeno, fundamentales para el proceso de remodelación de la pared. Estas células participan activamente en los procesos metabólicos que contribuyen al tono de la pared<sup>(3,43)</sup>.

## 2.3 ADVENTICIA

Es la capa más externa, está compuesta por una red de fibras de colágeno intersticial, fibroblastos, fibras nerviosas y los *vasa vasorum*<sup>(44)</sup>. La perfusión de la pared aórtica sucede a través de la propia luz del vaso y de los *vasa vasorum* adventiciales, cuya densidad disminuye a lo largo de la aorta<sup>(3,43)</sup>. La reducción de perfusión del tejido aórtico aumenta la rigidez del vaso, y de este modo disminuye la distensibilidad y la capacidad de soportar la fuerza pulsátil<sup>(44)</sup>.

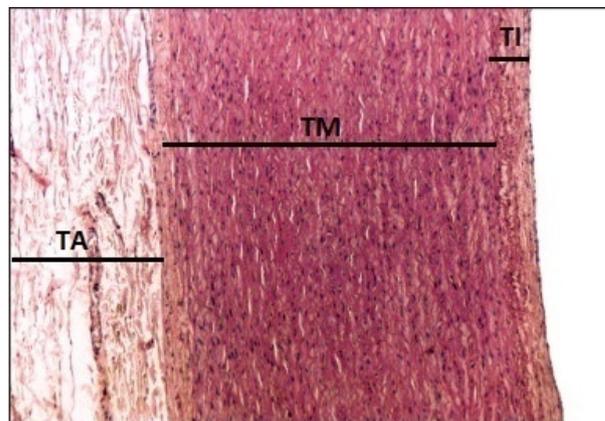


Figura 1: Estructura de la pared aórtica con tinción de hematoxilina-eosina. Túnica íntima (TI) en contacto con la luz arterial. Túnica media (TM), la más gruesa de las 3 capas, constituida por células musculares lisas y la matriz extracelular. Túnica adventicia (TA). (Tomado de Tallitsch RB, Guastaferrri RS. Cardiovascular system. En: Histology: An Identification Manual, Elsevier 2009. Chapter 8, p. 111-124)

La estructura inherente de la pared aórtica permite una reserva biomecánica y una capacidad de reparación sustanciales. Aunque es posible suprimir una parte importante de la capa media durante una endarterectomía sin que se formen aneurismas ni se rompa la pared arterial, la alteración de la estructura normal de elastina y colágeno junto con la interrupción

de los mecanismos normales de compensación y reparación que mantienen la integridad de la pared son los factores fundamentales en las alteraciones histopatológicas que conducen a la formación de un aneurisma. Esto nos hace pensar que deben producirse dos acontecimientos para que se desarrolle un aneurisma: por un lado debe perderse casi completamente la estructura laminar normal de la túnica media, y por otro lado deben interrumpirse los mecanismos normales de compensación y reparación que mantienen la integridad de la pared vascular<sup>(3)</sup>.

### **3. AAA: FISIOPATOLOGÍA**

Se han observado una serie de cambios histopatológicos fundamentales que podemos considerar comunes a todos los aneurismas en general: proteólisis de los componentes estructurales de la pared aórtica, infiltrado inflamatorio y alteración de las fuerzas biomecánicas de la pared<sup>(8),50)</sup>. La mayoría de los aneurismas se desarrollan lentamente a lo largo de un período de varios años y no producen manifestaciones clínicas hasta bien avanzada su evolución natural, con síntomas causados únicamente por complicaciones dramáticas, como la rotura, la disección, la trombosis, la embolización y la compresión de estructuras vecinas. La tendencia de un determinado aneurisma a producir cualquiera de estas complicaciones depende en parte de su localización y de los procesos fisiopatológicos subyacentes que han conducido a la formación del mismo<sup>(3)</sup> (Figura 2).

Se desconoce cuál es la secuencia precisa de eventos que llevan a la rotura aneurismática, pero es prácticamente seguro que se deba a una reducción crítica en la resistencia de la pared producida por las alteraciones fisiopatológicas ya comentadas<sup>(3)</sup>.

#### **3.1 PROTEÓLISIS DE LA PARED AÓRTICA**

Es característico en los AAA la eliminación casi completa de los elementos estructurales de la capa media, especialmente de las fibras elásticas. Tal y como ya indicó

Dobrin<sup>(49)</sup>, la degradación de la elastina desempeña un papel primordial en la dilatación de los aneurismas, pero en última instancia se requiere la degradación del colágeno para la rotura del mismo. Se ha observado un incremento de enzimas con actividad elastolítica y colagenolítica en el tejido aneurismático, de ellas el grupo más importante lo constituyen las metaloproteinasas de la matriz (MMPs)<sup>(51)</sup> (Tabla 1).

- Metaloproteinasas de la matriz (MMPs):

Las MMPs forman una familia de enzimas que se encargan de la degradación del tejido conjuntivo e intervienen en distintos procesos como la remodelación tisular, la cicatrización o la angiogénesis. Su actividad está inhibida por los inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs). Las MMPs son secretadas en forma de zimógeno (pro-MMP) por neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas. Para su activación es necesaria la escisión de un péptido que se realiza mediante distintas proteasas como la plasmina, activadores de plasminógeno y otras MMPs. La regulación de la actividad de las MMPs es un factor crítico para prevenir una destrucción tisular generalizada, tanto en los tejidos normales en proceso de remodelación como en los tejidos enfermos. Debido a ello las MMPs están sometidas a un control a diferentes niveles para la regulación de su actividad, como la inducción y supresión de la transcripción de los genes de las MMPs, la activación extracelular y la interacción con inhibidores naturales. Algunos mediadores inflamatorios, como las citocinas, influyen considerablemente en la modulación de la transcripción de los genes de las MMPs, así como en la inducción de la transcripción de sus inhibidores y activadores. Los tipos de MMPs que se han relacionado con la fisiopatología de la enfermedad aneurismática son: 1, 2, 3, 8, 9, 12 y 13, de ellos, los más estudiados en referencia a su asociación con los AAA son las MMP-2 y 9<sup>(3,51-53)</sup>.

La MMP-9, también denominada gelatinasa B o 92 kD gelatinasa, es una de las MMPs que más se expresa en los aneurismas aórticos. Su principal fuente son los macrófagos, aunque también puede ser expresada por las células musculares lisas de la capa media y los fibroblastos de la adventicia. Actúa degradando la elastina, el colágeno tipo I y IV y el fibrinógeno<sup>(33,53,54)</sup>. En pacientes con AAA los niveles de MMP-9 tanto plasmático como en tejido aórtico se encuentran elevados, pero su valor no se correlaciona con el diámetro aórtico máximo<sup>(29,52,55-59)</sup>.

La MMP-2 o gelatinasa A es sintetizada principalmente por células musculares lisas y fibroblastos, también es capaz de degradar la elastina y el colágeno tipo IV y al igual que la MMP-9, está elevada en la pared aórtica de los pacientes con AAA<sup>(33,60,61)</sup>. Sin embargo, ni la concentración plasmática y ni la actividad medida por cimoografía de MMP-2 circulante se encuentran incrementadas en estos pacientes<sup>(55)</sup>. El trabajo de Ghosh *et al*<sup>(62)</sup> estudia la relación entre el tabaco y el aumento en la secreción por parte de células musculares lisas de pro-MMP-2 y 9.

Se ha visto que los niveles de MMP-2 en tejido aneurismático de pacientes intervenidos de AAA asintomático eran significativamente superiores al de aquellos intervenidos por AAA roto, y lo contrario sucedía con los niveles de MMP-9, lo cual sugiere que MMP-9 posee un papel determinante en la progresión del AAA hacia la rotura y la MMP-2 en la expansión. Esto es debido a que la MMP-9 se libera fundamentalmente por los macrófagos del infiltrado inflamatorio de la adventicia e interfiere en el proceso de remodelación de la pared aórtica mediante la destrucción del nuevo colágeno formado, lo que conlleva un mayor riesgo de rotura. La MMP-2 es sintetizada por células mesenquimales localizadas principalmente en la capa media, su incremento contribuye a la destrucción de elastina y colágeno de las capas subadventiciales, pero no interfiere en el proceso de remodelación de la adventicia, de esta manera se explica que esté relacionado con la dilatación del AAA pero no con su rotura<sup>(52)</sup>.

El colágeno intersticial es la última línea defensiva en la aorta aneurismática, tal y como se ha indicado, se cree que las colagenasas juegan un papel especialmente importante en los acontecimientos que culminan en la rotura aórtica<sup>(49)</sup>. MMP-1, 8 y 13 tienen actividad colagenolítica y su expresión está aumentada en tejido aneurismático, sobre todo en caso de rotura<sup>(53)</sup>. MMP-3 también es capaz de degradar el colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, además de activar las pro-MMPs<sup>(63)</sup>. La MMP-12 es una de las enzimas elastolíticas más potentes, su actividad está sustancialmente incrementada en el tejido aneurismático frente a aorta sana o aterosclerótica<sup>(53,64)</sup>.

En condiciones normales las concentraciones de MMPs están reguladas por los TIMPs, expresados por las células musculares lisas de la pared aórtica<sup>(33,65)</sup>. Aunque no parece que existan diferencias relevantes en las concentraciones de algunos TIMPs en tejido aórtico sano y aneurismático, sí que se observa un desequilibrio relativo entre MMPs y TIMPs<sup>(52,66,67)</sup>. TIMP-1 es capaz de inhibir la mayoría de las MMPs, especialmente la MMP-9, la ratio MMP-9/TIMP-1 se emplea para estimar el índice de proteólisis de la matriz extracelular<sup>(67)</sup>. La función de TIMP-

2 es más compleja, además de inhibir las MMP-2 y MMP-9, TIMP-2 es un componente de la activación de la MMP-2<sup>(68)</sup>. Se ha observado un incremento en el ratio MMP-2/TIMP-2 en muestras de aneurismas torácicos<sup>(69)</sup>.

Tabla 1: Resumen de las metaloproteinasas (MMPs) implicadas en la patogénesis del aneurisma de aorta abdominal (AAA).

MMPs	Función	Significación clínica
<b>MMP-1</b>	Colagenolítica	Actividad proteolítica elevada en tejido aneurismático vs aorta sana
<b>MMP-2</b>	Degradación de elastina y colágeno tipo IV	Niveles elevados en pacientes con AAA vs enfermedad aterosclerótica oclusiva Relación con la expansión del AAA
<b>MMP-3</b>	Colagenolítica Activación de pro-MMPs	Actividad incrementada en enfermedad aneurismática vs aterosclerótica
<b>MMP-8</b>	Colagenolítica	Significativamente elevada en la zona de rotura del AAA
<b>MMP-9</b>	Degradación de elastina, colágeno tipo I y IV y fibrinógeno	Niveles elevados en pacientes con AAA vs enfermedad aterosclerótica oclusiva Niveles plasmáticos disminuidos tras reparación abierta o endovascular Relación con la rotura del AAA
<b>MMP-12</b>	Elastolítica	Actividad incrementada en tejido aneurismático vs aorta aterosclerótica o sana
<b>MMP-13</b>	Colagenolítica	Expresión elevada en el saco del AAA roto

*MMP, metaloproteinasa*

### 3.2 PROCESO INFLAMATORIO

La infiltración transmural por las células inflamatorias es una de las características anatomopatológicas distintivas de los aneurismas aórticos, en la actualidad se desconoce cuáles son los eventos desencadenantes del proceso inflamatorio, pero se sabe que su papel en la patogénesis del AAA es a través de la secreción y activación de las MMPs. Dentro de este

conglomerado de células se encuentran: monocitos, macrófagos, linfocitos T y B y células plasmáticas<sup>(51,70-72)</sup>. El patrón inflamatorio varía de unos individuos a otros y de unas zonas a otras dentro de una misma muestra de tejido aneurismático. Por consiguiente, la degeneración de la media forma parte de una interacción muy compleja entre las distintas células inflamatorias presentes, los mediadores solubles que sintetizan éstas y las células que forman la pared aórtica<sup>(3)</sup>.

Los monocitos que acuden a la aorta experimentan una activación local y se diferencian en macrófagos tisulares, que parecen ser los efectores primarios de la remodelación destructora de la matriz. Los monocitos están acompañados por linfocitos, ya sea como parte de una respuesta inmunitaria inespecífica o en respuesta a la producción local de antígenos. De este modo, los linfocitos pueden amplificar o regular la actividad de los macrófagos<sup>(3)</sup>.

Una vez que se pone en marcha la respuesta inflamatoria persiste durante muchos años mientras se desarrolla el aneurisma. La persistencia y los efectos de esta respuesta inflamatoria dependen de la síntesis de distintos mediadores, como las citocinas, quimiocinas y sus correspondientes activadores y receptores. Se trata de proteínas que actúan como mensajeros intercelulares y están implicadas en la regulación del sistema inmune y en la respuesta inflamatoria<sup>(73)</sup>. Interleucinas (IL), interferones (IFN) y otros mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral (TNF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) constituyen las principales citocinas implicadas en el proceso inflamatorio<sup>(73)</sup>. Middleton *et al*<sup>(73)</sup> analizaron la expresión de las principales citocinas implicadas en la fisiopatología del AAA en tejido aórtico aneurismático y no aneurismático (Tabla 2).

- Quimiocinas CXC:

La familia de quimiocinas CXC incluye a la interleucina 8 (IL-8) que está significativamente incrementada en las muestras de tejido aneurismático frente a las de tejido de aorta sana<sup>(73,74)</sup>. Esta proteína es un factor quimiotáctico para neutrófilos y linfocitos y estimula la producción de elastasas en los neutrófilos<sup>(75)</sup>. Epithelial neutrophil activating peptide-78 (ENA-78) y Growth related oncogene (GRO) son también quimioquinas CXC y ambas se expresan en muestras de AAA pero no en los controles<sup>(73)</sup>.

- Quimiocinas CC:

La proteína quimioatrayente de monocitos 1 y 2 (MCP-1 y MCP-2) y la regulada en activación normal de células T expresadas y secretadas (RANTES) pertenecen a la familia de quimiocinas CC, están sometidas a una regulación positiva y se encuentran significativamente elevadas en muestras de AAA<sup>(73)</sup>. IL-8 y MCPs actúan de manera sinérgica para conseguir una migración de neutrófilos máxima con concentraciones subóptimas de IL-8<sup>(76)</sup>. MCP-1 induce la expresión y activación de MMP-9, pero no tiene influencia en MMP-2<sup>(57)</sup>. En estudios experimentales con ratones se ha visto un incremento en la expresión de MCP-1 y RANTES antes del inicio de la respuesta inflamatoria crónica y del desarrollo del AAA, lo cual sugiere la influencia de ambas citocinas en la formación del AAA<sup>(77)</sup>.

- Citocinas proinflamatorias:

En el grupo de la citocinas proinflamatorias destaca especialmente la interleucina 6 (IL-6), la cual es secretada por numerosos tipos de células entre las que se incluyen las que forman parte del infiltrado inflamatorio (macrófagos, linfocitos B y T y células plasmáticas) así como las células integrantes de la pared vascular (fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales)<sup>(78,79)</sup>. Promueve la estimulación y diferenciación de los linfocitos B y T que a su vez favorecen la producción de MMPs en la pared aneurismática<sup>(75)</sup>. Diversas publicaciones han demostrado que los individuos con AAA tienen concentraciones superiores de IL-6 circulante y en pared aórtica en comparación con individuos sin AAA<sup>(58,73,74,80-86)</sup>. En el artículo publicado por Dawson *et al*<sup>(87)</sup> se describe la correlación entre el área de la superficie del aneurisma y los niveles plasmáticos de IL-6 y sus conclusiones apoyan la hipótesis de que la propia pared aneurismática libera IL-6 a la circulación sistémica.

La expresión de interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) resulta especialmente dañina para la pared aneurismática, ya que induce la síntesis de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y MMPs, y disminuye la síntesis de colágeno tipo I por parte de las células musculares lisas<sup>(88)</sup>. Su concentración está incrementada de manera significativa en pacientes con AAA<sup>(73,74,83,89,90)</sup>.

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) también promueve la producción de MMPs en las células musculares lisas e inhibe la síntesis de colágeno en la pared aórtica<sup>(75)</sup>. Varios estudios han confirmado la presencia de concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  en tejido aórtico, plasma y suero de pacientes con AAA en comparación con controles o con pacientes con

enfermedad oclusiva aórtica<sup>(73,74,83,84,86,89-92)</sup>. Se ha observado una expresión de TNF- $\alpha$  significativamente mayor en la pared de los AAA de pequeño tamaño (menores de 50 mm de diámetro) en comparación con los AAA más grandes, este dato sugiere que el TNF- $\alpha$  tiene relevancia en la fase de desarrollo del aneurisma<sup>(90)</sup>.

El interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que se produce principalmente en los linfocitos T, activa a los macrófagos, estimula la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e inhibe la síntesis de colágeno tipo I y III<sup>(85)</sup>. Niveles elevados de IFN- $\gamma$  circulante han sido detectados en mujeres con AAA pero no en hombres<sup>(83)</sup>, también se ha visto un incremento de esta citocina en tejido aórtico<sup>(74)</sup>. Existe una relación positiva entre la concentración de IFN- $\gamma$  y la tasa de expansión del aneurisma pero no se ha podido establecer ninguna relación con el diámetro aórtico<sup>(59,83)</sup>.

La interleucina 2 (IL-2) estimula la proliferación y diferenciación de linfocitos T y B, su participación en la formación del aneurisma no está claramente definida<sup>(75)</sup>. Hay publicaciones que resaltan un aumento de su expresión en la pared de aorta aneurismática<sup>(74)</sup> aunque esto mismo no ha podido ser confirmado por otros estudios similares<sup>(73,85)</sup>.

#### - Citocinas antiinflamatorias

Las citocinas con efecto antiinflamatorio interleucina 4 y 13 (IL-4 e IL-13) son indetectables en tejido aórtico<sup>(73)</sup>. Sin embargo, la interleucina 10 (IL-10), sí se encuentra aumentada en tejido aórtico de pacientes con AAA<sup>(73)</sup>. La IL-10 disminuye la expresión de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y de las MMPs e induce la síntesis de TIMP-1. A pesar de su presencia en la pared aórtica existe un incremento significativo de las citocinas proinflamatorias<sup>(93)</sup>.

#### - Factores de crecimiento

Los únicos factores de crecimiento que se han visto incrementados en tejido aórtico de pacientes con AAA respecto a los controles son el factor estimulante de la colonia de granulocitos (GCSF) y el factor estimulante de la colonia de macrófagos (MCSF) y contribuyen a la diferenciación y activación de neutrófilos y macrófagos. La angiogenina es el factor de crecimiento más expresado en tejido aórtico, sin embargo no se han detectado diferencias en su expresión entre sujetos con AAA y sujetos sin AAA<sup>(73)</sup>.

Tabla 2: Intensidad media de la señal de citocinas en tejido de AAA vs tejido control (aorta sana)

Mediador inflamatorio	Tejido AAA	Tejido control	Valor <i>p</i>
<b>Quimiocinas CXC:</b>			
• IL-8	0,68	0,16	0,001
• ENA-78	0,09	0,00	0,006
• GRO	0,10	0,00	<0,001
<b>Quimiocinas CC:</b>			
• MCP-1	0,41	0,03	0,003
• MCP-2	0,14	0,00	<0,001
• RANTES	0,18	0,02	0,001
<b>Citocinas proinflamatorias:</b>			
• IL-6	0,15	0,01	0,001
• IL-1 $\beta$	0,04	0,00	<0,001
• TNF- $\alpha$	0,06	0,00	0,002
• IFN- $\gamma$	0,06	0,00	0,012
<b>Citocinas antiinflamatorias:</b>			
• IL-10	0,12	0,00	0,002
<b>Factores de crecimiento:</b>			
• GCSF	0,02	0,00	0,002
• MCSF	0,08	0,01	0,004

*IL*, interleucina; *ENA-78*, *Epithelial neutrophil activating peptide-78*; *GRO* *Growth related oncogene*; *MCP*, proteína quimioatrayente de monocitos; *RANTES*, regulada en activación normal de células T expresadas y secretadas; *TNF*, factor de necrosis tumoral; *IFN*, interferon; *GCSF*, factor estimulante de la colonia de granulocitos; *MCSF* factor estimulante de la colonia de macrófagos

- Homocisteína

La homocisteína es un aminoácido que deriva del metabolismo hepático de la metionina<sup>(94)</sup>. Es conocida la relación entre niveles elevados de homocisteína y el aumento del riesgo cardiovascular<sup>(95-97)</sup>; su asociación con el AAA es más controvertida, aunque existen publicaciones que demuestran una relación entre hiperhomocisteinemia y mayor diámetro aórtico<sup>(59,94,98)</sup>. La homocisteína está implicada en la patogénesis del AAA ya que es capaz de inducir la disfunción endotelial y la remodelación de la pared en parte mediante la estimulación de la secreción de MMPs y la liberación de especies reactivas del oxígeno<sup>(99-101)</sup>. Además, la homocisteína estimula la secreción de quimiocinas y citocinas en cultivos de monocitos humanos<sup>(102)</sup>.

- Coagulación e inflamación

Los procesos de inflamación y coagulación están entrelazados, la inflamación conduce a la activación de la coagulación y a su vez, la coagulación afecta considerablemente a la actividad inflamatoria. La IL-6 estimula la expresión del factor tisular en macrófagos, el cual, en contacto con la sangre se une al factor VII-a y desencadena la cascada de la coagulación por la vía extrínseca que culmina con la transformación del fibrinógeno en fibrina. Fibrinógeno y fibrina estimulan la expresión de citocinas proinflamatorias (como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) e inducen la producción de quimiocinas (como IL-8 y MCP-1). El dímero-D es un producto de la degradación de la fibrina con múltiples efectos proinflamatorios, entre los que se incluye la activación de neutrófilos y monocitos y la transcripción de citocinas y de reactantes de fase aguda<sup>(103,104)</sup>. La proteína C reactiva (PCR) es uno de los reactantes de fase aguda que se relaciona con la formación del AAA, se sintetiza mayoritariamente en los hepatocitos y en menor medida en las células musculares lisas y en los macrófagos, contribuye a la activación y atracción de monocitos circulantes, a la disfunción endotelial, a la activación del estado procoagulante, a la liberación de citocinas, a la activación del complemento y a la remodelación de la matriz extracelular<sup>(105-107)</sup>.

Se ha observado en diferentes estudios la elevación del fibrinógeno y del dímero-D en plasma de pacientes con AAA, además existe una correlación positiva con el diámetro aórtico, siendo especialmente fuerte en el caso del dímero-D<sup>(104,108-113)</sup>. En uno de estos estudios se analizó la relación entre dímero-D y la tasa de expansión del AAA y se determinó que

concentraciones plasmáticas de dímero-D mayores de 900 ng/ml se asociaban a un crecimiento medio de 1,7 mm/año<sup>(110)</sup>.

Diversos trabajos publicados han demostrado el incremento significativo de PCR que existe en los pacientes con AAA frente a los controles, además también se ha visto una correlación lineal positiva entre la concentración plasmática de PCR y el diámetro máximo del AAA<sup>(29,55,81,82,86,104-106,114,115)</sup>.

- *Estrés oxidativo*

Las células inflamatorias son una importante fuente de especies reactivas del oxígeno (ROS) como el anión superóxido ( $O_2^-$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y a su vez, el estrés oxidativo contribuye al proceso inflamatorio de la pared aórtica favoreciendo el reclutamiento de células inflamatorias, la activación de MMPs y la inducción de la apoptosis de las células musculares lisas<sup>(116)</sup>. En comparación con cortes no aneurismáticos de aorta, las ROS están elevadas en los segmentos de pared aneurismática<sup>(117,118)</sup>. La producción de  $O_2^-$  en la pared del aneurisma está relacionada con el riesgo de mortalidad general, el tamaño del AAA, el tabaquismo, la dislipemia y la presencia de cardiopatía isquémica<sup>(116)</sup>.

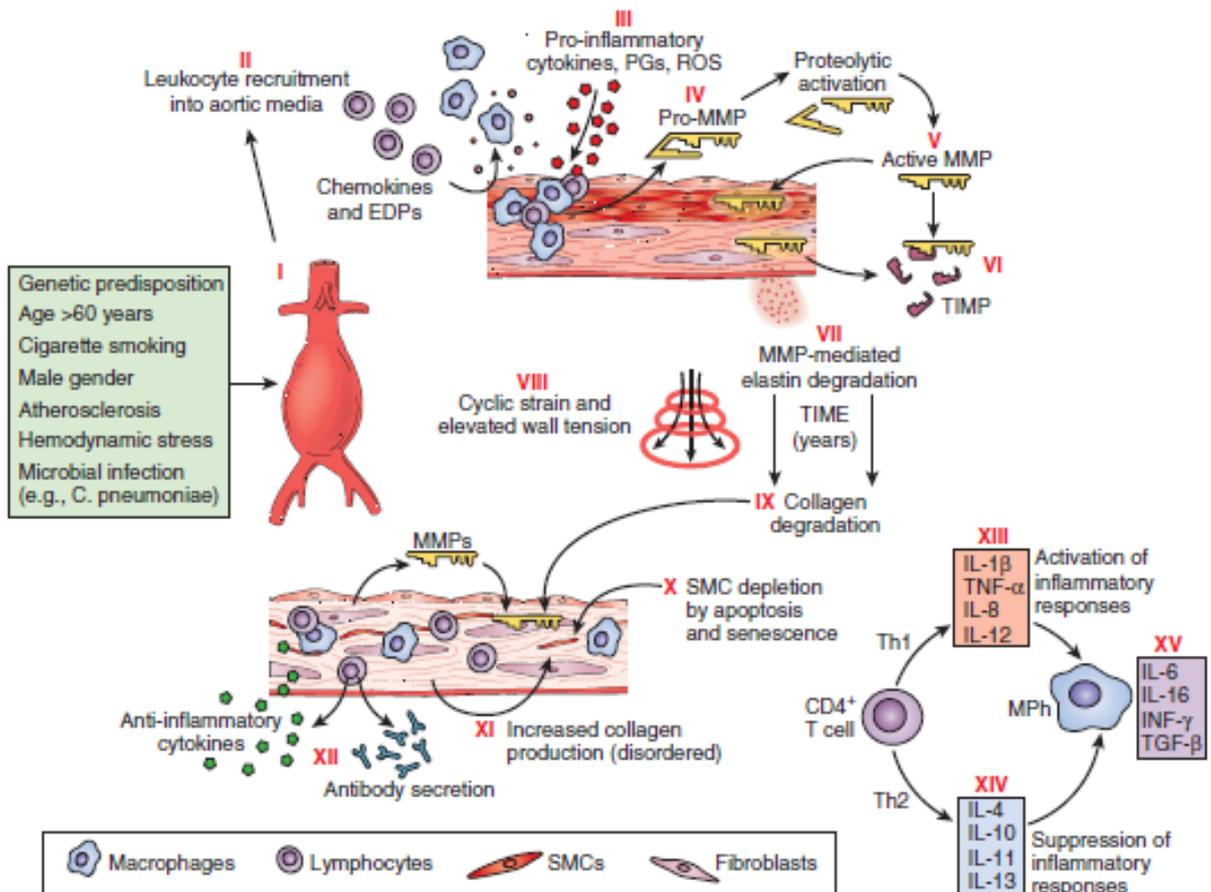


Figura 2. Fisiopatología del AAA. Diagrama esquemático que ilustra los procesos que contribuyen al desarrollo y progresión del AAA. La lesión de la pared aórtica, como consecuencia de diversos factores (I), conduce al reclutamiento de leucocitos en la capa media (II), activación de macrófagos y producción de moléculas proinflamatorias (III). Los macrófagos producen pro-MMPs (IV) que son activadas en el espacio extracelular (V). Los TIMPs neutralizan la actividad de las MMPs (VI), pero de manera insuficiente para prevenir la degradación de las proteínas estructurales de la matriz (elastina y colágeno intersticial) (VII). Durante años, la degradación de la elastina y la elevada tensión en la pared llevan a la progresiva dilatación aórtica (VIII). La degradación del colágeno debilita la pared aórtica (IX); aunque las células musculares lisas de la capa media y los fibroblastos pueden promover la reparación estructural, la apoptosis y la senescencia celular causa una depleción de células musculares lisas (X) y el colágeno intersticial se desorganiza (XI). El tejido aneurismático contiene un infiltrado de linfocitos B y T, células plasmáticas, células dendríticas e inmunoglobulinas, lo que refleja la respuesta inmune humoral (XII). (Tomado de Airhart N, Curci HA. Arterial aneurysms. En Rutherford's Vascular Surgery 8th edition. Elsevier 2014 p. 113-129).

- *Chlamydia pneumoniae*:

Como en el caso de la aterosclerosis, se ha propuesto que las infecciones por *Chlamydia pneumoniae* podrían estimular la respuesta inmunitaria que conduce a la degradación de la matriz<sup>(119)</sup>. Entre las pruebas que respaldan esta hipótesis destacan la identificación de células T reactivas contra *C. pneumoniae* en tejido aneurismático<sup>(120)</sup> y la

mayor facilidad para el desarrollo de aneurismas experimentales con la infección por *C. pneumoniae*<sup>(121)</sup>. No obstante, no se conoce su función con exactitud, ya que no todos los aneurismas parecen infectados<sup>(122)</sup> y la presencia de *C. pneumoniae* no se asocia a un aumento de la síntesis de MMPs<sup>(123)</sup>, además la elevada prevalencia de esta infección en la población general dificulta el poder establecer una relación causa-efecto<sup>(124)</sup>.

- *Hiperplasia intimal de los vasa vasorum adventiciales:*

En los análisis histopatológicos se ha observado una marcada hiperplasia intimal y estenosis de los vasa vasorum de la pared arterial del saco aneurismático, lo que conlleva una situación de hipoxia de la pared. Esta hipoxia localizada favorece la producción de MMPs por parte de los macrófagos, contribuyendo así al proceso de proteólisis de la pared. Se desconoce si la hiperplasia intimal sucede antes de la degeneración aneurismática o si está inducida por la liberación de citocinas y factores de crecimiento durante el proceso inflamatorio<sup>(50),125)</sup>.

### 3.3 CAMBIOS EN EL PARÉNQUIMA CELULAR

Los exámenes histológicos de muestras de aorta aneurismática muestran una disminución de células musculares lisas de la capa media en comparación con muestras de aorta sana o aterosclerótica<sup>(126)</sup>. Esto es debido a que las células inflamatorias y las citocinas favorecen la apoptosis de los miocitos, además, las células que persisten presentan una capacidad proliferativa disminuida. Estos miocitos, en respuesta a estímulos inflamatorios, producen y secretan MMPs y por tanto contribuyen directamente a la progresión del AAA<sup>(127)</sup>. Allaire *et al*<sup>(128)</sup> demostraron en modelos animales la participación de las células musculares lisas vasculares en la homeostasis de la pared frente a la inflamación y la proteólisis, y que el fracaso de este mecanismo protector resulta en la formación del aneurisma.

### 3.4 HEMODINÁMICA Y AAA

Las fuerzas hemodinámicas pueden ejercer distintos efectos sobre la pared arterial. Debido a las características anatómicas exclusivas de la aorta infrarrenal este segmento soporta mayores tensiones hemodinámicas y menos tensiones tangenciales. Esto puede llegar a debilitar la pared y a favorecer el desarrollo de aneurismas. La concentración de las tensiones hemodinámicas en este segmento aórtico se debe al estrechamiento distal de la aorta, el aumento progresivo de la rigidez de la pared y a los efectos aditivos de las ondas de presión retrógradas que se reflejan en la bifurcación ilíaca y se combinan con la onda de presión anterógrada aferente. Estas características hemodinámicas contribuyen a la formación de una zona de tensión hemodinámica relativamente elevada en la aorta infrarrenal. Al mismo tiempo, este tramo posee menos capacidad para soportar la fuerza pulsátil, ya que presenta menor número de laminillas elásticas<sup>(129)</sup>.

Un flujo turbulento mantenido impacta sobre las células endoteliales haciendo que éstas pierdan sus mecanismos de compensación y que se acentúen sus propiedades proinflamatorias, además de inducir el estrés oxidativo y la correspondiente disfunción endotelial<sup>(50)</sup>.

- *Trombo intraluminal:*

Además de las fuerzas biomecánicas adversas que crean un ambiente permisivo para la formación de un aneurisma, otro aspecto estudiado ha sido la importancia del trombo intraluminal en la tensión parietal y en la expansión del aneurisma<sup>(130,131)</sup>. La formación del trombo intraluminal es un fenómeno que sucede en la mayoría de los AAA, se forma por la activación y agregación plaquetaria y está constituido por fibrina, eritrocitos, leucocitos, neutrófilos y plaquetas<sup>(16,132)</sup>. El trombo intraluminal es una estructura biológicamente activa capaz de influir en el proceso proteolítico de formación del AAA. Análisis histológicos han demostrado que la pared subyacente al trombo es más fina, contiene menor número de células musculares lisas y de fibras elásticas y mayor actividad proteolítica que la pared arterial no cubierta por trombo<sup>(133)</sup>. El trombo mural condiciona una zona localizada de hipoxia en la pared subyacente, esta hipoxia crónica favorece el estrés oxidativo, la disminución en la síntesis de elastina y colágeno, el aumento de secreción de MMP-2 por las células musculares lisas y la apoptosis de éstas<sup>(133-137)</sup>. Estas alteraciones influyen en la estabilidad de la pared aneurismática y contribuyen a la expansión y rotura del aneurisma.

## 4. AAA: DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

### 4.1 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un AAA con frecuencia se realiza de manera incidental y aparece como hallazgo casual en estudios de imagen abdominales realizados por otro motivo o por la palpación de una masa pulsátil abdominal. La mayor parte de los pacientes con AAA permanecen asintomáticos y su principal complicación es la rotura, la cual supone una emergencia con una mortalidad asociada del 70-80%<sup>(2,138-143)</sup>. El riesgo de rotura está estrechamente relacionado con el diámetro del aneurisma, aunque también influyen otros factores como la etiología, la tasa de crecimiento y la morfología<sup>(144-146)</sup>. La tríada clásica del AAA roto es hipotensión, dolor de espalda y masa abdominal pulsátil, sin embargo, menos de la mitad de los pacientes tienen todos los componentes de esta tríada<sup>(147)</sup>. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son cólico renal, diverticulitis, pancreatitis, infarto de miocardio y hemorragia digestiva<sup>(148)</sup>.

Los aneurismas de gran tamaño pueden llegar a ocasionar síntomas como consecuencia de la compresión de estructuras adyacentes, como por ejemplo saciedad precoz, náuseas o vómitos por compresión duodenal, síntomas urinarios secundarios a la hidronefrosis por compresión ureteral o trombosis venosa por compresión iliocava. La erosión posterior hacia las vértebras adyacentes puede generar dolor de espalda de carácter vago e inespecífico. Los síntomas de isquemia aguda de extremidades inferiores pueden derivar de una embolización distal de material trombotico contenido en el saco, esto es más frecuente en los AAA de menor tamaño, sobre todo si el trombo intraluminal es irregular y presenta fisuras. Nunca hay que dejar de pensar en el AAA como fuente de ateroembolismo, especialmente, en pacientes sin enfermedad oclusiva aterosclerótica clara<sup>(149)</sup>. La trombosis aguda de un AAA resulta poco común, pero causa una isquemia catastrófica comparable a cualquier oclusión aórtica aguda<sup>(150,151)</sup>.

La palpación abdominal de una masa pulsátil en el hipocondrio izquierdo permite establecer un diagnóstico de presunción de AAA en aproximadamente el 30% de los casos. La tasa de detección aumenta en función del tamaño del aneurisma, el perímetro de la cintura del paciente y la experiencia del examinador<sup>(152-155)</sup>.

La ecografía abdominal en modo-B es la prueba de elección para confirmar el diagnóstico y para el seguimiento del AAA<sup>(1,2,17)</sup>. Se trata de una exploración no invasiva y sin excesiva complejidad técnica con la que podemos conocer el diámetro máximo transversal y anteroposterior de la aorta infrarrenal y de las arterias ilíacas. Posee una sensibilidad y especificidad próximas al 100%<sup>(156,157)</sup>, esta precisión puede verse mermada en pacientes obesos, por la superposición de asas intestinales o presencia de gas. El diámetro obtenido es en torno a 2 y 4 mm inferior al real<sup>(158,159)</sup> y puede llegar a existir una variabilidad interobservador de hasta 5 mm<sup>(160)</sup>.

La angiografía computarizada o *computed tomography angiography* (CTA) supone la exposición a radiaciones ionizantes y el uso de contraste yodado nefrotóxico, pero aporta una información mucho más precisa en cuanto al tamaño del AAA con escasa variabilidad interobservador<sup>(161)</sup> y una sensibilidad cercana al 100%<sup>(162)</sup>. Además, permite concretar con exactitud la extensión proximal y distal del AAA, la relación con otras ramas arteriales, la calcificación de los vasos o la presencia de trombo intraluminal. Es la prueba de elección para la planificación quirúrgica del AAA y para descartar rotura del mismo<sup>(163)</sup>.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es comparable al CTA por su precisión para medir y evaluar un AAA y evita la exposición a las radiaciones<sup>(164)</sup>. Los principales inconvenientes son su menor disponibilidad y su uso limitado en pacientes claustrofóbicos y portadores de determinados implantes metálicos. Posee un valor especial cuando esté contraindicada la administración intravenosa de contraste<sup>(163)</sup>.

## 4.2 CRIBADO

Dado que los AAA asintomáticos muchas veces no se descubren hasta el momento de romperse, se han señalado los posibles beneficios que proporcionan los programas de cribado por ecografía. Estos exámenes están recomendados con el fin de concentrar los esfuerzos en aquellos individuos de mayor riesgo (personas mayores de 65 años, fumadores, hombres o con antecedentes familiares positivos).

Se han publicado diversos estudios aleatorizados sobre los beneficios del cribado de AAA y se ha observado que el *screening* en hombres de entre 65 y 75 años permite reducir a cerca de la mitad la mortalidad relacionada con AAA<sup>(165-170)</sup>. Existe controversia en cuanto a si es coste-efectivo contar con la población femenina en estas pruebas de detección precoz, hay

trabajos que apoyan el incluir a mujeres mayores de 65 años con antecedentes de tabaquismo o historia familiar de AAA<sup>(171)</sup>.

### 4.3 SEGUIMIENTO

Los aneurismas con un diámetro máximo de entre 30 y 54 mm deben someterse a seguimiento periódico, la prueba de elección es la ecografía por ser un método fiable, de bajo coste y sin efectos secundarios<sup>(163)</sup>. No existen estudios clínicos aleatorizados que determinen cuál es el intervalo óptimo entre exploraciones, aunque parece evidente que la frecuencia de estas evaluaciones debe depender del diámetro máximo y de la tasa de crecimiento. Las recomendaciones de seguimiento de las principales guías de práctica clínica establecen que para AAA de entre 30 y 39 mm el seguimiento debe ser cada 2-3 años, entre 40 y 49 mm cada 12 meses y entre 50 y 54 mm cada 6 meses<sup>(1,2,17,31,172,173)</sup>.

## 5. AAA: TRATAMIENTO

La elección entre tratamiento conservador y reparación quirúrgica programada de un AAA en un paciente debe tener en cuenta el riesgo de rotura bajo observación, el riesgo quirúrgico de la reparación y la esperanza de vida del paciente. Se recomienda operar a aquellos individuos con un AAA sintomático (independientemente de su tamaño) o un AAA asintomático mayor de 55 mm en hombres o 50 mm en mujeres o con una tasa de crecimiento mayor de 10 mm al año<sup>(174,175)</sup>. El tratamiento quirúrgico se puede llevar a cabo mediante cirugía abierta o reparación endoluminal (EVAR).

### 5.1 TRATAMIENTO MÉDICO

Más de dos tercios de las muertes en pacientes con AAA son de causa cardiovascular, por ello el tratamiento médico de los pacientes con AAA se basa en el control de los principales factores de riesgo cardiovascular<sup>(176-178)</sup>. De entre todos los factores asociados a expansión y rotura de AAA, el tabaco es el factor de riesgo modificable más importante, por ello, se

recomienda a todos los pacientes diagnosticados de AAA el abandono absoluto del tabaco<sup>(28,179)</sup>. Otras recomendaciones para estos pacientes es realizar una dieta saludable, ejercicio físico regular, control de glucemia, presión arterial y colesterol<sup>(180)</sup>.

La antiagregación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-150 mg/día) en pacientes con AAA se asocia, en términos de prevención secundaria, a una reducción en eventos coronarios mayores y accidentes cerebro-vasculares<sup>(181)</sup>. Se recomienda que todos los pacientes con AAA inicien terapia antiagregante, salvo que exista contraindicación para ello, desde el momento del diagnóstico y que ésta se continúe en el período perioperatorio puesto que el riesgo hemorrágico es bajo<sup>(181,182)</sup>. En un estudio se ha visto que la prescripción a dosis bajas de ácido acetilsalicílico se asociaba a un menor crecimiento aneurismático en AAA de entre 40 y 49 mm<sup>(183)</sup>, sin embargo, otro estudio más reciente y más amplio no ha corroborado dicha asociación<sup>(184)</sup>.

En estudios experimentales con animales se ha visto que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) disminuye la tasa de crecimiento aneurismático<sup>(185,186)</sup>, pero en la práctica clínica no se ha demostrado que estos agentes tengan los mismos beneficios<sup>(187)</sup>. La infusión de angiotensina-II en roedores favorece la formación del aneurisma, lo cual se piensa que puede ser debido a la inflamación aórtica y proteólisis pero no al incremento de la presión arterial<sup>(188)</sup>. La elección entre IECAs o ARA-II no se basa en el efecto sobre el crecimiento del aneurisma si no que tiene por objetivo reducir la morbi-mortalidad cardiovascular general mediante el control de la hipertensión arterial<sup>(189)</sup>.

El tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes está indicado en pacientes con enfermedad cardiovascular pero no tiene efecto en la expansión del AAA ni en el riesgo de rotura, tal y como se ha visto en diversos ensayos clínicos<sup>(190,191)</sup>.

Las estatinas, gracias a su efecto pleiotrópico que incluye efectos antiinflamatorios y antioxidantes, reducen la expresión de MMPs, lo cual parece sugerir que podrían disminuir la tasa de crecimiento del AAA<sup>(192-194)</sup>. Twine *et al*<sup>(195)</sup> recogen en una revisión sistemática y metaanálisis de doce estudios los efectos de las estatinas en pacientes con AAA. El autor concluye que no existen diferencias significativas en cuanto a la tasa de expansión del AAA ni a la mortalidad a 30 días tras la reparación del mismo, pero sí hay una reducción significativa en la mortalidad a largo plazo tras la reparación programada que se explica por la disminución del riesgo cardiovascular. Por este motivo, está indicada su prescripción en todos los pacientes con AAA independientemente de su tamaño<sup>(196-198)</sup>. Se ha observado un posible beneficio en

pacientes tratados con estatinas y sometidos a un procedimiento endovascular en cuanto a disminución del saco aneurismático, aunque se precisan estudios más amplios para poder confirmarlo<sup>(199,200)</sup>.

La *doxiciclina* es capaz de suprimir la expresión de MMPs y reducir la formación de AAA en modelos animales<sup>(201,202)</sup>. Este antibiótico actúa frente a la *Chlamydia pneumoniae*, la cual, como ya se ha indicado anteriormente, está presente en muchos AAA humanos. El tratamiento con doxiciclina en humanos se ha visto que reduce los marcadores inflamatorios de AAA<sup>(203,204)</sup>, pero no se ha constatado que tenga un efecto relevante en cuanto a la reducción de la tasa de crecimiento<sup>(205)</sup>.

## 5.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

### 5.2.1 REPARACIÓN ABIERTA

La cirugía abierta consiste en la resección del aneurisma y posterior sutura de un injerto protésico de Dacron o politetrafluoroetileno (PTFE) (Figura 3), fue descrita por primera vez por Dubost en 1952<sup>(206)</sup>. Actualmente, esta técnica se reserva para pacientes de bajo riesgo quirúrgico o aquellos que no cumplan los requisitos anatómicos para la implantación de una endoprótesis<sup>(207)</sup>. El abordaje transperitoneal es el más utilizado, permite un acceso rápido y cómodo a la aorta infrarrenal, así como a ambas arterias ilíacas. La vía retroperitoneal, generalmente a través del décimo espacio intercostal izquierdo, permite un mejor abordaje de la aorta suprarrenal y puede ser de gran utilidad en pacientes obesos o con laparotomías previas<sup>(17)</sup>. Ambas técnicas son equivalentes en cuanto a tiempo quirúrgico, pérdida hemática, infarto de miocardio postoperatorio, fallo renal, alteraciones respiratorias y mortalidad; el abordaje retroperitoneal resulta ventajoso en cuanto a que se relaciona con una menor tasa de íleo parálítico, neumonía y estancia hospitalaria<sup>(208)</sup>. Como es previsible, el riesgo quirúrgico difiere bastante entre los pacientes y depende de factores de riesgo específicos.

Los factores de riesgo asociados a un mayor incremento de la mortalidad quirúrgica son: insuficiencia renal (creatinina plasmática > 2mg/dl), insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>(209)</sup>. La edad tiene un efecto moderado sobre la mortalidad cuando se corrige por las enfermedades concurrentes<sup>(210)</sup>. La reparación abierta tiene una mortalidad perioperatoria del 1,2 - 5,2%<sup>(209,211-213)</sup> y a largo plazo, la supervivencia al año, a los 5 y a los 10 años es del 94%, 75% y 49% respectivamente<sup>(209)</sup>. En el análisis de

Hertzer *et al*<sup>(209)</sup> sobre los resultados de la cirugía abierta del AAA a lo largo de una década se recoge un 13% de complicaciones perioperatorias, dentro de las que destacan las de tipo cardíaco (5,4%), seguidas de las pulmonares (4,2%), renales (1,7%), sepsis (0,7%) e ictus (0,4%). Las complicaciones a largo plazo oscilan entre el 2,4 y 6,8%, la más frecuente es el pseudoaneurisma anastomótico (1,3%), seguido de la trombosis del injerto (0,7%) y la infección protésica (0,3%)<sup>(213,214)</sup>.

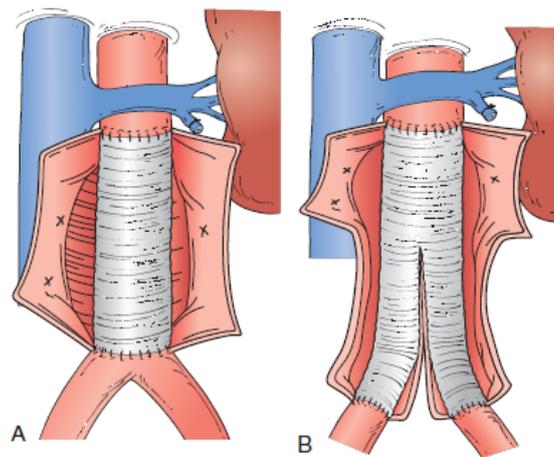


Figura 3: Sustitución del segmento aneurismático de aorta infrarrenal por un injerto recto (A) y bifurcado (B). (Tomado de Woo EY, Damrauer SM. Abdominal aortic aneurysms:open surgical treatment. En Rutherford's Vascular Surgery 9th edition. Elsevier 2019 p. 894-909).

## 5.2.2 REPARACIÓN ENDOLUMINAL DEL AAA (EVAR)

### 5.2.2 A) GENERALIDADES

El tratamiento endovascular consiste en el despliegue de una endoprótesis en la luz aórtica a través de la arteria femoral de tal manera que el saco aneurismático queda excluido de la circulación. Es una técnica menos invasiva que la reparación abierta, se asocia a una menor morbi-mortalidad perioperatoria, estancia hospitalaria menor y tiempo de recuperación más corto<sup>(211)</sup>. Emplea pequeñas incisiones inguinales para el abordaje de ambas arterias femorales, o incluso se puede realizar de manera percutánea sin que existan diferencias significativas entre ambas modalidades<sup>(215-217)</sup> (Figura 4). Al evitar la disección retroperitoneal extensa, disminuye el riesgo de hemorragia perioperatoria; el tiempo de oclusión aórtica es mínimo y por lo tanto se reduce la sobrecarga hemodinámica y metabólica en comparación con los pacientes sometidos a cirugía convencional<sup>(218)</sup>. A pesar de estas

ventajas, su coste es superior al de la reparación abierta<sup>(219,220)</sup>, además, a largo plazo no se asocia a una mejora en la calidad de vida y presenta una mayor tasa de complicaciones y reintervenciones, por lo que se requiere un seguimiento de por vida<sup>(211,212,221)</sup>.

El inicio de la era de la cirugía endovascular se remonta a la década de los ochenta cuando se publicaron los primeros estudios en animales. En el año 1991 Juan Parodi empleó por primera vez en un paciente un stent balón-expandible en combinación con una prótesis de poliéster para crear un dispositivo que introducido a través de la arteria femoral e implantado en la aorta infrarrenal le permitió excluir satisfactoriamente un aneurisma en dicha localización<sup>(222)</sup>. Las primeras endoprótesis fueron aprobadas para el tratamiento de AAA en Europa en 1996 y tres años más tarde en Estados Unidos, su uso se ha ido extendiendo ampliamente gracias a las mejoras de estos dispositivos. Actualmente existen numerosas endoprótesis disponibles en el mercado con las que se pueden tratar casos cada vez más complejos, se estima que en torno al 70% de los aneurismas aórticos se tratan de esta manera<sup>(223–225)</sup>. El objetivo básico de todos estos dispositivos estriba en excluir el saco aneurismático de la presión arterial sistemática, la endoprótesis ideal debería proporcionar protección contra la rotura del aneurisma sin peligro de migración o desplazamiento desde su lugar de sujeción. Sus componentes han de ser lo suficientemente robustos y al mismo tiempo pequeños como para caber en el interior de un sistema portador capaz de pasar con facilidad a través de los vasos de entrada<sup>(226)</sup>.

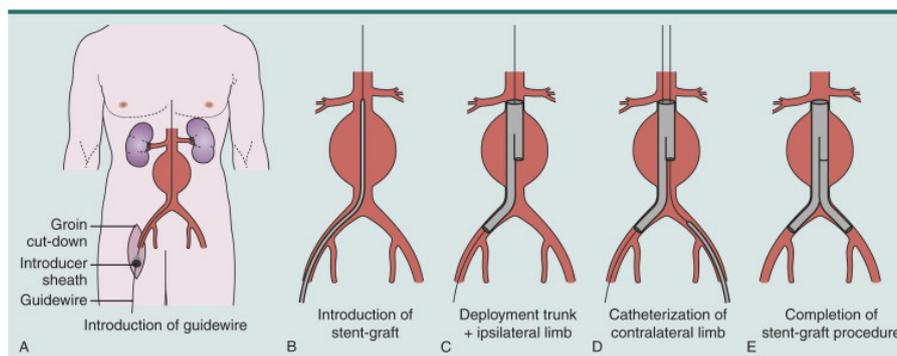


Figura 4: Procedimiento de implantación de la endoprótesis. Incisión inguinal e introducción a través de la arteria femoral de guía e introductor (A). Introducción del dispositivo bajo control fluoroscópico (B). Despliegue del cuerpo y extensión ipsilateral (C). Cateterización del muñón contralateral e introducción de la extensión de ese lado (D). Despliegue completo de la endoprótesis. (Tomado de van Sambeek M, Cuypers P, Hendriks JM, Buth J. Abdominal aneurysms: endovascular aneurysm repair. En *Comprehensive vascular and endovascular surgery* 2nd edition. Elsevier 2009 p. 480-494)

## 5.2.2 B) REPARACIÓN ABIERTA vs REPARACIÓN ENDOLUMINAL

Se han publicado en los últimos años diversos estudios aleatorizados sobre los resultados de la reparación abierta frente a la endoluminal. De ellos, los más destacados son: el “*Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm*” (EVAR trial 1)<sup>(227)</sup> realizado en el Reino Unido y que recoge los resultados de 1082 pacientes tratados entre 1999 y 2003. El estudio “*Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management*” (DREAM)<sup>(228–230)</sup> llevado a cabo en los Países Bajos entre los años 2000 y 2003 y que incluye 345 pacientes. El estudio “*Open Versus Endovascular Repair*” (OVER)<sup>(231)</sup> realizado en Estados Unidos e incluye a 881 sujetos aleatorizados entre los años 2002 y 2008. El estudio francés “*Aneurysme de l'aorte abdominale: Chirurgie versus Endoprothese*” (ACE)<sup>(232)</sup>, realizado entre 2003 y 2008 cuenta con 299 pacientes. Todos ellos coinciden en los beneficios del EVAR en cuanto a reducción de la morbi-mortalidad en los primeros 30 días, pero a largo plazo la mortalidad global es similar en ambos grupos. Los pacientes sometidos a reparación endovascular precisan en general más reintervenciones. En la siguiente tabla se recogen los resultados de los cuatro estudios mencionados en lo referente a los resultados a corto y largo plazo en cuanto a mortalidad y tasa de reintervenciones (Tabla 3).

Tabla 3: Resumen de los resultados de mortalidad y tasa de intervenciones secundarias de los estudios randomizados EVAR-1, DREAM, OVER y ACE.

	EVAR -1		DREAM		OVER		ACE	
	Cirugía abierta	Endovascular						
<b>Mortalidad a 30 días</b>	4,7%	1,7%	4,6%	1,2%	3,0%	0,5%	0,6%	1,3%
<b>Intervenciones secundarias a 30 días</b>	5,8%	9,8%					1,3%	5,3%
<b>Mortalidad global a largo plazo (*)</b>	29,0%	26,0%	30,1%	31,1%	9,8%	7,0%	8,0%	11,3%
<b>Intervenciones secundarias a largo plazo (*)</b>	6,0%	20,0%	18,1%	29,6%	9,2%	10,4%	2,7%	16,0%

(\*) El período a largo plazo fue de 4 años en el estudio EVAR-1, de 6 años en el estudio DREAM, de 2 años en el OVER y de 3 años en el ACE.

El estudio DREAM y el OVER solo recogen los datos de intervenciones secundarias a largo plazo.

### 5.2.2 C) DISPOSITIVOS Y TÉCNICA

Las endoprótesis constan de un esqueleto metálico que suele ser de acero inoxidable con una versión modificada en aleación en cromo-cobalto-níquel o nitinol, cubierto de un material de politetrafluoroetileno (PTFE) o poliéster. Hoy en día se emplean con mayor frecuencia las endoprótesis bifurcadas que constan de un cuerpo y diversas extensiones que se solapan y que permiten su sujeción y sellado en las arterias ilíacas; los tubos rectos aorto-aórticos y los dispositivos aorto-monoilíacos han quedado reservados para indicaciones específicas. Los últimos progresos en la tecnología de las endoprótesis cubren las limitaciones previas de esta técnica para el tratamiento de los aneurismas yuxtarenales y toracoabdominales<sup>(233-235)</sup>, así como dispositivos que permiten preservar el flujo en la arteria hipogástrica<sup>(236-238)</sup>.

La implantación satisfactoria de una endoprótesis depende en gran medida de una planificación preoperatoria adecuada y precisa. Uno de los elementos principales que distinguen la planificación preoperatoria entre una técnica quirúrgica clásica y una endovascular es la notable dependencia de las técnicas de imagen en esta última para obtener la información necesaria para tomar las decisiones clínicas. En la actualidad, la prueba de imagen de elección para realizar la planificación preoperatoria es el CTA, con el que obtenemos cortes milimétricos y permite hacer reconstrucciones tridimensionales gracias a las cuales la evaluación del sector aorto-ilíaco es más precisa<sup>(239)</sup>.

Una precisa fijación proximal y distal de la endoprótesis es imprescindible para la correcta exclusión del saco aneurismático. Los requisitos anatómicos para la implantación de la endoprótesis son en gran medida comunes entre los distintos dispositivos, aunque pueden existir pequeñas variaciones que vienen recogidas en los manuales de uso<sup>(240)</sup> (Figura 5). En términos generales estos requisitos son<sup>(241)</sup>:

- **Cuello aórtico:** es la zona de aorta entre la arteria renal más baja y el inicio del aneurisma. Es fundamental un sellado circunferencial entre la aorta y la endoprótesis para evitar el desplazamiento distal del dispositivo, así como la fuga de sangre hacia el saco. La mayoría de los dispositivos requieren una longitud de cuello aórtico de 10 o preferiblemente 15 mm. Algunas prótesis poseen un stent proximal libre con pequeños ganchos que permiten fijarlas por encima de las arterias renales, lo cual resulta muy útil en pacientes con cuello corto. La angulación del cuello se refiere a la alteración en la dirección que adopta la aorta respecto al eje central. Por encima de 45-60° se considera desfavorable para un correcto sellado proximal. La forma del

cuello también influye, un cuello cónico se considera por lo general inestable y predispone al desplazamiento distal. La presencia de calcificación o trombo circunferencial puede influir también de manera desfavorable en la capacidad del endoimplante para lograr un sellado proximal óptimo. Los dispositivos comercializados son aptos para AAA con cuello de entre 18 y 32 mm de diámetro y se recomienda sobredimensionar entre un 10 y un 20%.

- Ejes ilíacos: El diámetro y la tortuosidad de las arterias ilíacas pueden influir de manera adversa en la facilidad con la que la endoprótesis atraviesa este trayecto. La mayor parte de los sistemas requieren al menos un segmento de 15-20 mm de arteria ilíaca común con un calibre adecuado (entre 8 y 22 mm) y sin enfermedad avanzada para lograr el sellado distal. La arteria iliaca externa debe tener un diámetro superior a 7-8 mm para que el dispositivo pueda avanzar sin problemas hasta la zona de implantación.

El incumplimiento de alguna de estas condiciones va a dificultar un correcto sellado proximal o distal y por lo tanto se va a favorecer que continúe la presurización del saco aneurismático y que éste siga creciendo.

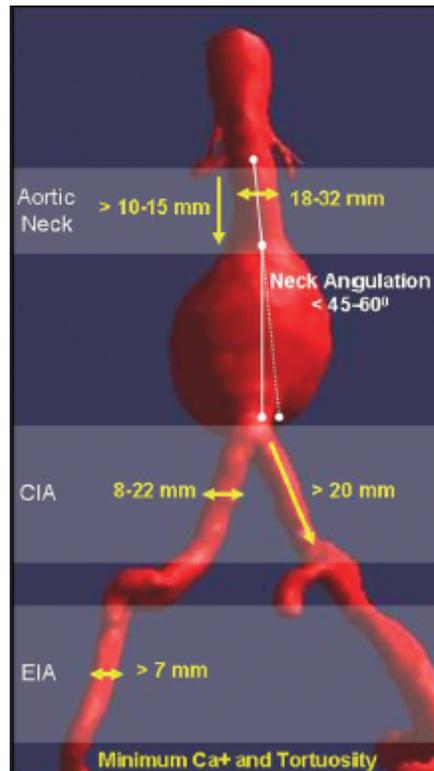


Figura 5: Condiciones de la anatomía aórtica e ilíaca para la implantación de endoprótesis en aorta infrarrenal (CIA: arteria ilíaca común; EIA: arteria ilíaca externa). (Tomado de Shanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ *et al.* "Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair." *Circulation*, 2011: 123:2848-2855

#### 5.2.2 D) COMPLICACIONES

El síndrome post-implante es un fenómeno de no más de 10 días de duración tras la colocación de la endoprótesis que consiste en fiebre, malestar general, molestias abdominales, elevación transitoria de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y de leucocitos<sup>(242,243)</sup>. Tiene una incidencia que oscila entre el 14 y el 60%, presenta una evolución benigna en la mayoría de los casos y su relación con posibles complicaciones futuras aún no está bien establecida<sup>(243,244)</sup>. Esta respuesta inflamatoria sistémica se debe a la liberación de citocinas que sucede tras la trombosis del saco, además algunos autores apuntan a que el material de la endoprótesis influye en la aparición del síndrome post-implante, siendo los dispositivos de poliéster los que inducen una mayor respuesta inflamatoria frente a los de PTFE<sup>(244,245)</sup>. No precisa tratamiento específico salvo antipiréticos y vigilancia evolutiva<sup>(243)</sup>.

El artículo de Schermerhorn *et al*<sup>(211)</sup> recoge los resultados de 39966 pacientes operados de manera electiva de AAA mediante reparación endovascular. Las principales

complicaciones médicas perioperatorias fueron: fallo renal agudo (4,3%), neumonía (3,8%), infarto agudo de miocardio (2,5%) y trombosis venosa profunda (0,9%). Las complicaciones quirúrgicas tempranas fueron menos frecuentes, de entre ellas destacan la embolectomía por isquemia aguda de la extremidad inferior (1,1%), conversión a cirugía abierta (1,1%), revisión quirúrgica por sangrado (0,6%) y resección intestinal por isquemia mesentérica (0,6%).

A medio y largo plazo la complicación más común tras EVAR es la endofuga o endoleak que consiste en la persistencia de flujo sanguíneo dentro del saco aneurismático pero fuera de la endoprótesis<sup>(246)</sup>, afecta hasta a 1 de cada 4 pacientes y como consecuencia de la incorrecta exclusión del aneurisma de la circulación éste puede llegar a romperse<sup>(247-250)</sup>. Es la causa más frecuente de reingreso y reintervención en estos pacientes, con el consiguiente aumento de los costes del procedimiento<sup>(230,251-253)</sup> (Figura 6). Existen 5 tipos de endofugas:

- Endofuga tipo I: sucede por un sellado incompleto proximal (tipo IA), distal (tipo IB) o del ocluser ilíaco (tipo IC), deben ser tratadas mediante una extensión ya que no se van a resolver de manera espontánea. Cuando se detectan en los controles postoperatorios generalmente se deben a un descenso de la endoprótesis o a dilatación del cuello aneurismático. La tendencia a la migración caudal de la endoprótesis se relaciona con la presencia de un cuello infrarrenal con una angulación superior a 60°, longitud inferior a 15 mm o con presencia de trombo. Este tipo de endofugas son de alta presión y por lo tanto está indicado tratarlas ante el elevado riesgo de rotura que asocian<sup>(254)</sup>. Habitualmente se pueden solucionar mediante la implantación de una nueva extensión proximal o distal o dispositivos similares a tornillos que fijan la prótesis a la pared arterial<sup>(255,256)</sup>.
- Endofuga tipo II: está causada por la presencia de flujo retrógrado de ramas de la aorta (habitualmente arteria mesentérica inferior o arterias lumbares) y a diferencia de los tipo I y III, tiene un comportamiento benigno en la mayoría de los casos<sup>(257)</sup>. Es el tipo de endofuga más frecuente, aparece en el 10-20% de los CTA postoperatorios y el 80% se resuelven de manera espontánea en los siguientes 6-12 meses<sup>(250,258,259)</sup>. Su aparición está inversamente relacionada con el volumen del trombo mural y directamente asociada al número de ramas colaterales permeables<sup>(260,261)</sup>. Se ha visto una mayor prevalencia en pacientes añosos y con síndrome metabólico<sup>(262,263)</sup>, en cambio, el tabaco ejerce un efecto protector<sup>(262,264)</sup>. No está indicado repararlos salvo que se evidencie un crecimiento del saco aneurismático superior a 10 mm respecto al diámetro preoperatorio o al de menor tamaño alcanzado durante el

seguimiento<sup>(258,265)</sup>, en ese caso es preciso tratar la rama causante de la fuga mediante embolización o ligadura, y si esto fallara sería necesario realizar una conversión a cirugía abierta<sup>(254,266,267)</sup>.

- Endofuga tipo III: en este caso la fuga se localiza entre dos segmentos de la endoprótesis y se debe tratar tan pronto se detecte debido al elevado riesgo de crecimiento y rotura aneurismática<sup>(254)</sup>. Esta complicación se da en el 2-2,7% de los EVAR y se relaciona con ciertas características anatómicas del AAA como la excesiva longitud y/o tortuosidad, saco voluminoso o cuello desfavorable<sup>(249,268)</sup>. Se solucionan mediante la implantación de una extensión a modo de puente que selle la fuga<sup>(269)</sup>.
- Endofuga tipo IV: se debe a la porosidad del propio tejido de la endoprótesis, cada vez es menos frecuente verlos gracias a la mejora en los materiales empleados en las prótesis. En la arteriografía intraoperatoria se detectan como una mancha indefinida de contraste y se resuelven espontáneamente cuando los pequeños intersticios del material se trombosan<sup>(270)</sup>.
- Endotensión: se define como la presión persistente dentro del saco aneurismático sin que se haya podido demostrar la presencia de una endofuga que lo justifique<sup>(254)</sup>. Se cree que su etiología real es una endofuga no detectada; la ausencia de una causa identificable plantea considerables problemas terapéuticos y a menudo precisan numerosas exploraciones complementarias (arteriografías, medición translumbar de la presión del saco...) hasta poder dar con la causa, lo cual no siempre es factible. El manejo debe ser individualizado en cada caso y en ocasiones se puede llegar a requerir la implantación de una nueva endoprótesis o la conversión a cirugía abierta<sup>(271,272)</sup>.

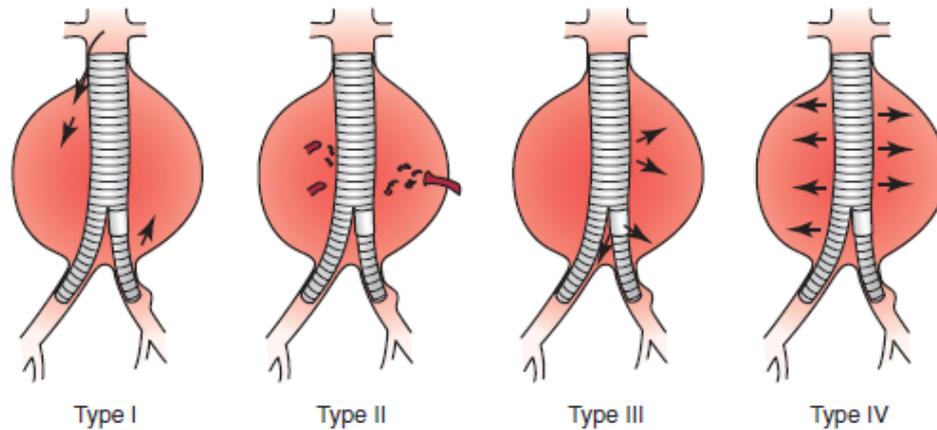


Figura 6: Tipos de endofuga. Tipo I (periprotésico) ocurre en la zona de sellado proximal o distal (o ambas). Tipo II, causado por flujo retrógrado de ramas permeables (arterias lumbares o arteria mesentérica inferior). Tipo III, sellado inadecuado o desconexión entre los componentes. Tipo IV debido a la porosidad del material. (Tomado de White GH, May J, Waugh RC, et al. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg.* 1998;5:305-309)

La migración de la endoprótesis tras EVAR se define como el desplazamiento caudal de más de 10 mm objetivado con una reconstrucción tridimensional del CTA<sup>(273,274)</sup>. Es una complicación tardía que sucede aproximadamente en el 10% de los pacientes, generalmente a partir del segundo año tras la implantación. El principal factor de riesgo con el que se asocia la migración es la presencia de un cuello corto, también influyen la dilatación del cuello, la presencia de trombo, el exceso de sobredimensionamiento y el fallo en la fijación proximal. Como consecuencia de la migración se puede producir la represurización del saco aneurismático, aparición de endofugas tipo IA e incluso la rotura aneurismática. La reparación pasa por la implantación de un nuevo dispositivo que asegure un correcto sellado proximal o la conversión a cirugía abierta<sup>(273,275)</sup>.

La rotura aneurismática tras el tratamiento endovascular es la principal causa de mortalidad tardía relacionada con el aneurisma<sup>(276)</sup>. En un metaanálisis que incluye a 16974 EVAR se detectó una incidencia del 0,9% (IC del 95%: 0,77-1,05) y un tiempo medio de 37 meses hasta la rotura<sup>(247)</sup>. La presencia de una endofuga tipo I es la responsable de más de la mitad de estos casos, existe un riesgo más elevado en aquellos pacientes con un mayor diámetro preoperatorio del AAA, mayor número de complicaciones postoperatorias y mayor tasa de crecimiento aneurismático<sup>(277)</sup>.

La trombosis de la endoprótesis o de una de sus ramas afecta al 3-4% de los pacientes intervenidos de EVAR, generalmente en los 6 primeros meses<sup>(278-280)</sup>. Es más frecuente que suceda en aquellos pacientes con enfermedad oclusiva aorto-ilíaca, ilíacas tortuosas y calcificadas o con anclaje distal de la endoprótesis en la arteria ilíaca externa<sup>(278-281)</sup>. El excesivo sobredimensionamiento y el uso de dispositivos sin soporte externo favorecen la torsión y acodamiento y con ello el riesgo de trombosis<sup>(278,282)</sup>. La oclusión se manifiesta como claudicación intermitente e incluso dolor de reposo y se trata quirúrgicamente mediante trombectomía, fibrinólisis o revascularización por bypass extra-anatómico<sup>(278,281)</sup>.

La isquemia pélvica se suele manifestar como claudicación glútea o disfunción eréctil y menos frecuentemente como isquemia medular o colorrectal<sup>(283,284)</sup>. Se asocia con la oclusión de una o ambas arterias hipogástricas. Se recomienda que en aquellos casos en los que sea necesaria la oclusión de ambas hipogástricas, ésta se realice en dos tiempos y preferiblemente se ocluya la parte más proximal<sup>(285)</sup>.

La infección de la endoprótesis o la formación de una fístula aorto-entérica son complicaciones graves y afortunadamente poco habituales (incidencia del 0,2-0,7%)<sup>(286)</sup>. Su tratamiento consiste en el completo explante de la prótesis, sutura de la aorta y revascularización mediante bypass in-situ o extra-anatómico asociado a antibioterapia prolongada<sup>(287,288)</sup>.

### 5.2.2 E) SEGUIMIENTO

#### - Protocolos actuales:

Todos los pacientes sometidos a EVAR deben ser rutinariamente seguidos de manera indefinida para confirmar la correcta reparación y para detectar las posibles complicaciones descritas (endofugas, dilatación del cuello, migración de la endoprótesis, desconexión modular...)<sup>(1,2,17)</sup>.

El CTA es el *gold-standard* para realizar este tipo de seguimiento<sup>(289,290)</sup>, tiene como principales inconvenientes que precisa la administración de contraste yodado, el cual es nefrotóxico<sup>(291)</sup>, el uso de radiaciones ionizantes<sup>(292,293)</sup> y el elevado coste asociado<sup>(294)</sup>.

La ecografía Doppler es una buena alternativa no invasiva y más barata que el CTA para el estudio de endofugas, pero no tiene validez para detectar la migración o la integridad de la endoprótesis<sup>(295)</sup>. Según un metaanálisis de 42 publicaciones, la sensibilidad y

especificidad en la detección de endofugas de la ecografía Doppler es del 82% (IC del 95%: 66-91%) y 93% (IC del 95%: 87-96%) respectivamente, y de la ecografía Doppler con contraste del 94% (IC del 95%: 85-98%) y 95% (IC del 95%: 90-98%)<sup>(296)</sup>. Entre las principales ventajas que aporta la ecografía frente al CTA, aparte de que no emplea radiaciones ionizantes ni contrastes nefrotóxicos, es que permite precisar la dirección del flujo de la endofuga<sup>(297,298)</sup>. Por otra parte, se trata de una exploración compleja que debe ser realizada por personal experimentado en un laboratorio de diagnóstico vascular no invasivo acreditado y con importantes limitaciones en determinados pacientes como por ejemplo obesos o con abundante gas intestinal.

La proyección anterior y lateral de la radiografía simple de abdomen permite valorar la presencia de fracturas, migración o desconexión modular del dispositivo<sup>(299)</sup>.

La resonancia magnética (RM) y la angio-RM son buenas alternativas, ya que permiten realizar medidas del diámetro del saco aneurismático y detectar endofugas con mayor sensibilidad que el CTA y asociando menor nefrotoxicidad y sin la exposición a radiación ionizante<sup>(300,301)</sup>. Sus mayores inconvenientes son la disponibilidad hospitalaria, la dificultad para valorar la integridad de la endoprótesis y la contraindicación en pacientes claustrofóbicos, portadores de marcapasos, de determinados componentes metálicos y de algunos endoinjertos. Por lo tanto, su principal utilidad es como prueba complementaria al CTA en aquellos pacientes en los que se compruebe crecimiento del saco de origen desconocido<sup>(301)</sup>.

Inicialmente, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomendaba como protocolo de seguimiento tras EVAR la realización de un CTA y una radiografía simple de abdomen al mes, a los 6 y a los 12 meses y posteriormente controles anuales<sup>(302)</sup>. Actualmente, las principales sociedades de Cirugía Vascular aconsejan no realizar el control de los 6 meses, salvo que en el primer estudio se haya detectado una posible endofuga, si cumplido el primer año de la intervención el AAA presenta un tamaño estable o incluso ha disminuido, se puede proseguir el seguimiento mediante ecografía Doppler. En caso de que se identifique cualquier posible complicación (endofuga, crecimiento del saco, migración...) es necesario realizar un CTA para descartarlo. En los pacientes con alergia a contrastes yodados o insuficiencia renal, se ha propuesto sustituir el CTA por ecografía Doppler y CT sin contraste o RM para minimizar el uso de contrastes nefrotóxicos (Figura 7)<sup>(1,2,17)</sup>.

El seguimiento de los pacientes tratados mediante EVAR debe ser de por vida, si bien es verdad que el riesgo de aparición de endofugas disminuye con el tiempo, se han visto casos

en los que éstas se han detectado varios años después de la intervención y con controles intermedios normales<sup>(303)</sup>.

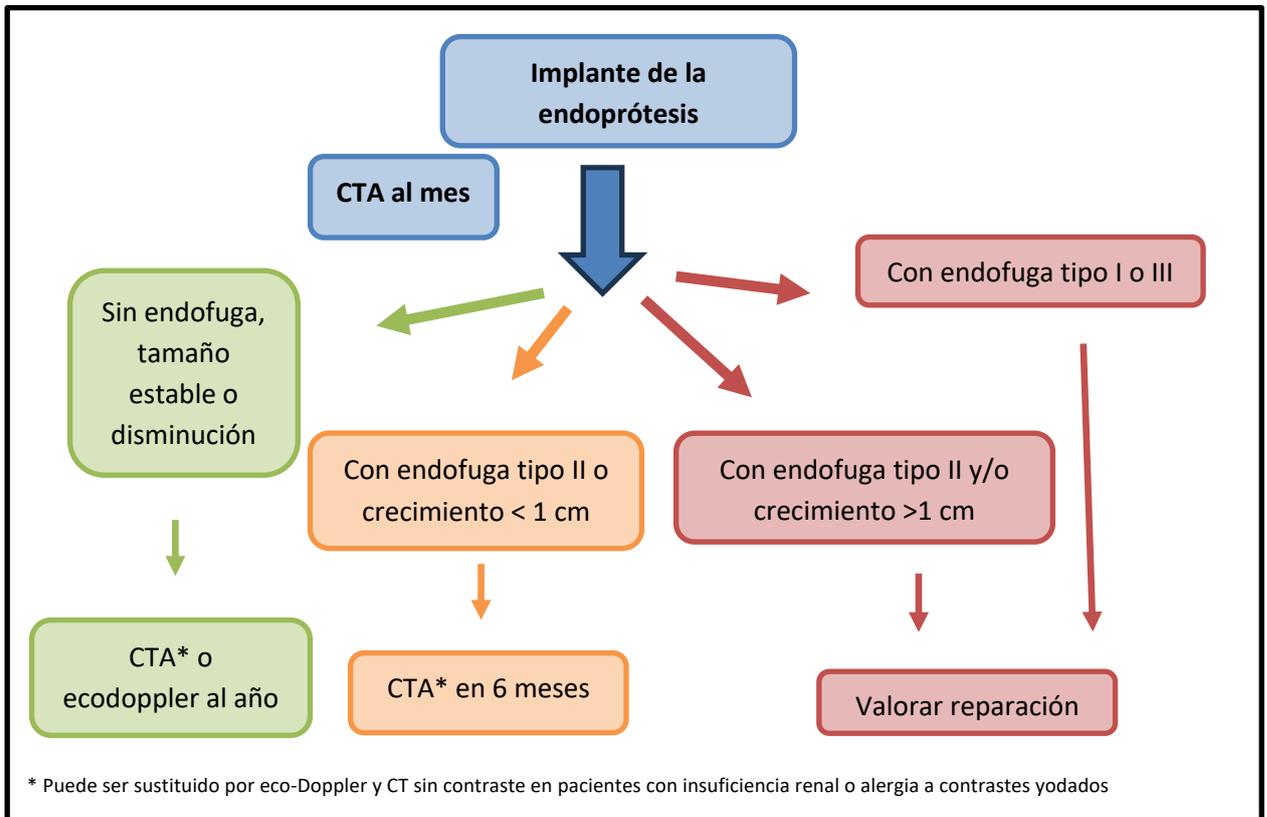


Figura 7: Algoritmo para el seguimiento de pacientes sometidos a EVAR, basado en las recomendaciones de la *European Society for Vascular Surgery (ESVS)* y la *Society for Vascular Surgery (SVS)*.

- Uso de biomarcadores para el seguimiento:

Tal y como se recoge en el apartado de fisiopatología, los AAA están asociados a un proceso inflamatorio crónico y de destrucción de la pared aórtica. La persistencia de la pared aórtica alterada y del trombo mural tras EVAR supone una fuente de mediadores inflamatorios los cuales podrían ser utilizados como indicadores de la actividad de la enfermedad aterosclerótica asociada a los AAA y de su evolución postquirúrgica<sup>(304),305)</sup>. Estos biomarcadores podrían ayudarnos a determinar el riesgo de rotura postEVAR y la necesidad de cirugía secundaria, además podrían emplearse como método de seguimiento y de éxito a medio-largo plazo y reducir en gran medida la morbi-mortalidad asociada a resultados adversos. Se define biomarcador como una molécula medible (proteína o producto metabólico) que expresa un proceso biológico normal o patológico específico en el organismo en un determinado momento<sup>(306)</sup>. Un biomarcador ideal sería aquel con una elevada

sensibilidad capaz de detectar todas las endofugas, así como con una alta especificidad para excluir a aquellos individuos sin endofugas.

Actualmente, no se conoce ningún marcador bioquímico con valor diagnóstico o pronóstico para AAA con suficiente especificidad y sensibilidad como para poder ser utilizado en la práctica clínica. El uso de biomarcadores como predictores de la presencia de AAA se recoge en diversos artículos. Algunas de estas citocinas ya se han mencionado anteriormente en este trabajo en el apartado referente a la fisiopatología del AAA. Se ha observado una asociación positiva entre presencia de AAA y niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ <sup>(83)</sup>, IL-6<sup>(58,75,81,83,84,86,87)</sup>, IL-8<sup>(75)</sup>, MMP-9<sup>(29,52,56,58,67,307)</sup>, MMP-1<sup>(67)</sup>, TIMP-1<sup>(67,308,309)</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>(83,84,86,92)</sup>, osteoprotegerina<sup>(81)</sup>, osteopontina<sup>(81)</sup>, homocisteína<sup>(94,98)</sup>, PCR<sup>(29,81,86,104-106,115)</sup>, dímero D<sup>(104,108,109,111,112)</sup> y fibrinógeno<sup>(104,108,109,112,113)</sup>.

Las principales apolipoproteínas constituyentes de HDL y LDL son la apo A-I y la apo B respectivamente y su medición es más precisa que la concentración plasmática de HDL o LDL en la valoración del riesgo cardiovascular y en la necesidad de tratamiento hipolipemiante<sup>(310)</sup>. No se ha podido demostrar su implicación en la fisiopatología del AAA, pero sí se ha observado una correlación negativa de ambas con el diámetro aórtico y con el volumen del trombo intraluminal<sup>(84,311-313)</sup>.

Existen numerosas publicaciones que comparan el efecto a corto plazo de la respuesta inflamatoria de la reparación abierta del AAA frente a la endovascular, todos estos estudios coinciden en que la elevación de marcadores de la inflamación es muy superior en la cirugía convencional<sup>(314-317)</sup>. Sorprendentemente apenas existen datos disponibles de los efectos de EVAR a medio y largo plazo sobre los mediadores inflamatorios que pueden ser utilizados como biomarcadores de la actividad de la enfermedad aterosclerótica después del EVAR.

El biomarcador más estudiado en el seguimiento de pacientes intervenidos de EVAR es la *MMP-9*, cuyo papel en la patogénesis de los AAA ya se ha destacado anteriormente. Uno de los trabajos más completos es el de Ng *et al*<sup>(318)</sup>, se trata de un metaanálisis de cinco estudios<sup>(319-323)</sup> que incluye un total de 127 sujetos sometidos a EVAR en los que se recogen las concentraciones de MMP-9 circulante y las compara entre los pacientes en los que se observó presencia de endofuga y los que no. Antes de la intervención los niveles plasmáticos de MMP-9 eran similares en todos los individuos y estas cifras disminuyeron en los casos de correcta exclusión. Sin embargo, en los pacientes con endofuga al mes tenían niveles más elevados de MMP-9 aunque sin alcanzar significación estadística y a los 3 meses tenían cifras de MMP-9 significativamente superiores. Esto sugiere que la perfusión continua del saco perpetúa la

remodelación de la pared aórtica y por lo tanto la activación de las metaloproteinasas<sup>(324)</sup>. En uno de los trabajos analizados se recoge que el valor de concentración plasmática de MMP-9 a partir del cual debemos tener una alta sospecha de endofuga es 55,18 ng/ml con una sensibilidad del 100% (IC del 95%: 80,5-100%) y especificidad del 96% (IC del 95%: 75,1-99,9%)<sup>(323,325)</sup>.

Aparte de la MMP-9, también se ha comprobado que la concentración plasmática de MMP-3 disminuye tras la correcta exclusión del aneurisma, se eleva de manera significativa en los pacientes con endofuga y vuelve a descender una vez corregida la fuga<sup>(319,320)</sup>.

La IL-6 también se ha estudiado como marcador en el seguimiento de los pacientes intervenidos de EVAR. Nessvi *et al*<sup>(304)</sup> estudiaron 21 pacientes intervenidos de EVAR y compararon la concentración plasmática de IL-6, TNF- $\alpha$ , endotelina 1 (ET-1) y *soluble urokinase plasminogen activator receptor* (suPAR) antes y 53 meses después de la intervención y compararon los resultados en función del crecimiento del saco aneurismático. La concentración de IL-6 no varió en el grupo de pacientes con disminución del saco (2,5 pg/ml y 3,0 pg/ml; p=0,2) y aumentó significativamente en los pacientes con aumento de tamaño del saco (2,0 pg/ml y 9,0 pg/ml; p=0,03). Los niveles de suPAR se elevaron en todos los pacientes, pero de manera más marcada en el grupo de crecimiento del saco (7,1 ng/ml y 8,2 ng/ml; p=0,04). Los resultados que obtuvo de ET-1 y TNF- $\alpha$  no presentaron una asociación significativa con la modificación del tamaño del saco.

Según el trabajo publicado por Yates *et al*<sup>(326)</sup> en el que compararon muestras plasmáticas de 17 pacientes con AAA antes del EVAR y 6 meses después, de todas las citocinas analizadas, solo IL-1 $\alpha$  e IL-8 presentaron un descenso significativo tras la correcta exclusión del saco. Por el contrario, las determinaciones de IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  y TNF- $\beta$  apenas se modificaron.

Los niveles plasmáticos de dímero-D ascienden en el postoperatorio del EVAR en relación con la trombosis del saco y retornan a niveles basales en el primer mes<sup>(327-329)</sup>, salvo que se produzca una endofuga, en cuyo caso su concentración plasmática volverá a elevarse. Niveles sanguíneos por debajo de 980 ng/ml descartan la presencia de una endofuga tipo I con un valor predictivo negativo del 100% y niveles inferiores a 860 ng/ml garantizan el decrecimiento del saco con valor predictivo negativo del 80,8%<sup>(330)</sup>.

El fibrinógeno experimenta un descenso en las primeras 24 horas postintervención debido a la pérdida hemática y a la coagulopatía de consumo, pero posteriormente se produce

un incremento que alcanza su pico al tercer día postoperatorio, provocado por la reacción inflamatoria postquirúrgica<sup>(331)</sup>. En los días sucesivos vuelve a disminuir aunque sin retornar a los niveles preoperatorios incluso 6 meses después<sup>(327,332)</sup>. Hasta la fecha un único estudio ha relacionado los niveles plasmáticos de fibrinógeno con la aparición de endofugas. En este trabajo se determinaron las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno en 94 pacientes tratados mediante EVAR en el preoperatorio y a las 24 horas y se observó que la diferencia entre ambas mediciones era significativamente mayor en aquellos casos que desarrollaron una endofuga en los meses sucesivos; también se analizó una posible relación con otras complicaciones como la isquemia aguda o con la necesidad de reintervención pero no se obtuvo ninguna asociación relevante<sup>(333)</sup>.

Otro mediador inflamatorio que podría ser utilizado como indicador de resultado desfavorable de EVAR es la *proteína C reactiva* (PCR). De Haro *et al*<sup>(334)</sup> observaron que existía una asociación positiva entre el incremento en las concentraciones de PCR y la expansión del saco aneurismático en ausencia de endofuga. Cabe destacar que la proporción de pacientes con crecimiento del saco era inusualmente elevada (63%).

Moxon *et al*<sup>(335)</sup> han publicado un trabajo en el que difieren de lo anteriormente expuesto y concluyen que no existe una asociación entre la elevación de determinados biomarcadores y la aparición de endofugas postEVAR. En el estudio se incluyeron 75 pacientes tratados mediante EVAR de los cuales el 32% presentó una endofuga en los 6 primeros meses. El análisis de las concentraciones plasmáticas de MMP-9, osteoprotegerina, dímero-D, homocisteína y PCR antes y después de la intervención reveló que no existía ninguna asociación con la incorrecta exclusión del saco aneurismático. Sin embargo, debemos resaltar que existe una discordancia entre el momento en el que se tomaron las muestras sanguíneas (al menos 3 meses tras la operación) y el momento en el que se realizó el CTA que determina si existe fuga o no (6 meses después). Esta diferencia, que en algunos casos puede ser de hasta 3 meses, cuestiona los resultados de este estudio.

Tal y como se ha expuesto anteriormente, son muchos los mediadores inflamatorios implicados en la fisiopatología de los AAA y muy pocos los que se han estudiado como biomarcadores en el seguimiento a medio y largo plazo de los pacientes intervenidos mediante técnicas endovasculares.



## **II- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología que llega a afectar hasta a uno de cada 20 individuos mayores de 60 años, si bien es verdad, que la mayoría de ellos se encuentra por debajo del rango quirúrgico<sup>(7)</sup>. El proceso fisiopatológico por el que se produce un AAA consiste en la proteólisis de los componentes estructurales de la pared aórtica, infiltrado inflamatorio de la pared y alteración de las fuerzas biomecánicas de la misma<sup>(3)</sup>.

En aquellos casos en los que está indicada la reparación del AAA vemos que cada vez más se opta por realizarla mediante un procedimiento endovascular (EVAR). Esta modalidad de tratamiento ofrece una reducción significativa en cuanto a la tasa de morbi-mortalidad perioperatoria en comparación con la reparación abierta. Sin embargo, se asocia a una mayor tasa de reintervenciones a lo largo del seguimiento postquirúrgico<sup>(221,227,228,230-232)</sup>. La complicación más frecuente del EVAR y la principal causa de reingreso y reintervención es la presencia de endofugas. La endofuga es la persistencia de flujo sanguíneo en el saco aneurismático y se puede originar por diversas causas, las más habituales son: sellado incompleto de la endoprótesis, flujo retrógrado a través de colaterales y desconexión entre dos módulos de la prótesis. El hecho de que siga habiendo flujo sanguíneo en el interior del saco implica que éste pueda seguir expandiéndose y por lo tanto siga habiendo riesgo de rotura del mismo. Para evitar llegar a esta situación se recomienda que todos los pacientes intervenidos de EVAR sean seguidos de manera indefinida y así poder identificar a aquéllos que precisen una reintervención<sup>(251,253,254)</sup>.

La angiotomografía computarizada o *computed tomography angiography* (CTA) es la prueba de imagen *gold-standard* para el seguimiento; la ecografía-Doppler, que evita el uso de radiaciones ionizantes y de contrastes nefrotóxicos, también puede ser útil para el seguimiento, aunque presenta diversas limitaciones y se trata de una exploración compleja que debe ser llevada a cabo por personal experimentado<sup>(289)</sup>. En los últimos años se han publicado diversos trabajos que apuntan a otra posibilidad con la que también se podrían detectar endofugas: el análisis en sangre de la concentración de diversos biomarcadores relacionados con la patogénesis del AAA<sup>(318-325,327,328)</sup>.

De lo anteriormente planteado se desprende la siguiente hipótesis de trabajo:

1. Hipótesis nula: la concentración plasmática de determinados biomarcadores en pacientes sometidos a EVAR no se relaciona con la presencia de endofuga.

H0:  $P_1 = P_2$ ;  $p < 0,05$ . 1 cola.

2. Hipótesis alternativa: la elevación o disminución en sangre de determinados biomarcadores en pacientes sometidos a EVAR se relaciona con la presencia de endofuga.

H1:  $P_1 > P_2$ ;  $p < 0,05$ . 1 cola.

## **2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **- Objetivo principal:**

Definir un modelo predictivo de complicaciones después de EVAR a corto y medio plazo a partir de variables clínicas, serológicas y anatómicas.

### **- Objetivos específicos:**

1. Conocer el comportamiento de los mediadores inflamatorios a corto y medio plazo después de EVAR.

2. Estudiar la relación de los niveles de mediadores inflamatorios con las modificaciones morfológicas del AAA y la aparición de nuevos eventos clínicos.

3. Analizar la función de estos mediadores inflamatorios como biomarcadores en la evolución postquirúrgica de los AAA.

4. Estudiar la relación de los niveles de mediadores inflamatorios con la presencia de endofugas tras la reparación endovascular de un AAA.

5. Determinar el punto de corte óptimo de las citocinas asociadas a complicaciones postEVAR para el diagnóstico de las mismas.

# III- MATERIALES Y MÉTODO



## **1. GENERALIDADES DEL ESTUDIO**

- Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional de cohorte prospectivo.

- Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes intervenidos de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal asintomático y no complicado de forma consecutiva entre junio de 2015 y junio del 2016 en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid tratados mediante endoprótesis bifurcada.

- Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los pacientes con AAA sintomático o inflamatorio, múltiples aneurismas sincrónicos (de aorta torácica, femoral o poplíteo), AAA no infrarrenales (yuxtarenales, suprarrenales o toracoabdominales), pacientes con procesos inflamatorios o infecciosos activos, con antecedentes de intervenciones quirúrgicas o traumatismo mayor en los 60 días previos, en tratamiento con medicación antiinflamatoria o inmunosupresora así como los pacientes que requirieron otras morfologías de endoprótesis diferentes a la señalada o que rechazaran ser incluidos en el estudio.

- Consideraciones éticas:

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid cumpliendo los principios de la declaración de Helsinki. Todos los pacientes han firmado voluntariamente el consentimiento informado para participar en dicho estudio (anexo 1).

- Financiación del estudio:

La medición de PCR, IL-2, IL-6, apo A-I, apo B, homocisteína, dímero D y fibrinógeno se ha realizado en el laboratorio general del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por lo que no ha supuesto ningún coste adicional. La medición de IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 y TNF- $\alpha$  se ha realizado en un laboratorio externo, dichas determinaciones han sido financiadas mediante una ayuda económica enmarcada en el programa de acciones científicas y formativas de la fundación SEACV.

Los CTA llevados a cabo forman parte del protocolo habitual de seguimiento por lo que tampoco han supuesto ningún coste adicional.

## **2. PACIENTES**

Se han reclutado 50 pacientes sometidos a EVAR. A todos se les ha administrado 100 mg de ácido acetilsalicílico en el preoperatorio, en el postoperatorio y lo han seguido tomando como medicación crónica. Los pacientes han sido evaluados durante el seguimiento mediante un angio-CTA a los 6 y a los 12 meses como práctica clínica habitual. El diámetro máximo del aneurisma se define como el diámetro transversal más pequeño en el corte con mayor amplitud del aneurisma.

En relación a los hallazgos del angio-CTA a lo largo del seguimiento se han distinguido dos grupos de pacientes diferentes según la existencia de endofuga:

- Grupo 1: No endofuga: pacientes sometidos a EVAR sin evidencia de endofuga.
- Grupo 2: Endofuga: pacientes sometidos a EVAR con posterior desarrollo de endofuga.

Para el análisis referente al preoperatorio, la distinción entre estos grupos se ha realizado en función del posterior desarrollo de endofuga a lo largo del seguimiento.

### 3. VARIABLES CLÍNICAS

Se han tomado como variables basales de los pacientes las siguientes características: edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo activo, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia), comorbilidad (cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal crónica y enfermedad cerebrovascular), medicación habitual (especialmente el tratamiento con estatinas), diámetro medio anteroposterior del aneurisma y tipo de endoprótesis empleada.

#### **Definiciones:**

Tabaquismo: fumadores activos.

Diabetes mellitus: presencia de una glucemia postprandial mayor de 7 mmol/l, también se consideran diabéticos aquellos pacientes con tratamiento antidiabético (dietético, antidiabéticos orales o insulina).

Hipertensión arterial: la necesidad de administración de tratamiento antihipertensivo o la presencia de una presión sistólica superior a 140 mmHg, presión diastólica superior a 90 mmHg o una presión sistólica mayor de 130 y/o diastólica de 80 mmHg en pacientes diabéticos.

Cardiopatía isquémica: episodios de angina o síndrome coronario agudo con demostración de obstrucción de arterias coronarias por métodos invasivos o no invasivos.

Hipercolesterolemia: presencia de niveles plasmáticos de colesterol total mayor de 200 mg/dl, y/o LDL mayor de 100 mg/dl, y/o paciente ya diagnosticado de hipercolesterolemia y con medicación específica para ello o bien que siguen una dieta supervisada.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): aquellos pacientes que así han sido etiquetados por un neumólogo y que además reciben tratamiento y/o seguimiento específicos.

Insuficiencia renal crónica: concentración de creatinina sérica mayor de 1,5 mg/dl y/o tasa de filtración glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Enfermedad cerebrovascular: incluye los antecedentes de accidente cerebral isquémico transitorio y/o ictus y/o estenosis carotídea superior al 50% asintomática en el estudio ecográfico de troncos supraaórticos realizado de rutina.

## 4. VARIABLES SEROLÓGICAS

Una vez que los pacientes firmaron el consentimiento informado se obtuvo una muestra sanguínea de 20 ml tras 12 horas de ayuno en el preoperatorio, a los 7 días, a los 6 y a los 12 meses. El suero fue aislado mediante centrifugación a 1000 g durante 10 minutos, dividido en alícuotas y almacenado hasta su uso a -80 °C en un ultracongelador vertical.

Se realizó la medición de citocinas y quimiocinas en el suero que demostraron ser potenciales biomarcadores del comportamiento de los AAA, cubriendo el estudio de diferentes procesos fisiopatológicos (proteólisis, oxidación-reducción, quimiotaxis, metabolismo proteico, fibrinolisis e inflamación). Así se cuantificaron las concentraciones circulantes de proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), dímero D, proteína C reactiva (PCR), interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , homocisteína, fibrinógeno y apolipoproteínas A-I (apo A-I) y B (apo B).

Las citocinas y quimiocinas se midieron usando el panel Bio-Plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay de Bio-Rad®, siguiendo las instrucciones del fabricante. Estos paneles se basaron en el uso de la citometría de flujo y permitieron la medición cuantitativa de mediadores inmunes diferentes. El principio de este análisis fue similar a un inmunoensayo tipo sándwich.

Los anticuerpos dirigidos contra mediadores inmunológicos diana estaban unidos covalentemente a microesferas magnéticas teñidas internamente. Las microesferas reaccionaron con las biomoléculas diana presentes en la muestra. El principio fue similar al de un *microarray* pero con la ventaja de utilizar sondas adheridas sobre partículas en suspensión en lugar de fijar sobre una superficie, con objeto de aumentar su sensibilidad.

Al igual que en el kit de diagnóstico de virus respiratorios, los datos de la reacción fueron adquiridos usando el sistema Luminex®, el cual permitió cuantificar la intensidad de las reacciones bioquímicas que tuvieron lugar en la superficie de las microesferas. Este aparato emitió una radiación con una longitud de onda capaz de excitar las moléculas de fluorocromo contenidas en las microesferas. La intensidad de la fluorescencia emitida por éstas permitió diferenciar el analito que se mide en cada caso. Otro láser excitó las moléculas de ficoeritrina que se añadieron al final del ensayo y mediante el sistema óptico de detección del Luminex® se midió la intensidad de la reacción que tuvo lugar en la superficie de las microesferas y el software del Luminex® calculó automáticamente la concentración de cada mediador en la

muestra problema, empleando una curva estándar derivada de una suspensión de mediador estándar, de concentración conocida y de la que se hicieron diluciones seriadas. Para una adecuada adquisición de los datos, las microesferas fueron teñidas con una combinación de dos colorantes fluorescentes en proporciones conocidas de manera que cada microesfera tenía asignado un número (región de la microesfera) del 1 al 100 según la ratio de los dos colorantes fluorescentes.

- Protocolo de trabajo

Se prepararon los estándares realizando diluciones seriadas (1/4) de un estándar suministrado con el kit resultando 8 estándares que fueron analizados por duplicado. Como control negativo se utilizó diluyente del estándar.

Se prepararon las muestras realizando diluciones 1/4 para el análisis de citocinas. Se humectó la placa con 150  $\mu$ l del tampón y posteriormente se eliminó el tampón mediante filtración por vacío.

Una vez preparada la placa se añadieron las microesferas las cuales incorporaban el anticuerpo dirigido frente a los diferentes mediadores. Tras el lavado de los micropocillos se volvieron a añadir los estándares, controles y muestras en su pocillo correspondiente (50  $\mu$ l). Se incubó la placa a temperatura ambiente y en agitación durante 30 minutos.

Tras la incubación se realizaron tres lavados y se añadieron 25  $\mu$ l del anticuerpo de detección (marcado con biotina) a cada pocillo. Se realizó una segunda incubación a temperatura ambiente y en agitación durante 30 minutos. Como resultado se formó un sándwich de anticuerpos alrededor del mediador.

Pasado el tiempo de incubación se realizaron tres lavados de la placa, se adicionó la solución de estreptavidina-ficoeritrina (SAPE) previamente diluida a cada pocillo y se incubó a temperatura ambiente en agitación durante 10 minutos. Durante esta incubación el SAPE se unió al anticuerpo de detección biotinilado en la superficie de la microesfera (Figura 8).



## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando el número y el porcentaje de pacientes para las variables cualitativas y la media con la desviación estándar (DS) o la mediana con el rango intercuartílico para las variables cuantitativas.

Se determinó el tipo de distribución de la muestra de nuestro estudio para saber si es normal o no, mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov y posteriormente, se estudió la relación estadística entre los niveles séricos de los diferentes mediadores inflamatorios y el posible crecimiento o complicación del tratamiento endovascular.

Se realizó un estudio multivariante donde se incluyeron todas las variables que presentaron un valor  $p < 0,2$  en el análisis univariante y se ajustaron por la edad y el tabaquismo activo. Sobre la base de estudios publicados previamente se ha estimado que el tamaño muestral debe ser 50 pacientes para un valor del error  $\alpha$  de 0,05 y un poder estadístico  $\beta$  de 90%.

Se analizó el potencial diagnóstico de los biomarcadores que resultaron estadísticamente significativos para la detección de endofugas. Mediante el cálculo de las curvas ROC (*Receiver operating characteristic*) y del área bajo la curva o AUC (*area under the curve*), se estimó en base al índice de Youden el punto de corte que ofrecía una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de endofugas.

Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS 29.0 ([www.spss.com](http://www.spss.com)), aceptando como un valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ , siendo éste el error  $\alpha$ .



## **IV- RESULTADOS**



## 1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En nuestro estudio se incluyeron 50 pacientes, todos ellos varones con una edad media  $72,20 \pm 8,91$  (57 - 86) años, los cuales fueron sometidos a reparación endovascular de AAA infrarrenal de diámetro medio 52,16mm (41,32 – 97,80mm). Los factores de riesgo cardiovascular y las principales comorbilidades se exponen en la tabla 4. Todos los pacientes recibían tratamiento con estatinas y ácido acetil salicílico y a todos ellos se les implantó una endoprótesis bifurcada aortoiliaca bilateral. El tipo de endoprótesis empleada se recoge en la Tabla 5.

Tabla 4: Factores de riesgo cardiovascular y principales comorbilidades

	<b>N (%)</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	32 (64)
<b>Dislipemia</b>	28 (56)
<b>Fumador</b>	20 (40)
<b>Cardiopatía isquémica</b>	12 (24)
<b>Diabetes mellitus</b>	8 (16)
<b>EPOC</b>	2 (4)

Tabla 5: Tipo de endoprótesis implantada

	<b>N (%)</b>
<b>Endurant II</b>	31 (62)
<b>Jotec</b>	10 (20)
<b>Anaconda</b>	8 (16)
<b>Nellix</b>	1 (2)
<b>Total</b>	50 (100)

Más de dos tercios de los pacientes no tuvieron ninguna complicación postoperatoria. Las complicaciones del 32% de los pacientes se describen en la Tabla 6, de ellas la más frecuente fue la insuficiencia renal asociada al procedimiento endovascular que aconteció en 4 de los 50 pacientes estudiados. Los dos casos de isquemia aguda se resolvieron satisfactoriamente mediante trombectomía femoral.

Tabla 6: Complicaciones postoperatorias

	<b>N (%)</b>
<b>Insuficiencia renal</b>	4 (8)
<b>Infección vía central</b>	2 (4)
<b>Hematoma inguinal</b>	2 (4)
<b>Infarto renal</b>	2 (4)
<b>Isquemia de miembros inferiores</b>	2 (4)
<b>Colitis isquémica</b>	2 (4)
<b>Infección urinaria</b>	2 (4)

De los 50 pacientes intervenidos, ninguno falleció en el postoperatorio inmediato y 4 (8%) fallecieron antes de cumplir el primer año postintervención, en ninguno de ellos la causa de la muerte estuvo relacionada con el aneurisma. De los 4 pacientes fallecidos 2 pertenecían al grupo con endofuga (uno falleció por infarto agudo de miocardio y otro como consecuencia de una infección respiratoria) y los otros 2 al grupo sin endofuga (uno falleció por infarto agudo de miocardio y otro por una isquemia intestinal).

En el CTA de control en los primeros 6 meses se detectaron 12 pacientes (24%) con endofuga de los cuales a dos se les dejó de evidenciar la endofuga en el CTA de los 12 meses (17,39%) (Tabla 7). Los diferentes tipos de endofugas detectados durante el seguimiento se recogen en la Tabla 8. Hubo dos pacientes con una endofuga tipo IA y ninguno de ellos fue tratado en los primeros 12 meses. En un caso la presencia de contraste dentro del saco se interpretó como reflujo procedente de las arterias lumbares y no fue hasta el CTA anual que no se confirmó que provenía de un defecto de sellado proximal. El otro caso sí que fue clasificado desde un principio como endofuga tipo IA, pero se desestimó la reparación debido a las comorbilidades del paciente y a la complejidad técnica que supondría la intervención.

Tabla 7: Número de pacientes con y sin endofuga a los 6 y a los 12 meses.

	6 meses N (%)	12 meses N (%)
<b>No endofuga</b>	38 (76)	38 (82,61)
<b>Endofuga</b>	12 (24)	8 (17,39)

Tabla 8: Clasificación de los diferentes tipos de endofuga a lo largo del seguimiento.

	6 meses N (%)	12 meses N (%)
<b>Endofuga tipo I</b>	2 (16,66)	2 (25)
<b>Endofuga tipo II</b>	10 (83,33)	6 (75)

En relación con los hallazgos del CTA a los 6 meses se observó un crecimiento medio del diámetro de los AAA con fuga de 4,18 mm mientras que los AAA correctamente presurizados disminuyeron su diámetro medio en 1,44 mm, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ). A los 12 meses la disminución media del diámetro de los aneurismas sin endofuga fue de 5,71 mm mientras que en el grupo con endofuga se produjo un aumento medio de 5,06 mm ( $p=0,02$ ) (Tablas 9 y 10, Figura 10).

Tabla 9: Diferencia de diámetro del AAA en los pacientes con y sin endofuga a los 6 meses de la intervención.

	Diámetro medio preoperatorio	Diámetro medio 6 meses	Diferencia	Desviación típica	p	Intervalo de confianza 95%
<b>Sin endofuga</b>	51,86	50,42	-1,44	4,69	0,001	3,36 a 11,85
<b>Con endofuga</b>	53,11	57,29	4,18	9,53		

Tabla 10: Diferencia de diámetro del AAA en los pacientes con y sin endofuga a los 12 meses de la intervención.

	Diámetro medio preoperatorio	Diámetro medio 12 meses	Diferencia	Desviación típica	p	Intervalo de confianza 95%
<b>Sin endofuga</b>	51,86	46,15	-5,71	9,04	0,02	1,41 a 13,81
<b>Con endofuga</b>	53,11	58,17	5,06	6,92		

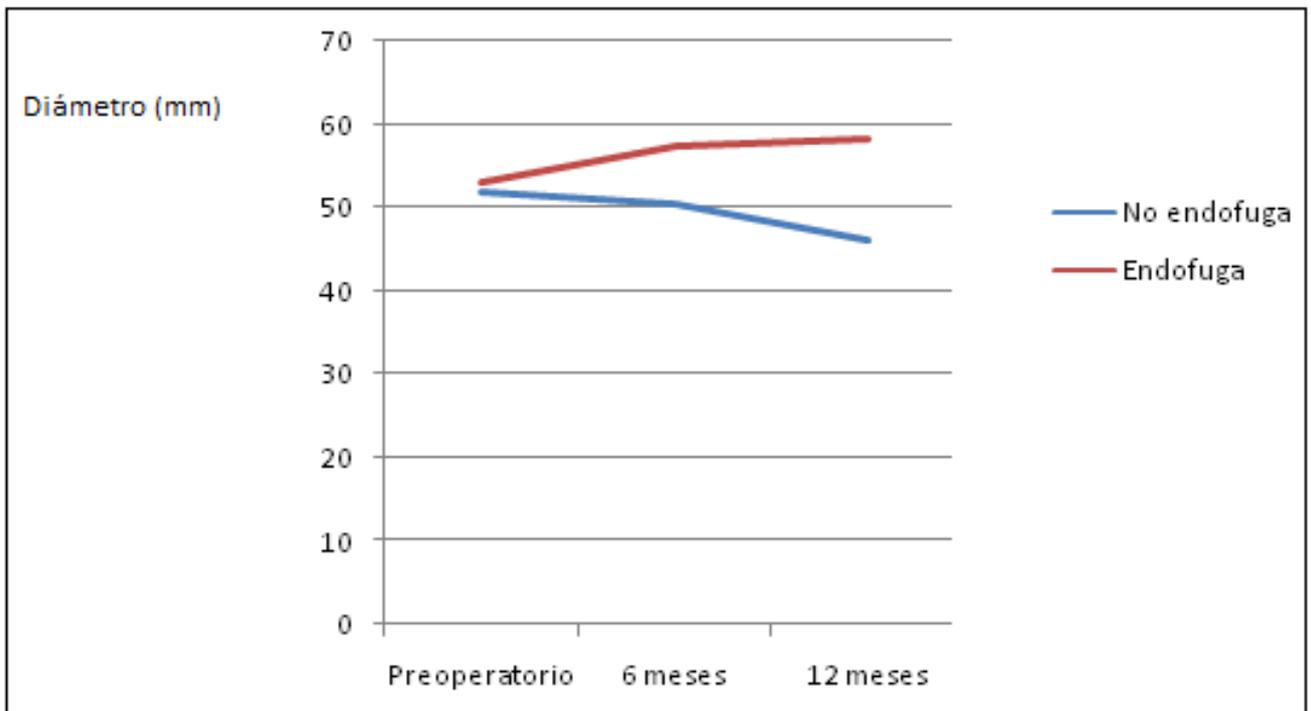


Figura 10: Diámetro medio de los AAA con y sin endofuga

## 2. FACTORES PRONÓSTICOS DEL DESARROLLO DE ENDOFUGAS

Se realizó un análisis de regresión logística para estudiar los factores de riesgo que pueden influir en el desarrollo de endofuga. En este análisis se incluyeron las siguientes variables categóricas como covariables: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, EPOC, hábito tabáquico, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular e isquemia arterial crónica de extremidades. Las variables sexo y tratamiento con estatinas no se tuvieron en cuenta en este análisis puesto que la totalidad de los individuos eran hombres y tomaban estatinas.

Dados los valores de las variables independientes podemos estimar la probabilidad de que se presente el evento de interés, en nuestro caso, el desarrollo de una endofuga. Además, nos permite estudiar la influencia de cada variable independiente (covariables) sobre la variable dependiente (endofuga) en forma de *odds ratio* (OR).

La ecuación de regresión que nos ofrece el modelo nos dice que la covariable tabaquismo tiene una asociación negativa significativa con el desarrollo de endofugas ( $p=0,008$ ), mientras que las covariables cardiopatía isquémica ( $p=0,004$ ) y edad superior a 80 años ( $p=0,003$ ) mostraron una relación estadísticamente significativa con la aparición de endofugas en el postoperatorio. La OR de tabaquismo fue de 0,001 (IC del 95%: 0,000-0,16), de edad avanzada 1,64 (IC del 95%: 1,18-2,26) y de cardiopatía isquémica 2,15 (IC del 95%: 0,01-4,28); siendo este modelo capaz de clasificar de forma correcta al 80% de los pacientes. El resto de variables estudiadas no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 11). Los coeficientes de las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa fueron: 7,67 para la variable cardiopatía, -6,88 para la variable tabaquismo y 0,49 para la variable edad. De forma que la ecuación de regresión de nuestro modelo se expresa de la siguiente forma:

LN OR de la variable "ENDOFUGA" =  $-39,102 + 7,67 \text{ CARDIOPATÍA} - 6,88 \text{ TABAQUISMO} + 0,49 \text{ EDAD AVANZADA}$ .

La probabilidad de desarrollar una endofuga sería la siguiente:

$$p = e^{\beta_0 + \beta_1 x} / 1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}$$

$$p = e^{-39,102 + 7,67 (\text{CARDIOPATÍA}=1) - 6,88 (\text{TABAQUISMO}=1) + 0,49 \text{ EDAD}} / 1 + e^{-39,102 + 7,67 (\text{CARDIOPATÍA}=1) - 6,88 (\text{TABAQUISMO}=1) + 0,49 \text{ EDAD}}$$

Para un paciente cardiópata, no fumador y mayor de 80 años, la probabilidad de desarrollar una endofuga en base a sus factores de riesgo es 0,9.

Para un paciente no cardiópata, fumador y con menos de 80 años, la probabilidad de desarrollar una endofuga en base a sus factores de riesgo es de 0,0079.

Tabla 11: Clasificación de las variables relacionadas con la aparición de endofuga.

	<b>Coficiente</b>	<b>OR</b>	<b>Intervalo de confianza 95%</b>	<b>p</b>
<b>Cardiopatía isquémica</b>	7,67	2,15	0,01 a 4,28	0,004
<b>Tabaquismo</b>	-6,88	0,001	0,00 a 0,16	0,008
<b>Edad avanzada</b>	0,49	1,64	1,18 a 2,26	0,003

### 3. CAMBIOS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE BIOMARCADORES ANTES Y DESPUÉS DE EVAR Y SU RELACIÓN CON LA APARICIÓN DE ENDOFUGAS

Las concentraciones de los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF- $\alpha$ , PCR, apo A-I, apo B, homocisteína, dímero D y fibrinógeno en el preoperatorio, a los 7 días, a los 6 y a los 12 meses en los pacientes sin fuga y con fuga se muestran en las siguientes tablas y figuras.

### 3.1 INTERLEUCINA 1 $\beta$

Los niveles de IL-1 $\beta$  fueron similares en ambos grupos en el preoperatorio. A lo 7 días y a los 6 meses fueron superiores en el grupo de no endofuga, sin embargo, la situación se invirtió a los 12 meses, en donde fueron significativamente más elevados ( $p=0,006$ ) en el grupo de endofuga (Tabla 12, Figura 11).

Tabla 12: Niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  (pg/ml)

IL-1 $\beta$	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	0,42	0,61	0,79	-0,04	-0,34 a 0,26
• Endofuga	0,46	0,52			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	0,48	0,73	0,01	0,27	0,06 a 0,47
• Endofuga	0,21	0,43			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	0,78	0,86	0,056	0,32	-0,008 a 0,64
• Endofuga	0,46	0,52			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	0,84	0,99	0,006	-2,95	-4,95 a -0,95
• Endofuga	3,79	3,72			

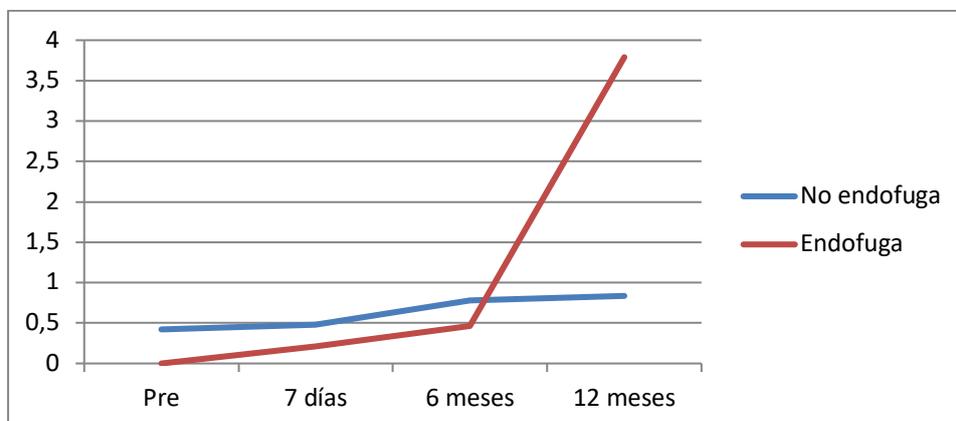


Figura 11: Niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$  (pg/ml)

### 3.2 INTERLEUCINA 2

La evolución de IL-2 desde el preoperatorio hasta el control anual fue de crecimiento progresivo en todos los pacientes. La medición a los 7 días, en la que se observó que la concentración era superior en el grupo sin endofuga, fue la única que alcanzó significación estadística ( $p < 0,001$ ). El resto de las mediciones realizadas no arrojó diferencias relevantes (tabla 13, figura 12).

Tabla 13: Niveles plasmáticos de IL-2 (pg/ml)

IL-2	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	557,78	152,63	0,58	20,57	-53,47 a 94,63
• Endofuga	537,20	130,75			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	900,94	495,29	<0,001	231,94	110,58 a 353,29
• Endofuga	669,00	43,70			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	781,13	337,44	0,22	68,13	-41,49 a 177,75
• Endofuga	713,00	165,04			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	954,00	375,49	0,81	-47,50	-459,73 a 364,73
• Endofuga	1001,50	736,52			

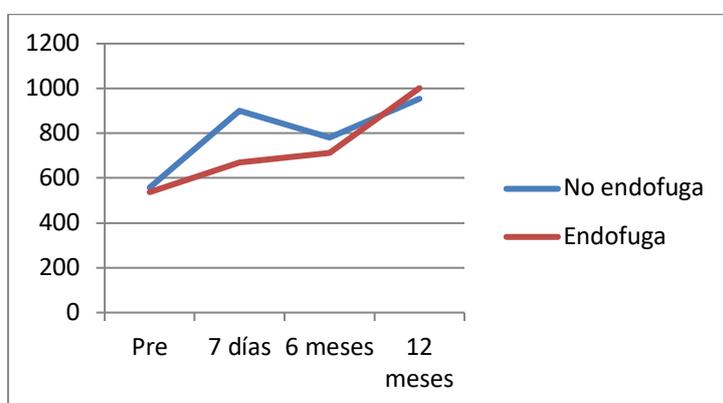


Figura 12: Niveles plasmáticos de IL-2 (pg/ml)

### 3.3 INTERLEUCINA 6

La medición de IL-6 en ambos grupos no evidenció diferencias significativas a lo largo de los 12 meses de seguimiento (tabla 14, figura 13).

Tabla 14: Niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml)

IL-6	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	12,53	21,81	0,93	0,41	-9,34 a 10,17
• Endofuga	12,12	2,99			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	18,83	22,25	0,17	-8,24	-20,28 a 3,79
• Endofuga	27,08	28,62			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	34,28	85,86	0,06	21,82	-0,59 a 44,24
• Endofuga	12,45	8,31			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	19,42	17,96	0,23	-17,18	-46,56 a 12,19
• Endofuga	36,60	53,99			

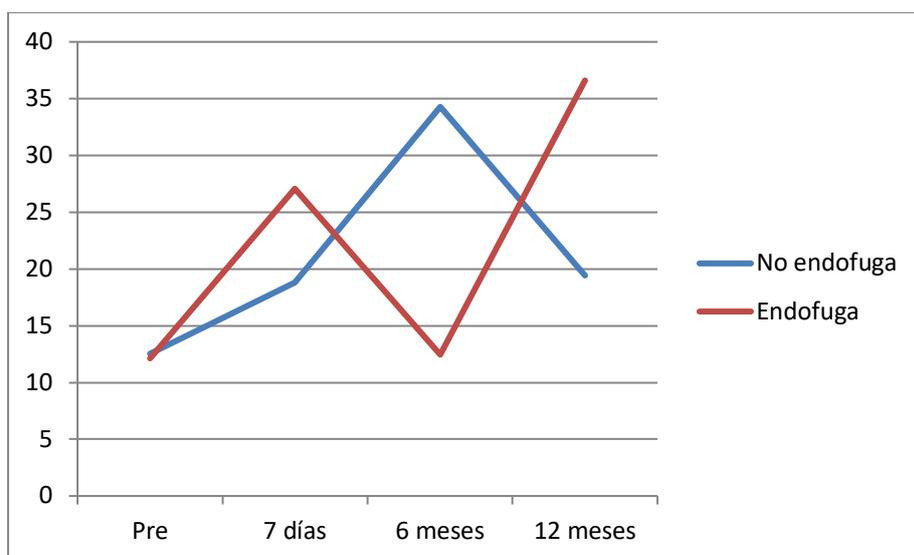


Figura 13: Niveles plasmáticos de IL-6 (pg/ml)

### 3.4 INTERLEUCINA 8

Los valores en el preoperatorio de IL-8 en pacientes que posteriormente desarrollaron una endofuga fueron significativamente superiores a los de pacientes sin evidencia de fuga ( $p=0,003$ ). En todos los individuos se observó un incremento progresivo de IL-8 a lo largo de los meses y al año, esta diferencia volvió a alcanzar la significación estadística ( $p=0,02$ ). (tabla 15, figura 14).

Tabla 15: Niveles plasmáticos de IL-8 (pg/ml)

IL-8	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	34,18	13,27	0,003	-11,95	-19,39 a -4,50
• Endofuga	46,13	14,39			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	89,90	132,42	0,49	14,19	-27,28 a 55,67
• Endofuga	75,71	38,85			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	264,28	213,29	0,10	75,57	-16,27 a 167,42
• Endofuga	188,70	159,17			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	287,37	374,12	0,02	-330,81	-611,66 a -49,95
• Endofuga	618,17	829,16			

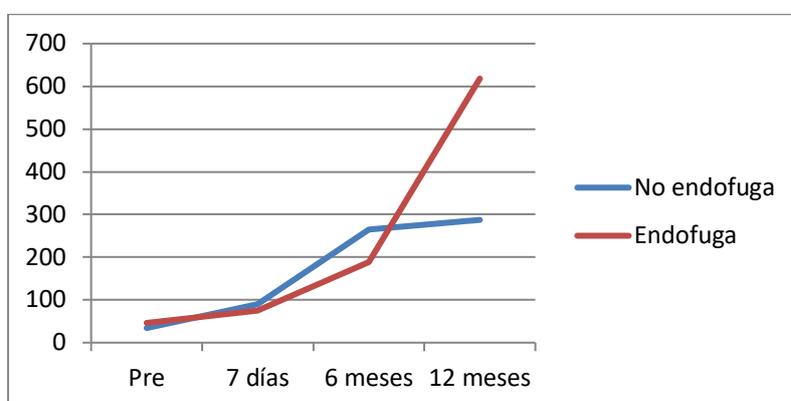


Figura 14: Niveles plasmáticos de IL-8 (pg/ml)

### 3.5 PROTEÍNA QUIMIOATRAYENTE DE MONOCITOS TIPO 1

Las concentraciones plasmáticas de MCP-1 fueron superiores en el grupo de pacientes con endofuga en todo el seguimiento, esta diferencia fue estadísticamente significativa en el preoperatorio ( $p=0,003$ ), a la semana postintervención ( $p=0,018$ ) y a los 12 meses ( $p=0,05$ ) (tabla 16, figura 15).

Tabla 16: Niveles plasmáticos de MCP-1 (ng/ml)

MCP-1	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	133,70	58,13	0,003	-92,35	-153,04 a -31,65
• Endofuga	226,05	216,19			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	131,21	67,42	0,018	-52,41	-95,46 a -9,36
• Endofuga	183,62	97,85			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	149,48	59,07	0,10	-39,14	-86,79 a 8,52
• Endofuga	188,62	150,77			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	140,01	46,89	0,05	-44,58	-89,23 a 0,07
• Endofuga	184,59	150,48			

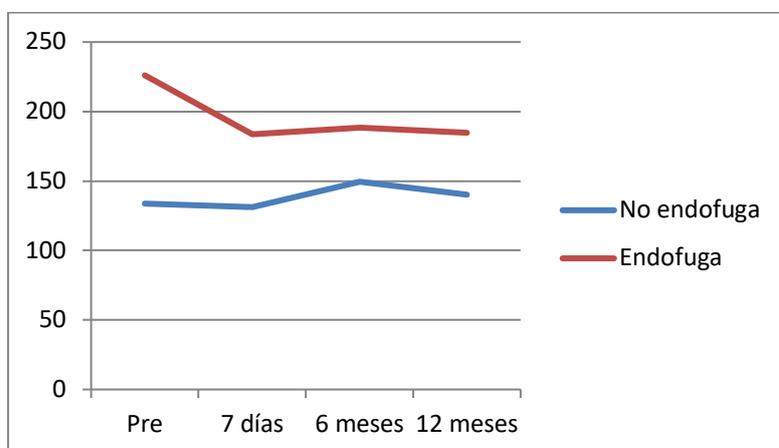


Figura 15: Niveles plasmáticos de MCP-1 (ng/ml)

### 3.6 FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$

La determinación basal de TNF- $\alpha$  fue similar en ambos grupos. Tras la reparación se constató una tendencia a lo largo del seguimiento a valores superiores en el grupo sin endofuga que no llegó a ser significativa (Tabla 17, Figura 16).

Tabla 17: Niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  (pg/ml)

TNF- $\alpha$	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	43,48	18,14	0,06	5,51	-0,30 a 1,13
• Endofuga	37,97	7,77			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	77,85	85,75	0,08	38,13	-5,03 a 81,30
• Endofuga	39,72	12,97			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	123,72	87,77	0,48	16,70	-31,06 a 64,46
• Endofuga	107,04	103,34			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	99,48	97,42	0,49	18,06	-34,64 a 70,78
• Endofuga	81,41	79,27			

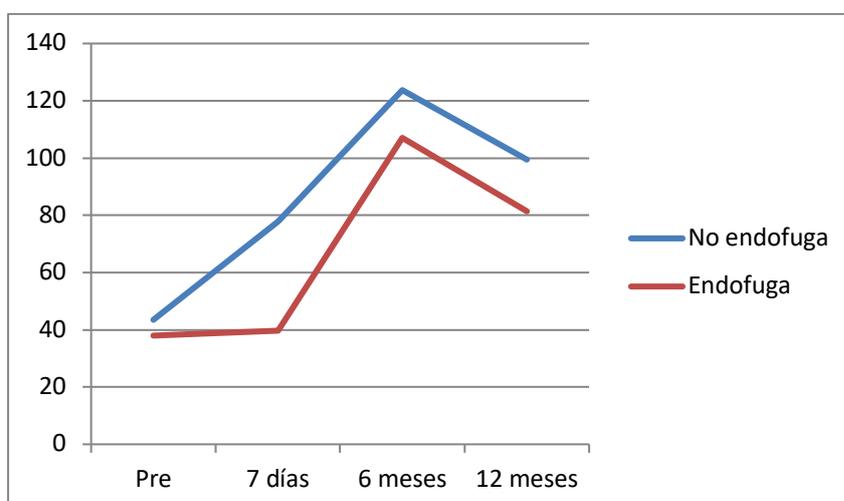


Figura 16: Niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  (pg/ml)

### 3.7 PROTEÍNA C REACTIVA

Los valores de PCR alcanzaron el máximo a la semana y luego decrecieron hasta llegar a cifras muy próximas a las basales al final del seguimiento. La evolución fue muy similar en ambos grupos ya que no hubo diferencias relevantes (Tabla 18, Figura 17).

Tabla 18: Niveles plasmáticos de PCR (mg/ml)

PCR	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	5,33	4,84	0,17	1,51	-0,66 a 3,68
• Endofuga	3,82	3,98			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	28,12	26,10	0,66	2,45	-8,89 a 13,79
• Endofuga	25,66	22,83			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	5,68	7,87	0,09	-7,28	-15,88 a 1,33
• Endofuga	12,97	19,90			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	3,67	1,91	0,64	-0,43	-2,32 a 1,46
• Endofuga	4,10	3,85			

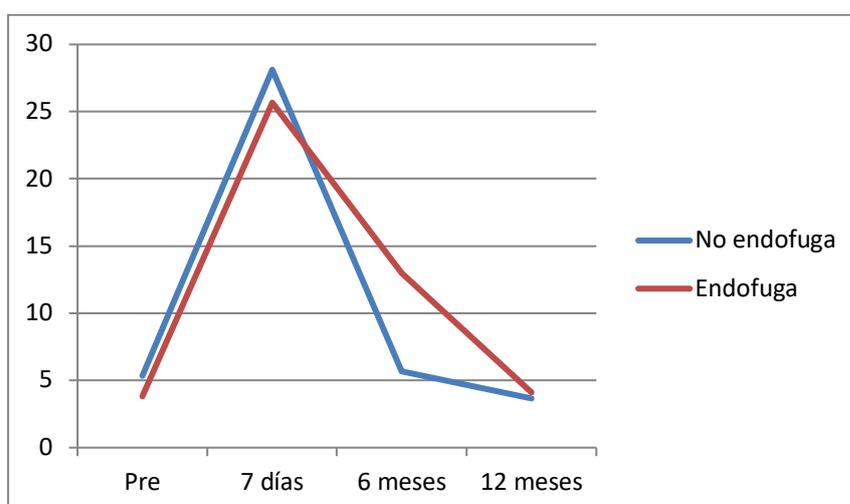


Figura 17: Niveles plasmáticos de PCR (mg/ml)

### 3.8 APOLIPOPROTEÍNA A-I

Los valores de apo A-I disminuyeron en el postoperatorio y volvieron a niveles similares al preoperatorio en los meses sucesivos sin mostrar diferencias en ninguno de los dos grupos estudiados (tabla 19, figura 18).

Tabla 19: Niveles plasmáticos de apo A-I (mg/dl)

apo A-I	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	136,24	30,08	0,60	-3,76	-18,23 a 10,71
• Endofuga	140,00	31,29			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	122,31	30,46	0,91	0,89	-15,59 a 17,38
• Endofuga	121,41	35,69			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	129,82	26,17	0,053	-11,34	-22,86 a 0,17
• Endofuga	141,16	17,06			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	142,66	29,09	0,68	3,26	-12,57 a 19,10
• Endofuga	139,40	30,03			

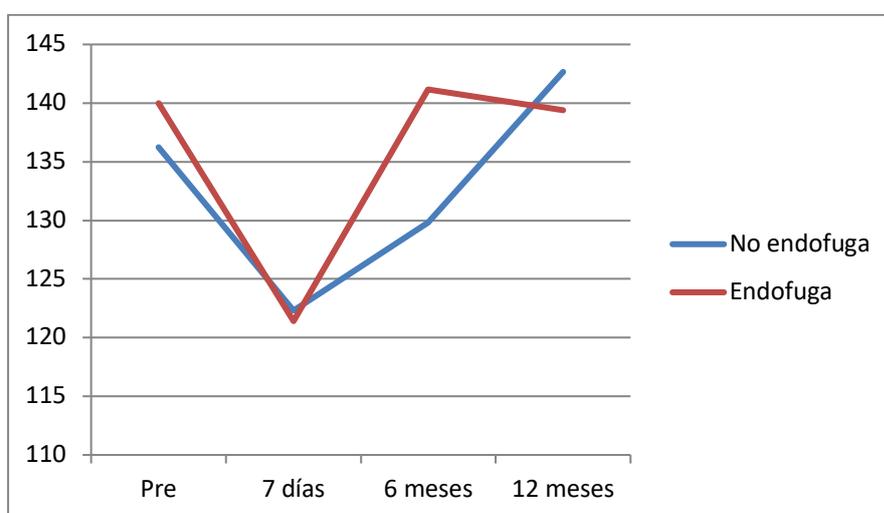


Figura 18: Niveles plasmáticos de apo A-I (mg/dl)

### 3.9 APOLIPOPROTEÍNA B

Las cifras de apo B fueron significativamente superiores en el grupo de pacientes sin endofuga, tanto en el preoperatorio ( $p=0,02$ ), pero especialmente en los controles sucesivos ( $p<0,001$ ) (tabla 20, figura 19).

Tabla 20: Niveles plasmáticos de apo B (mg/dl)

apo B	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	107,88	21,93	0,02	21,37	3,55 a 39,19
• Endofuga	86,52	40,66			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	102,88	23,14	<0,001	32,77	23,54 a 42,01
• Endofuga	70,10	18,13			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	102,60	24,42	<0,001	24,02	12,48 a 35,55
• Endofuga	78,58	22,89			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	93,48	26,38	<0,001	23,18	11,39 a 34,97
• Endofuga	70,30	19,29			

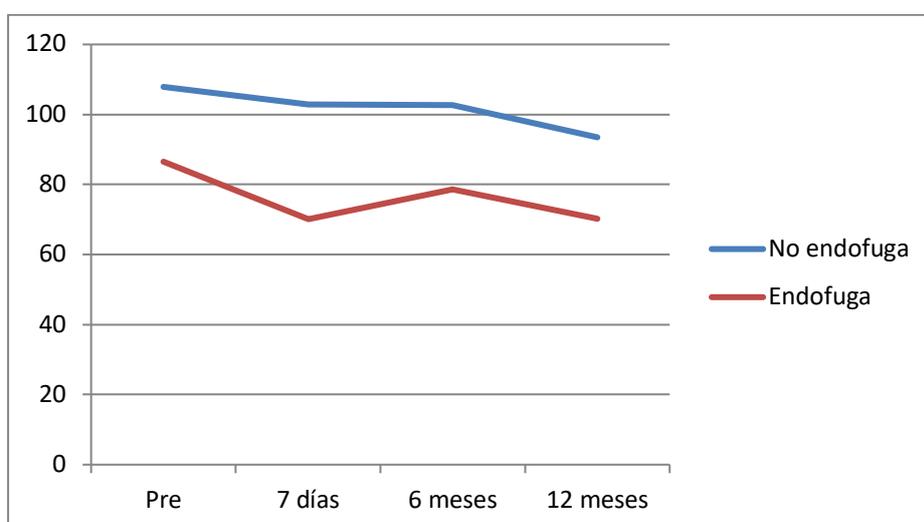


Figura 19: Niveles plasmáticos de apo B (mg/dl)

### 3.10 HOMOCISTEÍNA

Los niveles plasmáticos de homocisteína fueron homogéneos durante el seguimiento en los dos grupos de pacientes con una discreta tendencia al alza, a la semana de la reparación se constató una diferencia significativa ( $p=0,015$ ) que no se volvió a detectar en los meses posteriores (tabla 21, figura 20).

Tabla 21: Niveles plasmáticos de homocisteína ( $\mu\text{mol/l}$ )

Homocisteína	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	11,29	6,33	0,57	-0,85	-3,84 a 2,13
• Endofuga	12,14	6,31			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	14,52	7,72	0,015	2,50	0,50 a 4,48
• Endofuga	12,02	2,07			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	14,38	4,30	0,76	0,30	-1,68 a 2,28
• Endofuga	14,08	3,48			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	17,85	6,13	0,84	0,23	-2,16 a 2,63
• Endofuga	17,62	3,42			

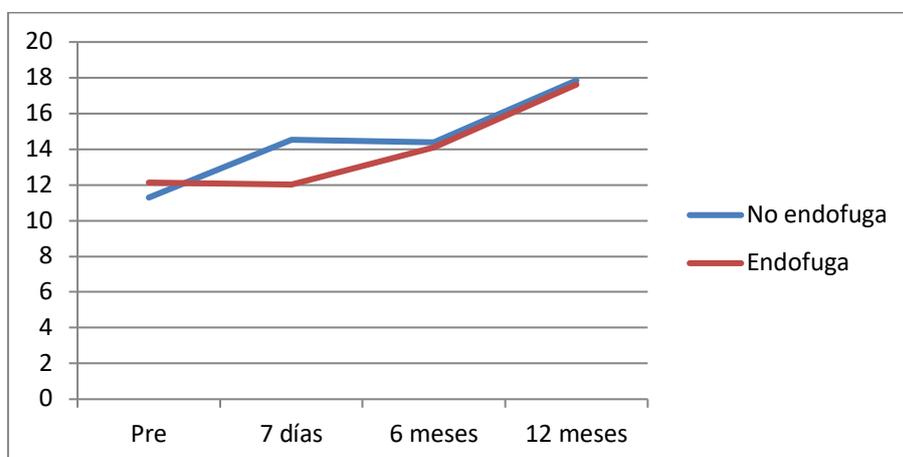


Figura 20: Niveles plasmáticos de homocisteína ( $\mu\text{mol/l}$ )

### 3.11 DÍMERO D

En los pacientes con endofuga, las cifras de dímero D fueron mayores que en los pacientes sin endofuga, se alcanzó la significación estadística a los 7 días ( $p=0,013$ ) y de nuevo a los 12 meses ( $p=0,022$ ) (tabla 22, figura 21).

Tabla 22: Niveles plasmáticos de dímero D (ng/ml)

Dímero D	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	2450,00	3121,68	0,12	-2836,00	-6490,37 a 818,37
• Endofuga	5286,00	7571,06			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	2386,67	772,50	0,013	-1668,16	-2949,45 a -386,88
• Endofuga	4054,83	3008,56			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	4206,86	6026,17	0,74	-448,14	-3188,08 a 2291,79
• Endofuga	4655,00	4590,80			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	3196,00	1704,11	0,022	-3794,00	-6990,60 a -597,39
• Endofuga	6990,00	6751,34			

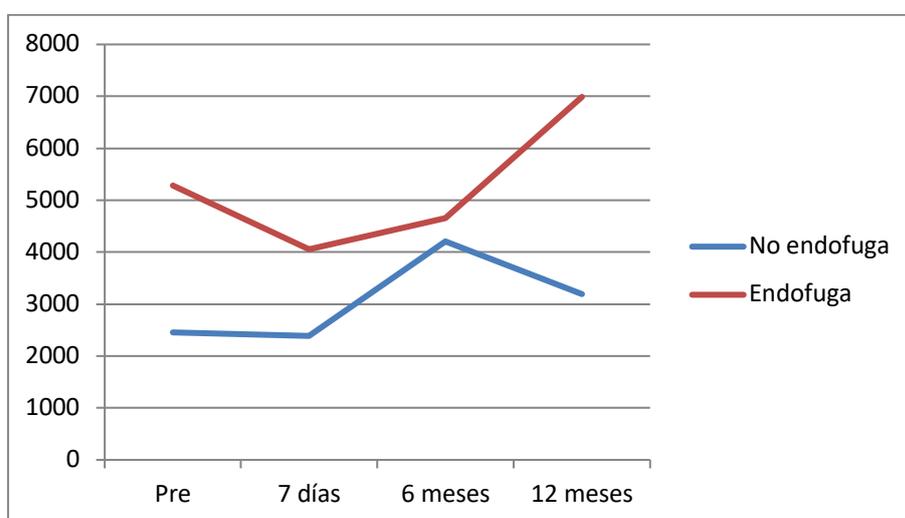


Figura 21: Niveles plasmáticos de dímero D (ng/ml)

### 3.12 FIBRINÓGENO

La concentración de fibrinógeno fue significativamente superior en los pacientes que al año de la intervención no tenían endofuga, frente a aquellos que si la tenían ( $p < 0,001$ ). El resto de las mediciones previas fueron similares en ambos grupos (tabla 23, figura 22).

Tabla 23: Niveles plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl)

Fibrinógeno	Media	Desviación típica	p	Diferencia media	Intervalo de confianza 95%
<b>Preoperatorio</b>					
• No endofuga	362,00	105,51	0,51	16,33	-33,53 a 66,20
• Endofuga	345,66	79,28			
<b>7 días</b>					
• No endofuga	521,05	174,56	0,23	-42,94	-114,04 a 28,15
• Endofuga	564,00	140,95			
<b>6 meses</b>					
• No endofuga	386,92	77,99	0,39	42,62	-58,54 a 143,78
• Endofuga	344,30	212,10			
<b>12 meses</b>					
• No endofuga	441,00	71,84	<0,001	76,40	40,02 a 112,78
• Endofuga	364,00	53,37			

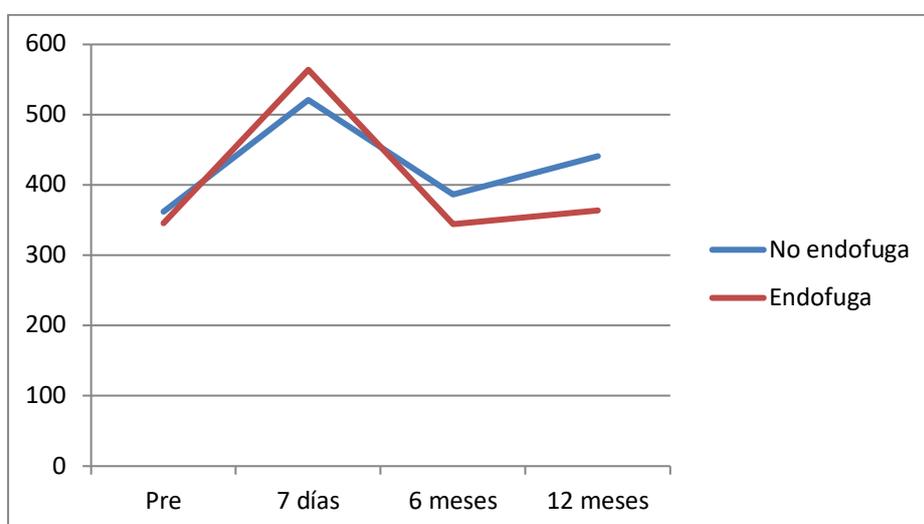


Figura 22: Niveles plasmáticos de fibrinógeno (mg/dl)

## 4. VALORACIÓN DEL POTENCIAL DE LOS BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENDOFUGA

La capacidad de las concentraciones postoperatorias de los marcadores que resultaron estadísticamente significativos para identificar a aquellos individuos con endofuga se investigó mediante el análisis con base en curvas *receiver operating characteristic* (ROC, “característica operativa del receptor” aunque la traducción quizá se ajuste más a “curva de eficacia diagnóstica”) y la estimación del área bajo la curva o *area under the curve* (AUC) (tabla 24). Hemos considerado que un valor de AUC entre 0,5 y 0,75 no es lo suficientemente válido como para calcular un valor umbral con la suficiente especificidad y sensibilidad. Basándonos en el Índice de Youden, se determinó el mejor punto de corte (mejor combinación de sensibilidad y especificidad) en aquellas determinaciones en las que el AUC estaba por encima de 0,75.

Tabla 24: Valor del AUC de los biomarcadores estadísticamente significativos

BIOMARCADOR	AUC
IL-1 $\beta$ post 7 días	0,561
IL-1 $\beta$ post 12 meses	0,632
IL-2 post 7 días	0,526
IL-8 post 12 meses	0,614
MCP-1 post 7 días	0,605
MCP-1 post 12 meses	0,526
<b>Apo B post 7 días</b>	<b>0,843</b>
<b>Apo B post 6 meses</b>	<b>0,756</b>
<b>Apo B post 12 meses</b>	<b>0,764</b>
Homocisteína post 7 días	0,556
Dímero D post 7 días	0,620
<b>Dímero D post 12 meses</b>	<b>0,780</b>
<b>Fibrinógeno post 12 meses</b>	<b>0,780</b>

En el caso de la Apo B, los valores más elevados se observaron en el grupo de pacientes en los que el AAA estaba correctamente excluido. Aquellos individuos con cifras superiores a 92,25 mg/dl a los 7 días se les pueden considerar como libres de endofuga con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 61,1% (figura 23). Pasados 6 meses de la intervención el valor umbral de Apo B descendió a 81,8 mg/dl (sensibilidad del 66,7% y especificidad del 80%), sin embargo, con este valor se clasifican erróneamente pacientes con endofuga y es preferible elevar el umbral a 108 mg/dl para obtener una sensibilidad del 100% y una especificidad del 46,7% (figura 24). A los 12 meses del procedimiento el valor de 64,15 mg/dl clasificó a los individuos libres de endofuga con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 90,9% (figura 25).

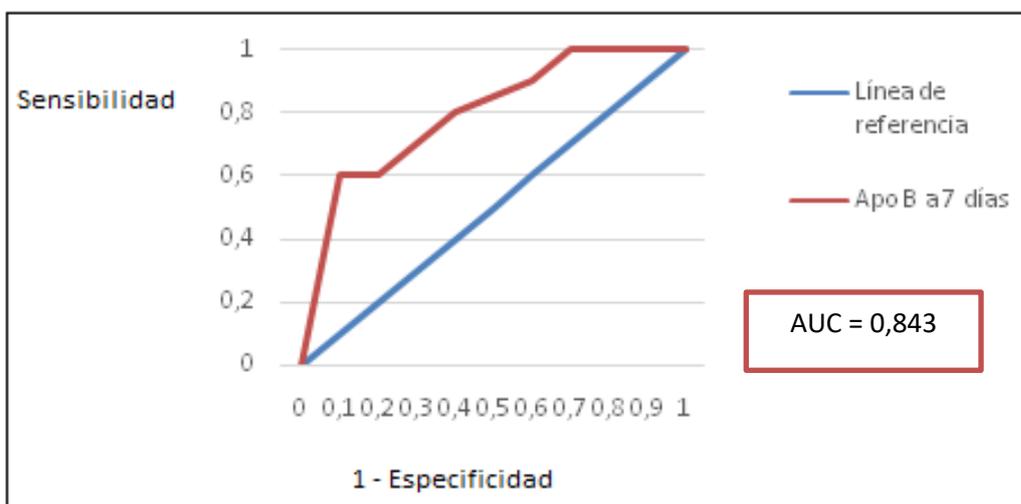


Figura 23: Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 7 días.

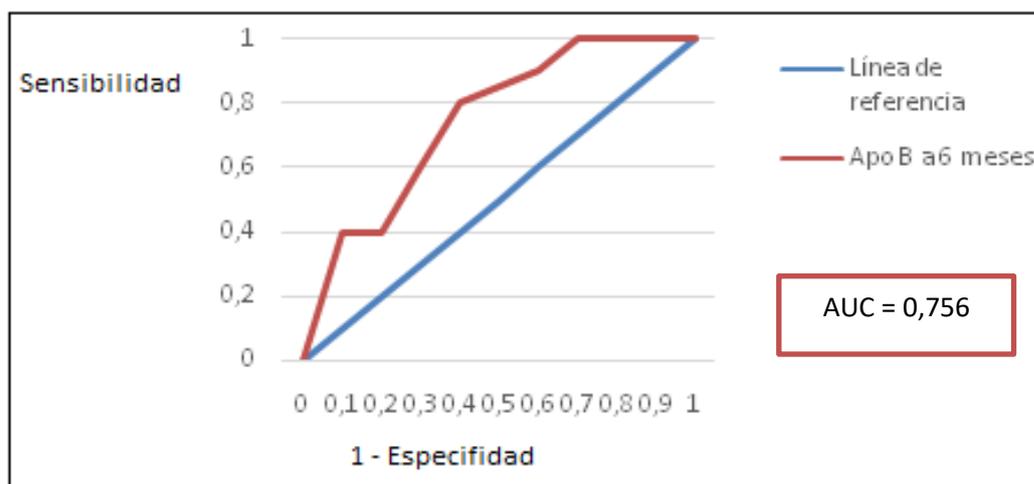


Figura 24: Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 6 meses.

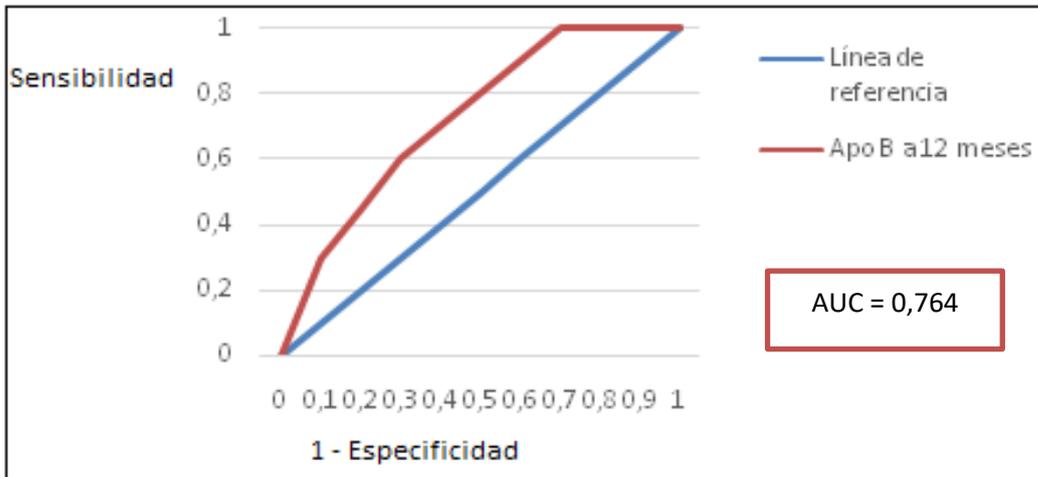


Figura 25: Curva ROC para los valores de Apo B en la detección de pacientes sin endofuga a 12 meses.

Para el Dímero D se obtuvo un valor a 12 meses de 2620 ng/ml con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 60% en la detección de pacientes con endofuga (figura 26).

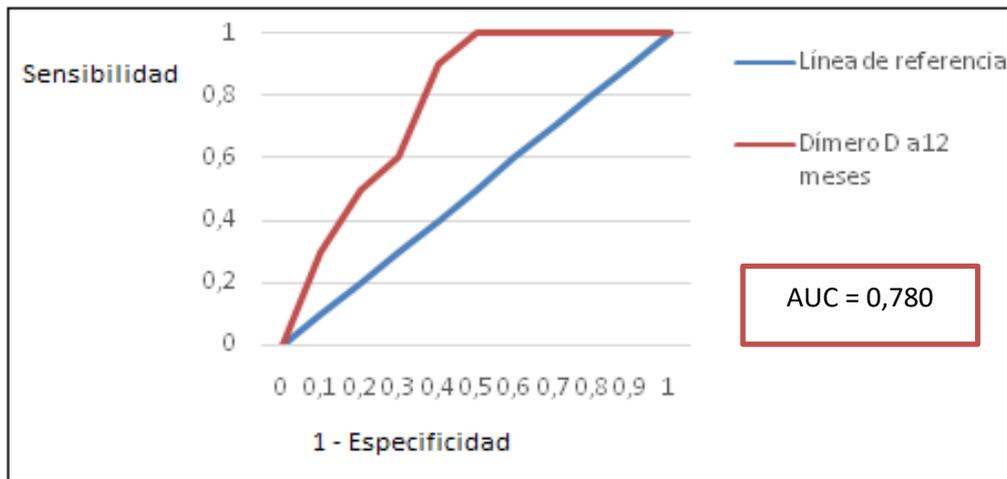


Figura 26: Curva ROC para los valores de Dímero D en la detección de endofuga a 12 meses.

La concentración del fibrinógeno en pacientes con endofuga es significativamente inferior que en pacientes sin endofuga a los 12 meses de la implantación de la endoprótesis. Valores que superen los 378 mg/dl clasifican como pacientes sin endofuga con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 90%, en cambio, valores por encima de 424,5 mg/dl tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50% (figura 27).

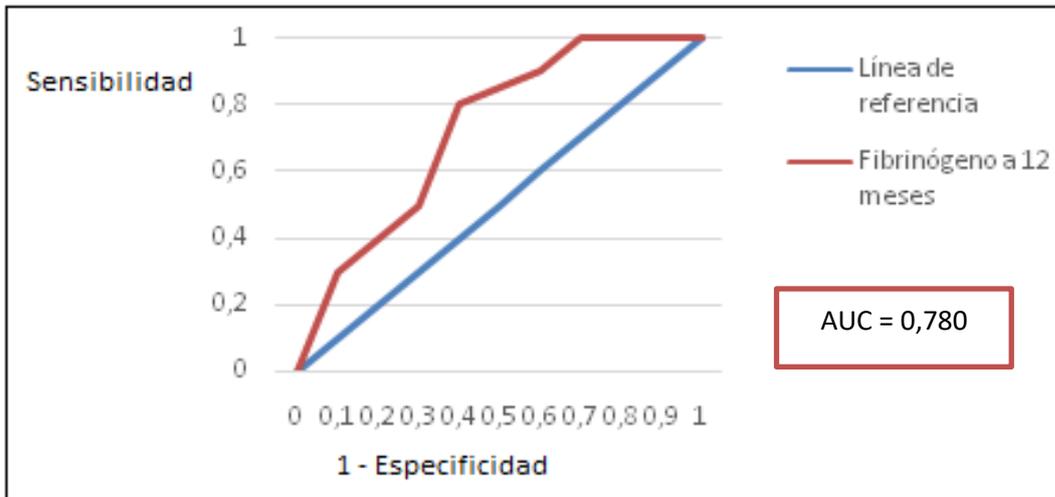


Figura27: Curva ROC para los valores de Fibrinógeno en la detección de pacientes sin endofuga a 12 meses.



# V- DISCUSIÓN



## **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Los AAA son responsables del 1-3% de los fallecimientos en varones de entre 65 y 85 años en países desarrollados<sup>(1)</sup>. En su fisiopatología están implicados mecanismos ateroscleróticos, inflamatorios, inmunológicos y trombogénicos<sup>(8)</sup>. La mayoría de los aneurismas son asintomáticos hasta el momento de la rotura, la cual tiene resultados fatales en una amplia proporción<sup>(2,138-143)</sup>. La reparación endovascular está asociada a una reducción significativa de la morbimortalidad a corto plazo<sup>(227,228,231,232)</sup>. Sin embargo, a largo plazo es preciso mantener una estrecha vigilancia ante la eventualidad de posibles complicaciones que requieran una nueva intervención quirúrgica<sup>(1,2,17)</sup>.

La endofuga es la complicación más frecuente tras el EVAR, supone la primera causa de reintervención y si no se trata a tiempo puede producirse la rotura del AAA<sup>(246,254)</sup>. Si bien es verdad que en la mayoría de los casos su aparición ocurre en los primeros meses, no es inusual detectar endofugas años después de la implantación de la endoprótesis y con controles intermedios sin alteraciones, por ello es recomendable el seguimiento indefinido<sup>(248,253)</sup>. La prueba más fiable para su detección es el CTA<sup>(289,290)</sup> aunque la ecografía Doppler realizada por personal experimentado ofrece resultados muy satisfactorios<sup>(296)</sup>.

El seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento endovascular de AAA mediante la medición de biomarcadores en sangre ha sido estudiado por diversos autores en los últimos años. Hasta la fecha no se ha podido establecer un protocolo que determine qué marcadores ofrecen la mayor sensibilidad y especificidad<sup>(318-325,327,328)</sup>.

En este contexto, nuestro estudio es pertinente puesto que es el primero en analizar la concentración plasmática de diversas citocinas y su relación con la aparición a medio plazo de la principal complicación tras la exclusión endovascular de un AAA.

## **2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

En este estudio de investigación se demuestra que tras la reparación endoluminal se produce una respuesta inflamatoria como consecuencia de la trombosis del saco aneurismático que se confirma por la elevación de las concentraciones plasmáticas de PCR y fibrinógeno en todos los pacientes durante la primera semana postquirúrgica. Además, hemos constatado una asociación entre presencia de endofuga y aumento de las concentraciones plasmáticas de IL-1 $\beta$ , IL-8, MCP-1 y dímero D y descenso de apo B y fibrinógeno con respecto a los pacientes sin endofuga a los 12 meses del implante de la endoprótesis.

Los factores epidemiológicos más frecuentes presentes en nuestros pacientes son la HTA, la dislipemia y el tabaquismo, resulta especialmente llamativo el hecho de que la totalidad de los sujetos sean varones. Estos mismos factores han sido resaltados en múltiples trabajos, especialmente el tabaco<sup>(18,19,22-24)</sup>. En el presente estudio, la variable tabaquismo solo recoge a aquellos individuos fumadores en el momento del reclutamiento, si hubiéramos incluido también en este grupo a los exfumadores indudablemente la proporción hubiera sido mucho más elevada.

La mortalidad perioperatoria fue nula, la principal complicación médica fue el fallo renal (8%). La tasa de mortalidad al año es del 8%, las causas de los cuatro fallecimientos no estuvieron relacionadas con el AAA, se trató de una tasa de mortalidad acorde con la registrada en las principales series<sup>(211,223)</sup>.

En nuestro trabajo la proporción de pacientes con endofuga es 24% a los 6 meses y de 17,39% al año de la intervención, similar a los datos recogidos en la mayoría de los estudios<sup>(227,249,250)</sup>, además, confirmamos que aquellos individuos con un AAA correctamente excluido presentan una disminución del diámetro medio del saco en los meses sucesivos al EVAR que en comparación con aquellos casos en los que se detecta endofuga es estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ).

La edad avanzada y la cardiopatía isquémica se asocian de manera significativa a la aparición de endofugas (OR de 1,64 y 2,15 respectivamente), sin embargo, el tabaquismo activo ejerce de factor protector frente a esta complicación (OR de 0,001). Según la bibliografía revisada, se ha observado que tanto los pacientes añosos como aquellos con síndrome metabólico poseen un mayor riesgo de padecer una endofuga, especialmente una endofuga tipo II<sup>(262,263)</sup>. Paradójicamente, el tabaquismo activo tiene un efecto protector, este hecho se

explica por la arterioesclerosis de vasos de pequeño y mediano calibre (como la arteria mesentérica inferior y las arterias lumbares) y por el estado protrombótico<sup>(262,264)</sup>. La variable cardiopatía y su relación con las endofugas apenas ha sido estudiada.

Los resultados obtenidos de IL-1 $\beta$  alcanzan la significación estadística a los 7 días, pero sobre todo a los 12 meses en donde se evidencia que la concentración plasmática es superior en el grupo con endofuga ( $p=0,006$ ). La mayoría de las publicaciones que constatan una relación directa entre IL-1 $\beta$  y presencia de AAA se basan en el análisis de muestras de pared aórtica<sup>(73,74,89,90)</sup> y solo una publicación relaciona la concentración plasmática de IL-1 $\beta$  y AAA<sup>(83)</sup>. Hasta la fecha no existen estudios que hayan podido demostrar la utilidad de esta citocina proinflamatoria como biomarcador en el seguimiento postEVAR<sup>(326)</sup>.

Las determinaciones de IL-2 mostraron una tendencia al alza a lo largo de los meses, fueron estadísticamente superiores entre los pacientes sin endofuga ( $p<0,001$ ) a la semana, pero posteriormente volvieron a ser homogéneas en ambos grupos. Tal y como se indicó en el apartado de fisiopatología, el papel de la IL-2 no parece ser tan relevante como el de otras citocinas y aún menos parece haber consenso en cuanto a su empleo como biomarcador<sup>(73,74,85)</sup>.

Los valores obtenidos de IL-6 son muy similares en todas las mediciones. La implicación de IL-6 en la formación y desarrollo del AAA está ampliamente avalada por numerosas publicaciones, así como su uso como indicador de presencia de AAA<sup>(58,80-84,86)</sup>. Yates *et al*<sup>(326)</sup> no identificaron modificaciones relevantes en los niveles de IL-6 a los 6 meses de EVAR, si bien es cierto que ninguno de los 17 casos estudiados presentó endofugas durante el seguimiento. En la publicación de Nessvi *et al*<sup>(304)</sup> se confirma que el valor de la IL-6 postoperatoria asciende de manera significativa en los casos en los que el saco aneurismático crece o se mantiene igual, lo cual refleja un resultado desfavorable, mientras que su concentración plasmática no varía en los casos en los que hay disminución del diámetro del saco.

La concentración sérica de IL-8 se incrementa paulatinamente en ambos grupos en los meses sucesivos al implante de la endoprótesis. En el preoperatorio y al año la diferencia es estadísticamente significativa ( $p= 0,003$  y  $p=0,02$  respectivamente) a favor del grupo endofuga. El trabajo de Yates *et al*<sup>(326)</sup> es el único que incluye la medición de esta citocina, al tratarse de un ensayo en el que ninguno de los 17 sujetos estudiados presentó endofugas o incremento del tamaño del AAA, no podemos concluir que no sea un biomarcador útil para la detección de complicaciones. Si bien es cierto que, basándonos en los resultados obtenidos, sería a partir

del año de la intervención cuando podría adquirir cierto valor pronóstico, aunque son necesarios más estudios para poder probarlo.

Los individuos con correcta exclusión del AAA poseen cifras más bajas de MCP-1 que los individuos sin exclusión completa en el preoperatorio, a la semana y al año. La MCP-1 es una proteína cuya expresión se encuentra muy elevada en tejido aneurismático y se relaciona con la secreción de MMP-9, pero esta mayor expresión no se traduce en un aumento de su concentración plasmática<sup>(57)</sup> y por lo tanto nunca se ha considerado su utilidad para el seguimiento de complicaciones tras EVAR. Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestro trabajo demuestran que sí puede ser un biomarcador a partir de los 12 meses.

Los datos obtenidos de TNF- $\alpha$  a los 6 y 12 meses no alcanzan la significación estadística. Tampoco hay trabajos concluyentes a cerca de su utilidad como biomarcador de posibles endofugas<sup>(304,326)</sup>.

En todos los pacientes estudiados se alcanza el valor más alto de PCR a la semana de la intervención, posteriormente disminuye llegando a niveles basales al año sin que se establezcan diferencias estadísticamente significativas. Datos similares a los obtenidos se han visto en otros trabajos<sup>(244,328,332)</sup>, en donde igualmente el pico de PCR se da en torno al tercer día postoperatorio, aparentemente en relación con el síndrome postimplante y posteriormente se normaliza a partir del primer mes. Son numerosas las publicaciones que apoyan el uso de PCR plasmática como marcador de presencia de AAA<sup>(29,81,82,86,104–106,115)</sup>, en cambio, su utilidad en la predicción de complicaciones postEVAR es más cuestionada<sup>(335)</sup>. El trabajo ya mencionado con anterioridad de Haro *et al*<sup>(334)</sup> sí confirma la posible asociación entre elevación de PCR y expansión del saco, de 192 sujetos tratados mediante EVAR a los 6 meses un 63% había experimentado crecimiento del saco, una proporción inusualmente elevada teniendo en cuenta que se excluyeron del estudio los casos con endofugas detectadas durante el seguimiento.

La apo A-I experimenta un descenso en los primeros días postoperatorios y a continuación retorna a niveles prequirúrgicos sin que se pueda establecer diferencias relevantes entre los grupos analizados. Varios estudios han demostrado una relación indirecta entre apo A-I y AAA<sup>(84,311–313)</sup> pero hasta el momento ninguno ha estudiado su comportamiento tras el EVAR, si bien es cierto que en este caso no parece que pueda resultar un biomarcador útil para el seguimiento evolutivo.

En nuestro trabajo la apo B está disminuida de manera significativa en el grupo de pacientes con endofuga frente al grupo sin endofuga ( $p < 0,001$  a los 7 días, a los 6 y 12 meses). Tras analizar las curvas ROC hemos obtenido que, a los 7 días del implante, aquellos pacientes con cifras por encima de 92,25 mg/dl están libres de endofuga (sensibilidad del 100% y especificidad del 61%). Pasados 6 meses, concentraciones mayores de 108 mg/dl confirman que no hay endofugas (sensibilidad del 100% y especificidad del 46,7%). A los 12 meses del procedimiento, el análisis de apo B resulta menos fiable ya que para concentraciones superiores a 64,15 mg/dl la sensibilidad disminuye a un 60% aunque la especificidad sea del 90,9%. Este biomarcador es de los que menos se ha estudiado en su relación con AAA, los estudios publicados indican una relación inversa, es decir, su concentración plasmática en pacientes con AAA es menor que en pacientes sin AAA<sup>(84,221,312,313)</sup>.

Hemos observado que la homocisteína asciende levemente a lo largo del año de seguimiento. La mayor diferencia entre el grupo con y sin endofuga se evidencia a la semana y desaparece en el resto del seguimiento. Existen escasas publicaciones que hayan podido demostrar una relación directa entre homocisteinemia y presencia de AAA<sup>(59,94,98)</sup>. En lo referente a su uso como marcador de endofugas únicamente ha sido estudiado por Moxon *et al*<sup>(335)</sup> quienes también observaron un leve incremento a lo largo de los meses pero tampoco pudieron confirmar una relación entre homocisteína y aparición de endofugas.

En nuestro trabajo los pacientes con endofuga poseen concentraciones de dímero D superiores a los pacientes sin endofuga. Esta diferencia es más acusada en las mediciones realizadas a los 7 días postintervención ( $p = 0,013$ ) y al año ( $p = 0,022$ ). En nuestro trabajo y tras el cálculo de la curva ROC a 12 meses, hemos observado que aquellos individuos de nuestra muestra con valores de dímero D por encima de 2620 ng/ml presentaban endofuga (sensibilidad del 100% y especificidad del 60%). Una mayor concentración de dímero D plasmático no solo está relacionada con la presencia de AAA si no también con una mayor tasa de crecimiento<sup>(104,108,109,111,112,114)</sup>. El comportamiento de este marcador tras el EVAR ha sido recogido en diversos artículos; al igual que sucede con otras sustancias proinflamatorias, el dímero D aumenta en los primeros días en el contexto de la respuesta inflamatoria tras el implante de la endoprótesis y retorna a niveles basales a partir del primer mes<sup>(327-331,335)</sup>. En cuanto a la relación entre concentración plasmática de dímero D y aparición de complicaciones como endofuga o crecimiento del saco aneurismático ha sido menos estudiada y con conclusiones dispares entre los autores. Por una parte, en el trabajo de Serino *et al*<sup>(330)</sup> se concluye que las concentraciones de dímero D circulante son significativamente mayores en los pacientes con endofuga tipo I pero no se modifican en los pacientes con endofuga tipo II,

además el autor establece que por debajo de los 980 ng/ml se descarta una endofuga tipo I (100% de sensibilidad y 85,7% de especificidad) y por debajo de los 860 ng/ml se descarta crecimiento del saco independientemente de la presencia o no de endofugas (73,7% de sensibilidad y 77,8% de especificidad), aunque para poder validar estos datos sería preciso realizar un estudio con muestras más amplias ya que su estudio contó con 74 pacientes intervenidos de EVAR de los cuales 20 desarrollaron una endofuga a los 6 meses (4 tipo I y 16 tipo II). Hemos considerado que nuestro tamaño muestral era demasiado pequeño como para hacer un análisis que discriminara entre los distintos tipos de endofuga. Por otra parte, Moxon *et al*<sup>(335)</sup> no han podido corroborar los resultados de Serino, de los 75 pacientes analizados no se detectó una asociación entre incremento de la concentración de dímero D y endofuga, si bien es cierto que este trabajo solo abordó las complicaciones a tres meses, lo cual es un tiempo insuficiente para descartar su posible utilidad como biomarcador. La publicación de Ikoma *et al*<sup>(332)</sup> sugiere que tiene lugar un incremento de productos de degradación del fibrinógeno (entre los que se incluye el dímero D) en los pacientes con endofuga, la principal limitación de este trabajo es que el análisis es únicamente a una semana tras el EVAR y desconocemos si a largo plazo persiste esta asociación, lo cual nos confirmaría que el dímero D podría servir como predictor de complicaciones.

Los valores más elevados de fibrinógeno se obtuvieron en todos los pacientes a la semana de la intervención en el contexto de la reacción inflamatoria postquirúrgica y el síndrome postimplante, tal y como se ha indicado con anterioridad. En los meses sucesivos se evidenció un descenso paulatino, pero sin llegar a los valores basales. Los pacientes en los que el AAA está correctamente excluido tienen cifras de fibrinógeno superiores a los pacientes con endofuga, siendo estadísticamente significativo en el grupo sin endofuga a los 12 meses ( $p < 0,001$ ). Una concentración de fibrinógeno mayor de 425,5 mg/dl al año del EVAR es indicativo de correcta exclusión del AAA con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50%. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios en cuanto a la evolución del fibrinógeno postEVAR<sup>(244,327,331,332)</sup>. La asociación entre niveles elevados de fibrinógeno y AAA ha sido probada por varios autores<sup>(104,108,109,112-114)</sup>, en cambio, su asociación con el desarrollo de endofugas no ha sido tan estudiada. En una reciente publicación se ha analizado el uso del fibrinógeno como predictor de posibles complicaciones<sup>(333)</sup> y se ha observado que la diferencia entre el fibrinógeno plasmático preoperatorio y a las 24 horas del EVAR es significativamente superior en aquellos pacientes con endofuga.

Tal y como hemos resaltado anteriormente, las concentraciones plasmáticas de PCR y de fibrinógeno alcanzan su valor más elevado a los 7 días de la intervención. Hallazgos

similares han sido probados por varios autores y se explican por la respuesta inflamatoria sistémica acompañada de la activación de la fibrinólisis que afecta a la coagulación y al recuento de plaquetas que tiene lugar tras el implante de la endoprótesis<sup>(244,327-329,331,332)</sup>. El síndrome post-implante se manifiesta como fiebre, malestar general y molestias abdominales en los primeros días tras el EVAR y es debido a la reacción inflamatoria que se desencadena intraoperatoriamente con la manipulación del trombo aneurismático y en los días sucesivos con la trombosis del saco<sup>(242,244)</sup>. Aunque su aparición no es constante, se estima que sucede en el 14-60% de los pacientes, los fenómenos inflamatorios suceden en todos los casos, aunque la elevación de reactantes de fase aguda como la PCR o el fibrinógeno es más acentuada en los pacientes con sintomatología<sup>(243,244)</sup>. En nuestro trabajo no hemos incluido la aparición de síndrome post-implante como variable a estudio puesto que no se asocia a un mayor riesgo de aparición de endofugas<sup>(244)</sup>.

### **3. LÍMITACIONES DEL ESTUDIO Y PERSPECTIVAS**

#### **FUTURAS**

La principal limitación de nuestro trabajo es el tamaño de la muestra. En principio, el número de pacientes con AAA infrarrenal en rango quirúrgico sometidos a reparación endovascular son actualmente frecuentes, pero la realización de las determinaciones plasmáticas de los diferentes marcadores precisa de recursos económicos importantes. Aun así, el estudio se planteó para que cada paciente fuera control de sí mismo, lo que mejora la fuerza estadística de los resultados y el seguimiento prolongado añade datos nuevos a la literatura no descritos hasta el momento actual en el campo de la inflamación postEVAR. Otra limitación del estudio puede proceder de la inclusión en el análisis de los resultados de los pacientes que mostraron una infección respiratoria e infarto renal, si bien, estos pacientes no desarrollaron endofuga que pudiera elevar los marcadores serológicos en este grupo.

Una serie más amplia nos hubiera permitido una evaluación más detallada de la asociación entre cada biomarcador y los diferentes tipos de endofuga, especialmente considerando la variabilidad en la presión intrasaco. La endofuga más frecuente es la tipo II<sup>(258,259)</sup> que se produce como consecuencia de la reperusión del saco a través de colaterales y

es por lo tanto una fuga de baja presión, posiblemente en estos casos la elevación de marcadores no sea tan acusada como en los casos con fugas de alta presión (tipo I y tipo III), tal y como indicaron Serino *et al*<sup>(330)</sup>.

Con el objetivo de simplificar el análisis, la variable tabaquismo incluyó únicamente a los fumadores activos sin subdividirlos en función de la cantidad de cigarrillos consumidos al día. Así mismo se agruparon conjuntamente los individuos exfumadores y los que nunca habían fumado.

No se ha recogido de manera específica la presencia de determinados factores de riesgo que pudieran estar asociados a la persistencia de endofugas como son el tratamiento anticoagulante, la ausencia de trombo mural, la permeabilidad de la arteria mesentérica inferior o de arterias lumbares de más de 2 mm.

La implementación de técnicas volumétricas para medir el diámetro máximo del saco aneurismático podría mejorar la precisión en la evaluación de los cambios en el tamaño a lo largo del tiempo, su principal inconveniente es que son técnicas mucho más complejas de llevar a cabo<sup>(261,334)</sup>.

Existen muy pocos trabajos que hayan analizado la relación de biomarcadores y aparición de complicaciones postEVAR a largo plazo y por lo general con tamaños muestrales pequeños lo que dificulta la comparación de nuestros resultados con los de otros autores. Son necesarios más estudios prospectivos a largo plazo que podrán contribuir significativamente al avance de la comprensión de la relación entre biomarcadores y complicaciones tras EVAR, facilitando la comparación de los resultados con investigaciones similares y brindando conocimientos valiosos para la práctica clínica.



## **VI- CONCLUSIONES**



De lo anteriormente expuesto concluimos lo siguiente:

1. En nuestro estudio, los pacientes con aneurisma de aorta abdominal presentan una elevada prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, similar a lo descrito en la literatura.
2. Hemos observado que la expansión del saco aneurismático es mayor en aquellos aneurismas en los que existe endofuga tras la reparación endoluminal.
3. La cardiopatía isquémica y la edad avanzada, según nuestro estudio, son factores de riesgo para el desarrollo de endofugas tras el tratamiento endovascular.
4. Según nuestro trabajo, el tabaquismo actúa como factor protector para el desarrollo de endofugas, aparentemente por la arterioesclerosis de vasos de pequeño y mediano calibre.
5. En el análisis que hemos realizado de los biomarcadores, el incremento de las interleucinas  $1\beta$  y 8 y de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 a los 12 meses de la reparación endoluminal del aneurisma de aorta abdominal se asocia a presencia de endofugas.
6. La apolipoproteína B se encuentra elevada en nuestros pacientes sin endofuga. Los puntos de corte obtenidos para la clasificación de pacientes libres de endofuga son: 92,25 mg/dl a los 7 días (sensibilidad del 100% y especificidad del 61,1%); 108 mg/dl a los 6 meses (sensibilidad del 100% y especificidad del 46,7%) y 64,15 mg/dl a los 12 meses (sensibilidad del 60% y especificidad del 90,9%).

7. En nuestro estudio, los niveles plasmáticos de dímero D al año de la implantación de la endoprótesis son mayores en los individuos con endofuga. Hemos estimado el punto de corte por encima del cual existiría una endofuga en 2620 ng/ml, (sensibilidad del 100% y especificidad del 60%).
8. Hemos identificado que el aumento de fibrinógeno tras la reparación endoluminal se asocia a una correcta exclusión del aneurisma. Nuestros pacientes cuyo valor del fibrinógeno a los 12 meses se encontraba por encima de 425,5 mg/dl hemos observado que el aneurisma estaba libre de endofuga (sensibilidad del 100% y especificidad del 50%).
9. Nuestro trabajo no ha podido demostrar que la medición de la concentración plasmática de las interleucinas 2 y 6, la proteína C reactiva, la homocisteína, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  ni la apolipoproteína A-I sean útiles como biomarcadores de endofuga en los primeros 12 meses tras el tratamiento endovascular del aneurisma de aorta abdominal.



## **VII- BIBLIOGRAFÍA**



1. Lahoz C, Esteban Gracia C, Reinares García L, Bellmunt Montoya S, Brea Hernando A, Fernández Heredero A et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del aneurisma de aorta abdominal. *Clin Invest Arterioscl.* 2016;28(Supl 1):1–49.
2. Wanhainen A, Verzini F, Herzelee I Van, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* (2018) 1-97.
3. Airhart N, Curci JA. Arterial Aneurysms. Eighth Edi. Vol. 1, Rutherford's Vascular Surgery. Elsevier Inc.; 2014. 113-129.
4. Lawrence PF, Rigberg DA. Abdominal aortic and iliac aneurysms: Etiology, Epidemiology, and Natural History. Ninth Edit. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy, 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2018. 875-883.
5. Wilmink ABM, Hubbard CS, Day NE, Quick CRG. The incidence of small abdominal aortic aneurysms and the change in normal infrarenal aortic diameter: Implications for screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21(2):165–70.
6. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Littooy FN, Krupski WC, Bandyk D, et al. Yield of repeated screening for abdominal aortic aneurysm after a 4-year interval. *Arch Intern Med.* 2000;160(8):1117–21.
7. Li X, Zhao G, Zhang J, Duan Z, Xin S. Prevalence and trends of the abdominal aortic aneurysms epidemic in general population-a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(12):1–11.
8. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(2):92–102.
9. Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega A, Sáez-Sáez RM, De Albert-Delas Vigo M, Carreño-García E, et al. Prevalence of Abdominal Aortic

- Aneurysm in Men Aged 65-74 Years in a Metropolitan Area in North-East Spain. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(1):75–81.
10. Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, García Tejada R. Prevalencia del aneurisma de aorta abdominal en varones de 65-80 años de una población rural. *Semergen.* 2014;40(8):425–30.
  11. Barba Á, De Céniga MV, Estallo L, De La Fuente N, Vivians B, Izagirre M. Prevalence of abdominal aortic aneurysm is still high in certain areas of southern Europe. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(8):1068–73.
  12. Deaton DH. *Arterial Aneurysms : General Considerations.* Eighth Edi. Vol. 2, *Rutherford's Vascular Surgery.* Elsevier Inc.; 2014. 1990-1998.
  13. Johnsen SH, Forsdahl SH, Singh K, Jacobsen BK. Atherosclerosis in abdominal aortic aneurysms: A causal event or a process running in parallel? The Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(6):1263–8.
  14. Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms : A review of the mechanisms underlying the negative relationship. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2018. 1-8.
  15. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJA. Diabetes and the Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(2):200–7.
  16. Torres-Fonseca M, Galan M, Martinez-Lopez D, Cañes L, Roldan-Montero R, Alonso J, et al. Fisiopatología del aneurisma de aorta abdominal: biomarcadores y nuevas dianas terapéuticas. *Clínica e Investig en Arterioscler.* 2019;31(4):166–77.
  17. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2-77.e2.
  18. Lederle FA. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program. *Arch Intern Med.* 2000;160(10):1425.

19. Iribarren C, Darbinian JA, Go AS, Fireman BH, Lee CD, Grey DP. Traditional and Novel Risk Factors for Clinically Diagnosed Abdominal Aortic Aneurysm: The Kaiser Multiphasic Health Checkup Cohort Study. *Ann Epidemiol.* 2007;17(9):669–78.
20. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RA. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *2000;87:195–200.*
21. Blanchard JF. Epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Epidemiol Rev.* 1999;21(2):207–21.
22. Cornuz J. Risk factors for asymptomatic abdominal aortic aneurysm: Systematic review and meta-analysis of population-based screening studies. *Eur J Public Health.* 2004;14(4):343–9.
23. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):539–48.
24. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø Study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):236–44.
25. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(6):575–83.
26. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2012;99(5):655–65.
27. Baumgartner I, Hirsch AT, Abola MTB, Cacoub PP, Poldermans D, Steg PG, et al. Cardiovascular risk profile and outcome of patients with abdominal aortic aneurysm in out-patients with atherothrombosis: Data from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *J Vasc Surg.* 2008;48(4):808–15.

28. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under ultrasound surveillance. *Ann Surg.* 1999;230(3):289–97.
29. Hellenthal FAMVI, Pulinx B, Sc M, Welten RJTJ, Ph D, Teijink JAW, et al. Circulating Biomarkers and Abdominal Aortic Aneurysm Size. 2018;678(2012):672–8.
30. Raffort J, Lareyre F, Clément M, Hassen-Khodja R, Chinetti G, Mallat Z. Diabetes and aortic aneurysm: Current state of the art. *Cardiovasc Res.* 2018;114(13):1702–13.
31. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: Risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation.* 2004;110(1):16–21.
32. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, Lederle FA, Messina LM, Ballard DJ, et al. Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate. *JAMA Surg.* 2015;150(1):44–50.
33. Sakalihan N, Defraigne JO, Kerstenne MA, Cheramy-Bien JP, Smelser DT, Tromp G et al. Family Members of Patients with Abdominal Aortic Aneurysms are at Increased Risk for Aneurysms: Analysis of 618 Probands and their Families from Liege AAA Family Study. *Ann Vasc Surg.* 2014;28(4):787-797.
34. Kuivaniemi H, Shibamura H, Arthur C, Berguer R, Cole CW, Juvonen T, et al. Familial abdominal aortic aneurysms: Collection of 233 multiplex families. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):340–5.
35. van de Luijtgaarden KM, Heijnsman D, Maugeri A, Weiss MM, Verhagen HJM, Ijpma A, et al. First genetic analysis of aneurysm genes in familial and sporadic abdominal aortic aneurysm. *Hum Genet.* 2015;134(8):881–93.
36. Van Vlijmen-Van Keulen CJ, Pals G, Rauwerda JA. Familial abdominal aortic aneurysm: A systematic review of a genetic background. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24(2):105–16.
37. Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, Cherry KJ, Rowland CM, Noel AA et al.

- Infected aortic aneurysms: Aggressive presentation, complicated early outcome, but durable results. *J Vasc Surg.* 2001;34:900-8.
38. Müller BT, Wegener OR, Grabitz K, Pillny M, Thomas L, Sandmann W. Mycotic aneurysms of the thoracic and abdominal aorta and iliac arteries: Experience with anatomic and extra-anatomic repair in 33 cases. *J Vasc Surg.* 2001;33(1):106–13.
  39. Fisk M, Peck LF, Miyagi K, Steward MJ, Lee SF, Macrae MB, et al. Mycotic aneurysms: A case report, clinical review and novel imaging strategy. *Qjm.* 2012;105(2):181–8.
  40. Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, Pinho P, Maciel MJ. Infectious thoracic aortitis: A literature review. *Clin Cardiol.* 2009;32(9):488–90.
  41. Rasmussen TE, Hallett JW. Inflammatory aortic aneurysms. A clinical review with new perspectives in pathogenesis. *Ann Surg.* 1997;225(2):155–64.
  42. Tang T, Boyle JR, Dixon AK, Varty K. Inflammatory abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;29(4):353–62.
  43. Sumpio B, Chin J. *Vessel Wall Biology. Ninth Edit. Vol. 1, Rutherford's Vascular Surgery.* Elsevier Inc.; 2014. 34-48.e2 p.
  44. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface.* 2006;3(6):15–35.
  45. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of Aortic Disease is Associated with Intrinsic Differences in Aortic Structure. *Journal of Surgical Research.* 1995;59,17-22.
  46. Tsamis A, Krawiec JT, Vorp DA. Lastin and Collagen Fibre Microstructure of the Human Aorta in Ageing and Disease: a Review. *J R Soc Interface* 2013; 10:20121004.
  47. Wolinsky H, Glagov S. Comparison of abdominal and thoracic aortic medial structure in mammals. Deviation of man from the usual pattern. *Circ Res.*

- 1969;25(6):677–86.
48. Greenberg SR. The association of medial collagenous tissue with atheroma formation in the aging human aorta as revealed by a special technique. *Histol Histopathol.* 1986;1(4):323–6.
  49. Dobrin PB, Baker WH, Gley WC. Elastolytic and Collagenolytic Studies of Arteries. *Arch Surg* 1984;119:405-409.
  50. Gao JP, Guo W. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm progression: A review. *Vasc Med (United Kingdom).* 2022;27(1):88–96.
  51. Maegdefessel L, Dalman RL, Tsao PS. Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms: MicroRNAs, Proteases, Genetic Associations. *Annu Rev Med.* 2014;65(1):49–62.
  52. Petersen E, Wågberg F, Ängquist KA. Proteolysis of the abdominal aortic aneurysm wall and the association with rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;23(2):153–7.
  53. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69(3):562–73.
  54. Lesauskaite V, Tanganelli P, Sassi C, Neri E, Diciolla F, Ivanoviene L, et al. Smooth muscle cells of the media in the dilatative pathology of ascending thoracic aorta: Morphology, immunoreactivity for osteopontin, matrix metalloproteinases, and their inhibitors. *Hum Pathol.* 2001;32(9):1003–11.
  55. Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2014;101(11):1358–72.
  56. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(3):437–40.
  57. Yang C-Q, Li W, Li S-Q, Li J, Li Y-W, Kong S-X, et al. MCP-1 Stimulates MMP-9

- Expression via ERK 1/2 and p38 MAPK Signaling Pathways in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(2):266–76.
58. Tang W, Yao L, Hoogeveen RC, Alonso A, Couper DJ, Lutsey PL, et al. The Association of Biomarkers of Inflammation and Extracellular Matrix Degradation With the Risk of Abdominal Aortic Aneurysm. *Angiology*. 2018. 1-11.
59. Urbonavicius S, Urbonaviciene G, Honoré B, Henneberg EW, Vorum H, Lindholt JS. Potential Circulating Biomarkers for Abdominal Aortic Aneurysm Expansion and Rupture - a Systematic Review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;36(3):273–80.
60. Matthew Longo G, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Timothy Baxter B. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2002;110(5):625–32.
61. Dilmé JF, Bellmunt S, Camacho M, Solà-Vilà D, Romero JM, Escudero JR, et al. Influence of cardiovascular risk factors on levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(4):374–81.
62. Ghosh A, Pechota A, Coleman D, Upchurch GR, Eliason JL. Cigarette smoke-induced MMP2 and MMP9 secretion from aortic vascular smooth cells is mediated via the Jak/Stat pathway. *Hum Pathol*. 2015;46(2):284–94.
63. Carrell TWG, Burnand KG, Wells GMA, Clements JM, Smith A. Stromelysin-1 (matrix metalloproteinase-3) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 are overexpressed in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2002;105(4):477–82.
64. Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 1998;102(11):1900–10.
65. Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90(3):251–62.

66. Saito S, Zempo N, Yamashita A, Takenaka H, Fujioka K, Esato K. Matrix Metalloproteinase Expressions in Arteriosclerotic Aneurysmal Disease. *Vasc Endovascular Surg.* 2002;36(1):1–7.
67. Adithi M, Nalini V, Kandalam M, Krishnakumar S. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Retinoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(6):264–72.
68. Xiong W, Knispel R, Mactaggart J, Baxter BT. Effects of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 deficiency on aneurysm formation. *J Vasc Surg.* 2006;44(5):1061–6.
69. Schmoker JD, McPartland KJ, Fellingner EK, Boyum J, Trombley L, Littleman FP, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in atherosclerotic and nonatherosclerotic thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):155–61.
70. Satta J, Laurila A, Paakko P, Haukipuro K, Sormunen R, Parkkila S, et al. Chronic inflammation and elastin degradation in abdominal aortic aneurysm disease: An immunohistochemical and electron microscopic study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15(4):313–9.
71. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol.* 1990;137(5):1199–213.
72. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Kleemann R, Verhaaren BFJ, van Bockel JH, Lindeman JHN. The pathophysiology of abdominal aortic aneurysm growth: Corresponding and discordant inflammatory and proteolytic processes in abdominal aortic and popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1479–87.
73. Middleton RK, Lloyd GM, Bown MJ, Cooper NJ, London NJ, Sayers RD. The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: A protein array study. *J Vasc Surg.* 2007;45(3):574–80.

74. Lindeman JHN, Abdul-Hussien H, Schaapherder AFM, VAN Bockel JH, VON DER Thüsen JH, Roelen DL, et al. Enhanced expression and activation of pro-inflammatory transcription factors distinguish aneurysmal from atherosclerotic aorta: IL-6- and IL-8-dominated inflammatory responses prevail in the human aneurysm. *Clin Sci*. 2008;114(11):687–97.
75. Třeška V, Topolčan O, Pecen L. Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38(11):1161–4.
76. Gouwy M. Synergy between proinflammatory ligands of G protein-coupled receptors in neutrophil activation and migration. *J Leukoc Biol*. 2004;76(1):185–94.
77. Colonnello JS, Hance KA, Shames ML, Wyble CW, Ziporin SJ, Leidenfrost JE, et al. Transient exposure to elastase induces mouse aortic wall smooth muscle cell production of MCP-1 and RANTES during development of experimental aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003;38(1):138–46.
78. Brophy CM, Reilly JM, Smith GJW, Tilson MD. The Role of Inflammation in Nonspecific Abdominal Aortic Aneurysm Disease. *Ann Vasc Surg*. 1991;5(3):229–33.
79. Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J*. 1990; 4:2860-2867.
80. Harrison SC, Smith AJP, Jones GT, Swerdlow DI, Rampuri R, Bown MJ, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2013;34(48):3707–16.
81. Kadoglou NPE, Papadakis I, Moulakakis KG, Ikonomidis I, Alepaki M, Moustardas P, et al. Arterial stiffness and novel biomarkers in patients with abdominal aortic aneurysms. *Regul Pept*. 2012;179(1–3):50–4.
82. Lindqvist M, Wallinder J, Henriksson AE. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in patients with abdominal aortic aneurysm. *Thromb Res*. 2012;130(3):511–3.

83. Juvonen J, Surcel H-MMH-M, Satta J, Teppo A-MM, Bloigu A, Syrjälä H, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(11):2843–7.
84. Ahnström J, Gottsäter A, Lindblad B, Dahlbäck B. Plasma concentrations of apolipoproteins A-I, B and M in patients with abdominal aortic aneurysms. *Clin Biochem.* 2010;43(4–5):407–10.
85. Szekanecz Z, Shah MR, Pearce WH, Koch AE. Human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms produce interleukin (IL)-6 and interferon-gamma but not IL-2 and IL-4: The possible role for IL-6 and interferon-gamma in vascular inflammation. *Agents Actions.* 1994;42(3–4):159–62.
86. Flondell-Sité D, Lindblad B, Kölbel T, Gottsäter A. Cytokines and systemic biomarkers are related to the size of abdominal aortic aneurysms. *Cytokine* 2009;(46):211–5.
87. Dawson J, Cockerill GW, Choke E, Belli AM, Loftus I, Thompson MM. Aortic aneurysms secrete interleukin-6 into the circulation. *J Vasc Surg.* 2007;45(2):350–6.
88. Keen RR, Nolan KD, Cipollone M, Scott E, Shively VP, Yao JS, et al. Interleukin-1 beta induces differential gene expression in aortic smooth muscle cells. *J Vasc Surg.* 1994;20(5):774–84.
89. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation.* 1994;90(5 Pt 2):II224-7.
90. Hamano K, Li T-S, Takahashi M, Kobayashi T, Shirasawa B, Ito H, et al. Enhanced tumor necrosis factor- alpha expression in small sized abdominal aortic aneurysms. *World J Surg.* 2003;27(4):476–80.
91. Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, Kohno T, Nagai T, Anzai A, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme is a key mediator of abdominal aortic aneurysm development. *Atherosclerosis.* 2011;218(2):470–8.

92. Witkowska AM, Borawska MH, Gacko M. Relationship among TNF-alpha, sICAM-1, and selenium in presurgical patients with abdominal aortic aneurysms. *Biol Trace Elem Res.* 2006;114(1-3):31-40.
93. Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, Welgus HG, Dayer JM. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2304-10.
94. Wong YYE, Golledge J, Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Van Bockxmeer FM, et al. Plasma total homocysteine is associated with abdominal aortic aneurysm and aortic diameter in older men. *J Vasc Surg.* 2013;58(2):364-70.
95. Cohorts F, Selhub J. 5th Amino Acid Assessment Workshop The Many Facets of Hyperhomocysteinemia : Studies from. *Nutr Res.* 2006;(July):1726-30.
96. Derkatch IL, Bradley ME, Zhou P, Chernoff YO, Liebman SW. Genetic and environmental factors affecting the de novo appearance of the [PSI+] prion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics.* 1997;147(2):507-19.
97. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal.* 2015;14:6 1-10.
98. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of circulating homocysteine levels in subjects with versus without abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2015;34:229-37.
99. Jourdheuil-Rahmani D, Rolland PH, Rosset E, Branchereau A, Garçon D. Homocysteine induces synthesis of a serine elastase in arterial smooth muscle cells from multi-organ donors. *Cardiovasc Res.* 1997;34(3):597-602.
100. Charpiot P, Bescond A, Augier T, Chareyre C, Fraternali M, Rolland PH, et al. Hyperhomocysteinemia induces elastolysis in minipig arteries: Structural consequences, arterial site specificity and effect of captopril-hydrochlorothiazide. *Matrix Biol.* 1998;17(8-9):559-74.
101. Ke XD, Foucault-Bertaud A, Genovesio C, Dignat-George F, Lamy E, Charpiot P. Homocysteine modulates the proteolytic potential of human arterial smooth

- muscle cells through a reactive oxygen species dependant mechanism. *Mol Cell Biochem.* 2010;335(1–2):203–10.
102. Zeng X, Dai J, Remick DG, Wang X. Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes. *Circ Res.* 2003;93(4):311–20.
  103. Levi M, Van Der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation.* 2004;109(22):2698–704.
  104. Parry DJ, Surg FG, Al-barjas HS, Chappell L, Rashid ST, Ariëns RAS, et al. Markers of inflammation in men with small abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2010;52:145–51.
  105. Vainas T. Serum C-Reactive Protein Level Is Associated With Abdominal Aortic Aneurysm Size and May Be Produced by Aneurysmal Tissue. *Circulation.* 2003;107(8):1103–5.
  106. Shangwei Z, Yingqi W, Jiang X, Zhongyin W, Juan J, Dafang C, et al. Serum High-Sensitive C-Reactive Protein Level and CRP Genetic Polymorphisms Are Associated with Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:186–92.
  107. Koenig W, Khuseyinova N. Noninvasive Assessment of Atherosclerosis : From Structure to Function Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:15-26.
  108. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Plasma Fibrinogen and D-dimer Concentrations are Associated with the Presence of Abdominal Aortic Aneurysm : A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38(3):273–7.
  109. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Bioinformatics P. A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size. *J Vasc Surg.* 59(2):528-535.e4.
  110. Golledge J, Muller R, Clancy P, Mccann M, Norman PE. Vascular heart disease Evaluation of the diagnostic and prognostic value of plasma D-dimer for

- abdominal aortic aneurysm . 2018:354–64.
111. Golledge J, Muller R, Clancy P, McCann M, Norman PE. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of plasma D-dimer for abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2011;32(3):354–64.
  112. Fowkes FGR, Anandan CLC, Lee AJ, Smith FB, Tzoulaki I, Rumley A, et al. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease. *J Vasc Surg*. 2006;43(3):474–80.
  113. Al-Barjas HS, Ariëns R, Grant P, Scott JA. Raised plasma fibrinogen concentration in patients with abdominal aortic aneurysm. *Angiology*. 2006;57(5):607–14.
  114. Golledge J, Tsao PS, Dalman RL, Norman PE. Circulating Markers of Abdominal Aortic Aneurysm Presence and Progression. 2008;2382–92.
  115. Norman P, Spencer CA, Lawrence-brown MM, Jamrozik K. C-Reactive Protein Levels and the Expansion of Screen-Detected Abdominal Aortic Aneurysms in Men. 2004;862–7.
  116. Guzik B, Sagan A, Ludew D, Mrowiecki W, Chwala M, Bujak-Gizycka B, et al. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms — Association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. *International Journal of Cardiology* 2013;168:2389–96.
  117. Miller FJ, Sharp WJ, Fang X, Oberley LW, Oberley TD, Weintraub NL. Oxidative Stress in Human Abdominal Aortic Aneurysms A Potential Mediator of Aneurysmal Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:560-565.
  118. Lucas ML, Carraro CC, Belló-Klein A, Kalil AN, Aerts NR, Carvalho FB, et al. Oxidative Stress in Aortas of Patients with Advanced Occlusive and Aneurysmal Diseases. *Ann Vasc Surg*. 2018;1–9.
  119. Lindholt JS, Ashton HA, Scott RAP. Indicators of infection with *Chlamydia pneumoniae* are associated with expansion of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2001;34(2):212–5.

120. Halme S, Juvonen T, Laurila A, Juvonen J, Mosorin M, Saikku P, et al. Chlamydia pneumoniae reactive T lymphocytes in the walls of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest*. 1999;29(6):546–52.
121. Tambiah J, Powell JT. Chlamydia pneumoniae antigens facilitate experimental aortic dilatation: Prevention with azithromycin. *J Vasc Surg*. 2002;36(5):1011–7.
122. Sodeck G, Domanovits H, Khanakah G, Schillinger M, Thalmann M, Bayegan K, et al. The role of Chlamydia Pneumoniae in human aortic disease - A hypothesis revisited. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;28(5):547–52.
123. Petersen E, Boman J, Wågberg F, Ängquist KA. Presence of Chlamydia pneumoniae in abdominal aortic aneurysms is not associated with increased activity of matrix metalloproteinases. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;24(4):365–9.
124. Sharif MA, McDowell DA, Badger SA. Chlamydia pneumoniae antibodies and C-reactive protein levels in patients with abdominal aortic aneurysms. *Sci World J*. 2013;Article ID 212450.
125. Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, Hayasaka T, Goto-Inoue N, Onoue K, et al. Adventitial Vasa Vasorum Arteriosclerosis in Abdominal Aortic Aneurysm. *PLoS One*. 2013;8(2):1–7.
126. López-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW. Decreased Vascular Smooth Muscle Cell Density in Medial Degeneration of Human Abdominal Aortic Aneurysms. *Am J Pathol*. 1997;150:993–1007.
127. Ruddy JM, Jones JA, Spinale FG, Ikonomidis JS. Regional Heterogeneity within the Aorta: Relevance to Aneurysm Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136(5): 1123-1130.
128. Allaire E, Muscatelli-Groux B, Mandet C, Guinault AM, Bruneval P, Desgranges P, et al. Paracrine effect of vascular smooth muscle cells in the prevention of aortic aneurysm formation. *J Vasc Surg*. 2002;36(5):1018–26.
129. Dua MM, Dalman RL. Hemodynamic Influences on abdominal aortic aneurysm

- disease: Application of biomechanics to aneurysm pathophysiology. *Vascul Pharmacol.* 2010;53(1–2):11–21.
130. Wilson JS, Virag L, Di Achille P, Karšaj I, Humphrey JD. Biochemomechanics of Intraluminal Thrombus in Abdominal Aortic Aneurysms. *J Biomech Eng.* 2013;135(2):021011.
131. Behr-Rasmussen C, Grøndal N, Bramsen MB, Thomsen MD, Lindholt JS. Mural thrombus and the progression of abdominal aortic aneurysms: A large population-based prospective cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(3):301–7.
132. Tong J, Holzapfel GA. Structure, Mechanics, and Histology of Intraluminal Thrombi in Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Biomed Eng.* 2015;43(7):1488–501.
133. Koole D, Zandvoort HJA, Schoneveld A, Vink A, Vos JA, Van Den Hoogen LL, et al. Intraluminal abdominal aortic aneurysm thrombus is associated with disruption of wall integrity. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):77–83.
134. Vorp DA, Lee PC, Wang DHJ, Makaroun MS, Nemoto EM, Ogawa S, et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg.* 2001;34(2):291–9.
135. Erdozain OJ, Pegrum S, Winrow VR, Horrocks M, Stevens CR. Hypoxia in abdominal aortic aneurysm supports a role for HIF-1 $\alpha$  and Ets-1 as drivers of matrix metalloproteinase upregulation in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2011;48(2):163–70.
136. Fontaine V, Jacob MP, Houard X, Rossignol P, Plissonnier D, Angles-Cano E, et al. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1701–10.
137. Kontopodis N, Tzirakis K, Ioannou C V. The Obsolete Maximum Diameter Criterion , the Evident Role of Biomechanical (Pressure) Indices, the New Role of Hemodynamic (Flow) Indices, and the Multi-Modal Approach to the Rupture

- Risk Assessment of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Dis.* 2018;11(1):78–83.
138. Reite A, Soreide K, Ellingsen CL, Kvaløy JT, Vetrhus M. Epidemiology of ruptured abdominal aortic aneurysms in a well-defined Norwegian population with trends in incidence, intervention rate, and mortality. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1168–74.
139. Abdulameer H, Al Taii H, Al-Kindi SG, Milner R. Epidemiology of fatal ruptured aortic aneurysms in the United States (1999-2016). *J Vasc Surg.* 2018;
140. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well-defined geographic area. *J Vasc Surg.* 2002;36(2):291–6.
141. Acosta S, Ögren M, Bengtsson H, Bergqvist D, Lindblad B, Zdanowski Z. Increasing incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: A population-based study. *J Vasc Surg.* 2006;44(2):237–43.
142. Laine MT, Laukontaus SJ, Kantonen I, Venermo M. Population-based study of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2016;103(12):1634–9.
143. Reimerink JJ, Van Der Laan MJ, Koelemay MJ, Balm R, Legemate DA. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2013;100(11):1405–13.
144. R.C. L, B. L, M.F. C, M.F. F, R. M, A.D. H, et al. Relative importance of aneurysm diameter and body size for predicting AAA rupture in men and women. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):287–8.
145. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B, Hallett JW, Sternbach Y. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):280–4.
146. Thompson AR, Cooper JA, Ashton HA, Hafez H. Growth rates of small abdominal aortic aneurysms correlate with clinical events. *Br J Surg.* 2010;97(1):37–44.
147. Rinckenbach S, Albertini JN, Thaveau F, Steinmetz E, Camin A, Ohanessian L, et al. Prehospital Treatment of Infraarenal Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms:

- 
- A Multicentric Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(3):308–14.
148. Azhar B, Patel SR, Holt PJE, Hinchliffe RJ, Thompson MM, Karthikesalingam A. Misdiagnosis of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endovasc Ther.* 2014;21(4):568–75.
149. Baxter BT, McGee GS, Flinn WR, McCarthy WJ, Pearce WH, Yao JST. Distal embolization as a presenting symptom of aortic aneurysms. *Am J Surg.* 1990;160(2):197–201.
150. Holt PJE, Thompson MM. *Abdominal Aortic Aneurysms : Evaluation and Decision Making.* Eighth Edi. Vol. 2, Rutherford's Vascular Surgery. Elsevier Inc.; 2014. 1999-2023.e5
151. Wong SSN, Roche-Nagle G, Oreopoulos G. Acute thrombosis of an abdominal aortic aneurysm presenting as cauda equina syndrome. *J Vasc Surg.* 2013;57(1):218–20.
152. Karkos CD, Mukhopadhyay U, Papakostas I, Ghosh J, Thomson GJL, Hughes R. Abdominal aortic aneurysm: The role of clinical examination and opportunistic detection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;19(3):299–303.
153. Lederle FA, Simel DL. Does This Patient Have Abdominal Aortic Aneurysm? *JAMA.* 1999;281:77-82..
154. Fink HA, Lederle FA, Roth CS, Bowles CA, Nelson DB, Haas MA. The accuracy of physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med.* 2002;160(6):833–6.
155. Lynch RM. Accuracy of abdominal examination in the diagnosis of non-ruptured abdominal aortic aneurysm. *Accid Emerg Nurs.* 2004;12(2):99–107.
156. Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999;17(6):472–5.
157. LaRoy LL, Cormier PJ, Matalon TA, Patel SK, Turner DA, Silver B. Imaging of

- abdominal aortic aneurysms. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;152(4):785–92.
158. Jaakkola P, Hippeläinen M, Farin P, Rytönen H, Kainulainen S, Partanen K. Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: comparison of ultrasound and computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12:230–7.
159. Foo FJ, Hammond CJ, Goldstone AR, Abuhamdiah M, Rashid ST, West RM, et al. Agreement between computed tomography and ultrasound on abdominal aortic aneurysms and implications on clinical decisions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(5):608–14.
160. Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJA. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *Br J Surg.* 2011;98(11):1517–25.
161. Singh K, Jacobsen BK, Solberg S, Bønaa KH, Kumar S, Bajic R, et al. Intra- and interobserver variability in the measurements of abdominal aortic and common iliac artery diameter with computed tomography. The Tromsø study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(5):399–407.
162. Errington ML, Ferguson JM, Gillespie IN, Connell HM, Ruckley C V, Wright AR. Complete pre-operative imaging assessment of abdominal aortic aneurysm with spiral CT angiography. *Clin Radiol.* 1997;52(5):369–77.
163. Evangelista A. Imaging aortic aneurysmal disease. *Heart.* 2014;100(12):909–15.
164. Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, Kawada H, Kojima T, Sakurai K, et al. Preoperative Planning for Endovascular Aortic Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: Feasibility of Nonenhanced MR Angiography versus Contrast-enhanced CT Angiography. *Radiology.* 2013;267(3):948–55.
165. Norman PE. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Bmj.* 2004;329(7477):1259–0.
166. Lindholt JS. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised

- controlled trial. *Bmj*. 2005;330(7494):750–0.
167. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*. 2012;99(12):1649–56.
168. Allen PI. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Biomed Pharmacother*. 1988;42(7):451–4.
169. Ashton H, Buxton M, Day N, Kim L, Marteau T, Scott R, et al. Multicentre Aneurysm Screening Study G. The multicentre aneurysm screening study (mass) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(1531–9).
170. Scott RAP, Wilson NM, Ashton HA, Kay DN. Influence of screening on the incidence of ruptural abdominal aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *Br J Surg*. 1995;82(8):1066–70.
171. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Update on screening for abdominal aortic aneurysm: A topical review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(6):659–67.
172. Surveillance Intervals for Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Jama*. 2013;309(8):806.
173. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2013;17(41):1–118.
174. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002;346(19):1437–44.
175. Powell JT, Brady AR, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FGR, Greenhalgh RM et al. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998;352(9141):1649–55.

176. Heinonen-Guzejev M. Cardiovascular mortality. *Sci Total Environ.* 2007;1/2007:1203–7.
177. Vega de Cénga M, Estallo L, Barba A, de la Fuente N, Viviens B, Gómez R. Long-Term Cardiovascular Outcome After Elective Abdominal Aortic Aneurysm Open Repair. *Ann Vasc Surg.* 2010;24(5):655–62.
178. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, Jones LR, Choke E, Sayers RD, et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2015;102(8):866–72.
179. Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms. *Circulation.* 2008;117(14):1883-1889.
180. Golledge J, Norman PE. Current status of medical management for abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis.* 2011;217(1):57–63.
181. Collins R, Peto R, Hennekens C, Doll R, Bubes V, Buring J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373(9678):1849–60.
182. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, Stone DH, Adams J, Bertges DJ et al. Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2014;59(6):1615-1621.
183. Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, Thomsen HF, Henneberg EW. Low-Dose Aspirin May Prevent Growth and Later Surgical Repair of Medium-Sized Abdominal Aortic Aneurysms. *Vasc Endovasc Surg.* 2008;42(4):329–34.
184. Thompson A, Cooper JA, Fabricius M, Humphries SE, Ashton HA, Hafez H. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. *J Vasc Surg.* 2010;52(1):55-61.e2.
185. Inoue N, Muramatsu M, Jin D, Takai S, Hayashi T, Katayama H, et al. Involvement of vascular angiotensin II-forming enzymes in the progression of aortic

- abdominal aneurysms in angiotensin II- infused ApoE-deficient mice. *J Atheroscler Thromb.* 2009;16(3):164–71.
186. Liao S, Miralles M, Kelley BJ, Curci JA, Borhani M, Thompson RW. Suppression of experimental abdominal aortic aneurysms in the rat by treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vasc Surg.* 2001;33(5):1057–64.
187. Kiru G, Bicknell C, Falaschetti E, Powell J, Poulter N. An evaluation of the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the growth rate of small abdominal aortic aneurysms: A randomised placebo-controlled trial (AARDVARK). *Health Technol Assess (Rockv).* 2016;20(59):1–180.
188. Cassis LA, Gupte M, Thayer S, Zhang X, Charnigo R, Howatt DA, et al. ANG II infusion promotes abdominal aortic aneurysms independent of increased blood pressure in hypercholesterolemic mice. *AJP Hear Circ Physiol.* 2009;296(5):H1660–5.
189. Esh H, Agabiti E, France MA, Uk AD, Germany FM, Kerins M, et al. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of. 2018. 1–98 p.
190. Barber G, Hill G, Hoey L, Laupacis A, Moher D. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms : Results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002;35:72–9.
191. Lindholt JS, Henneberg EW, Juul S, Fasting H. Impaired results of a randomised double blinded clinical trial of propranolol versus placebo on the expansion rate of small abdominal aortic aneurysms. *Int Angiology.* 1999; 18:52-7.
192. Evans J, Powell JT, Schwalbe E, Loftus IM, Thompson MM. Simvastatin Attenuates the Activity of Matrix Metalloprotease-9 in Aneurysmal Aortic Tissue. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:302–3.
193. Wilson WRW, Evans J, Bell PRF, Thompson MM. HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) Decrease MMP-3 and MMP-9 Concentrations in Abdominal Aortic Aneurysms. *Eur J Endovasc Surg.* 2005;30:259–62.

194. Abisi S, Burnand KG, Humphries J, Waltham M, Taylor P, Smith A. Effect of statins on proteolytic activity in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2008;(3):333–7.
195. Twine CP, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the effects of statin therapy on abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg.* 2011;98:346–53.
196. McNally MM, Agle SC, Parker FM, Bogey WM, Powell CS, Stoner MC. Preoperative statin therapy is associated with improved outcomes and resource utilization in patients undergoing aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1390–6.
197. Huang Q, Yang H, Lin Q, Hu M, Meng Y. Effect of Statin Therapy on Survival After Abdominal Aortic Aneurysm Repair : A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42(10):3443–50.
198. O`Donnell TF, Deery SE, Shean KE, Mittleman MA, Darling JD, Eslami MH. Statin therapy is associated with higher long-term but not perioperative survival after abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2018;68:392–9.
199. Raux M, Cochenec F, Becquemin J. Statin therapy is associated with aneurysm sac regression after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 2012;55(6):1587–92.
200. Pini R, Faggioli G, Mascoli C, Gallitto E, Freyrie A, Gargiulo M, et al. Influence of Statin Therapy on Type 2 Endoleak Evolution. *Ann Vasc Surg.* 2018;29(6):1167–73.
201. Manning MW, Cassis LA, Daugherty A. Differential Effects of Doxycycline, a Broad-Spectrum Matrix Metalloproteinase Inhibitor, on Angiotensin II – Induced Atherosclerosis and Abdominal Aortic Aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:483-488.
202. Bartoli MA, Parodi FE, Chu J, Pagano MB, Mao DBaxter T. Localized Administration of Doxycycline Suppresses Aortic Dilatation in an Experimental Mouse Model of Abdominal Aortic Aneurysm. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:228–36.
203. Curci JA, Mao D, Bohner DG, Allen BT, Rubin BG, Reilly JM, et al. Preoperative

- treatment with doxycycline reduces aortic wall expression and activation of matrix metalloproteinases in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;31:325–42.
204. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, Littooy FN, Hallett JW, Kent KC, et al. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg*. 2002;36:1–12.
205. Meijer CA, Stijnen T, Wasser M, Hamming JF, van Bockel JH, Lindeman JH. Doxycycline for Stabilization of Abdominal Aortic Aneurysms. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:815-823.
206. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. *AMA Arch Surg*. 1952;64(3):405-8.
207. Khan S, Lombardi J V., Carpenter JP, Trani J, Alexander JB, Caputo FJ. Open abdominal aortic aneurysm repair is still necessary in an era of advanced endovascular repair. *J Vasc Surg*. 2016;64(2):333–7.
208. Twine CP, Humphreys AK, Williams IM. Systematic review and meta-analysis of the retroperitoneal versus the transperitoneal approach to the abdominal aorta. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):36–47.
209. Hertzner NR, Mascha EJ, Karafa MT, O'Hara PJ, Krajewski LP, Beven EG. Open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: The Cleveland Clinic experience from 1989 to 1998. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1145–54.
210. Perioperative Mortality of Elective Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Arch Intern Med*. 1995;155:1998-2004.
211. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, Curran T, McCallum JC, Darling J, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2015;373(4):328–38.
212. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm (Review). *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2014;(1):CD004178.
213. Krupski WC, Rutherford RB. Update on Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysms: The Challenges for Endovascular Repair. *J Am Coll Surg.* 2004;(6):946–60.
  214. Conrad MF, Crawford RS, Pedraza JD, Brewster DC, LaMuraglia GM, Corey M, et al. Long-term durability of open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2007;46(4):669–75.
  215. Cao Z, Wu W, Zhao K, Zhao J, Yang Y, Jiang C, et al. Safety and efficacy of totally percutaneous access compared with open femoral exposure for endovascular aneurysm repair: A meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2017;24(2):246–53.
  216. Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N, Rao V, Bianchi C, Hashemi H, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg.* 2014;59(5):1181–93.
  217. Gimzewska M, Jackson A, Yeoh SE, Clarke M. Totally percutaneous versus surgical cut-down femoral artery access for elective bifurcated abdominal endovascular aneurysm repair (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(2).
  218. Baxendale BR, Baker DM, Hutchinson A, Chuter TA, Wenham PW, Hopkinson BR. Haemodynamic and metabolic response to endovascular repair of infra-renal aortic aneurysms. *Br J Anaesth.* 1996;77(5):581–5.
  219. Hayter CL, Bradshaw SR, Allen RJ, Guduguntla M, Hardman DTA. Follow-up costs increase the cost disparity between endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2005;42(5):912–8.
  220. Epstein D, Sculpher MJ, Powell JT, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM. Long-term cost-effectiveness analysis of endovascular versus open repair for abdominal aortic aneurysm based on four randomized clinical trials. *Br J Surg.* 2014;101(6):623–31.
  221. Stather PW, Sidloff D, Dattani N, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Systematic

- review and meta-analysis of the early and late outcomes of open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100(7):863–72.
222. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral Intraoluminal Graft Implantation for Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1991;5(6):491–9.
223. Dua A, Kuy S, Lee CJ, Upchurch GR, Desai SS. Epidemiology of aortic aneurysm repair in the United States from 2000 to 2010. *J Vasc Surg*. 2014;59(6):1512–7.
224. Trenner M, Haller B, Storck M, Reutersberg B, Kallmayer MA, Eckstein HH. Trends in Patient Safety of Intact Abdominal Aortic Aneurysm Repair: German Registry Data on 36,594 Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(5):641–7.
225. Suckow BD, Goodney PP, Columbo JA, Kang R, Stone DH, Sedrakyan A, et al. National trends in open surgical, endovascular, and branched-fenestrated endovascular aortic aneurysm repair in Medicare patients. *J Vasc Surg*. 2018;67(6):1690-1697.e1.
226. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(SUPPL. 1).
227. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388: 2366-74.
228. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers P, van Sambeek M, Balm R. A Randomized Trial Comparing Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1607–18.
229. Blankensteijn JD, Jong SE, Prinssen M, van der Ham A, Buth J, Sterkenburg SM. Two-Year Outcomes after Conventional or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med*. 2005;352(23):2398–405.

- 
230. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven ELG, Cuypers PWM. Long-Term Outcome of Open or Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. *N Engl J Med*. 2010;362:1881–9.
231. Lederle FA, Freischlag JA, Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, Jean-claude JM, et al. Outcomes Following Endovascular vs Open Repair of Abdominal Aortic Aneurysm. A Randomized Trial. *JAMA*. 2009;302(14):1535-1542.
232. Becquemin J, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low- to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*. 2011;53:1167-73.
233. Roy IN, Millen AM, Jones SM, Vallabhaneni SR, Scurr JRH, McWilliams RG, et al. Long-term follow-up of fenestrated endovascular repair for juxtarenal aortic aneurysm. *BJS* 2017;104:1020–7.
234. Manunga J, Sullivan T, Garberich R, Alden P, Alexander J, Skeik N, et al. Single-center experience with complex abdominal aortic aneurysms treated by open or endovascular repair using fenestrated/branched endografts. *J Vasc Surg*. 2018;68(2):337–47.
235. Ou J, Chan YC, Cheng SW. A Systematic Review of Fenestrated Endovascular Repair for Juxtarenal and Short-Neck Aortic Aneurysm: Evidence so Far. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(8):1680–8.
236. Verzini F, Parlani G, Romano L, Rango P De. Endovascular treatment of iliac aneurysm : Concurrent comparison of side branch endograft versus hypogastric exclusion. *J Vasc Surg* 2009;49(5):1154–61.
237. Austermann M, Bisdas T, Torsello G, Bosiers MJ. Outcomes of a novel technique of endovascular repair of aneurysmal internal iliac arteries using iliac branch devices. *J Vasc Surg*. 2013;58(5):1186–91.
238. Jongsma H, Bekken JA, Bekkers WJJ, Zeebregts CJ, Herwaarden J Van, Hoksbergen A, et al. Endovascular Treatment of Common Iliac Artery Aneurysms

- With an Iliac Branch Device : Multicenter Experience of 140 Patients. *J Endovasc Ther.* 2017;24(2):239-245.
239. Hu DK, Pisimisis GT, Sheth RA. Repair of abdominal aortic aneurysms: Preoperative imaging and evaluation. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(Suppl 1):157–67.
240. Brinster CJ, Sternbergh C. *Endovascular Aneurysm Repair Techniques*. Eighth Edi. Vol. 2, Rutherford's Vascular Surgery. Elsevier Inc.; 2014. 930-942.
241. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ, et al. Predictors of Abdominal Aortic Aneurysm Sac Enlargement After Endovascular Repair. *Circulation.* 2011;123:2848-2855.
242. Galle C, Maertelaer V De, Motte S, Zhou L, Stordeur P, Delville JP. Early inflammatory response after elective abdominal aortic aneurysm repair : A comparison between endovascular procedure and conventional surgery. *J Vasc Surg.* 2000;234–46.
243. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Koutsoumpelis A, Patelis N, Lazaris A, Matsagkas M. An Update on the Inflammatory Response after Endovascular Repair for Abdominal Aortic Aneurysm. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:945035.
244. Arnaoutoglou E, Kouvelos G, Papa N. Prospective evaluation of postimplantation syndrome evolution on patient outcomes after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2017;63(5):1248–55.
245. Moulakakis KG, Alepaki M, Sfyroeras GS. The impact of endograft type on inflammatory response after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2013;57:668–77.
246. White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS. Endoleak as a Complication of Endoluminal Grafting of Abdominal Aortic Aneurysms: Classification, Incidence, Diagnosis and Management. *J Endovasc Surg.* 1997;4:152-168.
247. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Neequaye S, Brennan JA, Torella F, et al. Late rupture of abdominal aortic aneurysm after previous endovascular

- repair: A systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther.* 2015;22(5):734–44.
248. Tadros RO, Faries PL, Ellozy SH, Lookstein RA, Vouyouka AG, Schrier R, et al. The impact of stent graft evolution on the results of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014;59(6):1518–27.
249. Troutman DA, Chaudry M, Dougherty MJ, Calligaro KD. Endovascular aortic aneurysm repair surveillance may not be necessary for the first 3 years after an initially normal duplex postoperative study. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):558–62.
250. Lal BK, Zhou W, Li Z, Kyriakides T, Matsumura J. From the Society for Vascular Surgery Predictors and outcomes of endoleaks in the Veterans Affairs Open Versus Endovascular Repair (OVER) Trial of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015;62:1394–404.
251. Brown LC, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG. Use of baseline factors to predict complications and reinterventions after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2010;97(8):1207–17.
252. Malas MB, Freischlag JA. Interpretation of the results of OVER in the context of EVAR Trial, DREAM, and the EUROSTAR registry. *Semin Vasc Surg.* 2010;23(3):165–9.
253. Sandford RM, Bown MJ, Sayers RD, Fishwick G, London NJ, Nasim A. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: 5-Year Follow-Up Results. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(3):372–8.
254. Törnqvist P, Resch T. Endoleaks after EVAR and TEVAR: indications for treatment and techniques. *J Cardiovasc Surg* 2014;55:105-14.
255. Bail DHL, Walker T, Giehl J. Vascular endostapling systems for vascular endografts (T)EVAR - Systematic review - Current state. *Vasc Endovascular Surg.* 2013;47(4):261–6.
256. De Vries JPPM, Ouriel K, Mehta M, Varnagy D, Moorejr WM, Arko FR, et al. Analysis of EndoAnchors for endovascular aneurysm repair by indications for

- use. *J Vasc Surg.* 2014;60(6):1460–7.
257. Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, et al. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(5):1048–60.
258. Sidloff DA, Gokani V, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Editor's choice - Type II endoleak: Conservative management is a safe strategy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(4):391–9.
259. Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, Carroccio A, Greyrose SE, Lookstein RA, et al. An 8-year experience with type II endoleaks: Natural history suggests selective intervention is a safe approach. *J Vasc Surg.* 2006;44(3):453–9.
260. Ward TJ, Cohen S, Patel RS, Kim E, Faries PL, Marin ML, et al. Anatomic Risk Factors for Type-2 Endoleak Following EVAR: A Retrospective Review of Preoperative CT Angiography in 326 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37:324–8.
261. Müller-Will R, Güntner O, Zeman F, Dollinger M, Hälgl C, Beyer LP et al. The Influence of Preoperative Aneurysmal Thrombus Quantity and Distribution on the Development of Type II Endoleaks with Aneurysm Sac Enlargement After EVAR of AAA. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1099–109.
262. Guo Q, Du X, Zhao J, Ma Y, Huang B, Yuan D, et al. Prevalence and risk factors of type II endoleaks after endovascular aneurysm repair: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;1–13.
263. Hall MR, Protack CD, Assi R, Williams WT, Wong DJ, Lu D, et al. Metabolic syndrome is associated with type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;59:938–43.
264. Lalys F, Durrmann V, Cemil G, Cardon A, Clochard E, Lucas A, et al. General Reviews Systematic Review and Meta-Analysis of Preoperative Risk Factors of Type II Endoleaks after Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 2017;41:284–93.

- 
265. Karthikesalingam A, Thrumurthy SG, Jackson D, Phd EC, Sayers RD, Loftus IM, et al. Current evidence is insufficient to define an optimal threshold for intervention in isolated type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther an Off J Int Soc Endovasc Spec.* 2012;19(2):200–8.
266. Bryce Y, Schiro B, Cooper K, Ganguli S, Khayat M, Lam CK, et al. Type II endoleaks: diagnosis and treatment algorithm. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2018;8(S1):S131–7.
267. Ultee KHJ, Büttner S, Huurman R, Bastos Gonçalves F, Hoeks SE, Bramer WM, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Outcome of Treatment for Type II Endoleak Following Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;1-14.
268. Skibba AA, Evans JR, Greenfield DT, Yoon HR, Katras T, Ouriel K, et al. Management of late main-body aortic endograft component uncoupling and type IIIa endoleak encountered with the Endologix Powerlink and AFX platforms Presented at the Thirty-ninth Annual Meeting of the Southern Association for Vascular Surgery, Scottsdale,. *J Vasc Surg.* 2015;62(4):868–75.
269. Eng ML, Brewer MB, Rowe VL, Weaver FA. Treatment options for late type III endoleaks after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2015;29(3):594.e5-594.e9.
270. White GH, May J, Waugh RC, Chafour X, Yu W. Type III and Type IV Endoleak: Toward a Complete Definition of Blood Flow in the Sac After Endoluminal AAA Repair. *J Endovasc Surg* 1998;5:305-309.
271. Gilling-Smith G, Brennan J, Harris P, Bakran A, Gould D, Mc Williams R. Endotension After Endovascular Aneurysm Repair: Definition, Classification, and Strategies for Surveillance and Intervention. *J Endovasc Surg.* 1999;6:305-307.
272. Van Sambeek MRHM, Hendriks JM, Tseng L, Van Dijk LC, Van Urk H. Sac enlargement without endoleak: When and how to convert and technical considerations. *Semin Vasc Surg.* 2004;17(4 SPEC. ISS.):284–7.

273. Tonnessen BH, Sternbergh WC, Money SR. Mid- and long-term device migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A comparison of AneuRx and Zenith endografts. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):392–401.
274. Tonnessen BH, Sternbergh WC, Money SR. Late problems at the proximal aortic neck: Migration and dilation. *Semin Vasc Surg.* 2004;17(4 SPEC. ISS.):288–93.
275. Spanos K, Karathanos C, Saleptsis V, Giannoukas AD. Systematic review and meta-analysis of migration after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Vascular.* 2015;24(3):323–36.
276. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10058):2366–74.
277. Grootes I, Barrett J, Ulug P, Rohlffs F, Venermo M, Greenhalgh R, et al. Predicting risk of rupture and rupture-preventing re-interventions utilising repeated measures on aneurysm sac diameter following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *BJS.* 2018;105:1294–304.
278. Mantas GK, Antonopoulos CN, Sfyroeras GS, Moulakakis KG, Kakisis JD, Mylonas SN, et al. Factors predisposing to endograft limb occlusion after endovascular aortic repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(1):39–44.
279. Faure EM, Becquemin JP, Cochenec F. Predictive factors for limb occlusions after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2015;61(5):1138–45.
280. Conway AM, Modarai B, Taylor PR, Carrell TWG, Waltham M, Salter R, et al. Stent-Graft Limb Deployment in the External Iliac Artery Increases the Risk of Limb Occlusion Following Endovascular AAA Repair. *J Endovasc Ther.* 2012;19(1):79–85.
281. Cochenec F, Becquemin JP, Desgranges P, Allaire E, Kobeiter H, Roudot-Thoraval F. Limb Graft Occlusion Following EVAR: Clinical Pattern, Outcomes and Predictive Factors of Occurrence. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):59–65.

- 
282. Fairman RM, Baum RA, Carpenter JP, Deaton DH, Makaroun MS, Velazquez OC. Limb interventions in patients undergoing treatment with an unsupported bifurcated aortic endograft system: A review of the Phase II EVT trial. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):118–26.
  283. Maldonado TS, Rockman CB, Riles E, Douglas D, Adelman MA, Jacobowitz GR, et al. Ischemic complications after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):703–10.
  284. Bosanquet DC, Wilcox C, Whitehurst L, Cox A, Williams IM, Twine CP, et al. Systematic Review and Meta-analysis of the Effect of Internal Iliac Artery Exclusion for Patients Undergoing EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;53(4):534–48.
  285. Mehta M, Veith FJ, Darling RC, Roddy SP, Ohki T, Lipsitz EC, et al. Effects of bilateral hypogastric artery interruption during endovascular and open aortoiliac aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2004;40(4):698–702.
  286. Hobbs SD, Kumar S, Gilling-Smith GL. Epidemiology and diagnosis of endograft infection. *J Cardiovasc Surg.* 2010;51(1)\_5-14.
  287. Fatima J, Duncan AA, De Grandis E, Oderich GS, Kalra M, Gloviczki P, et al. Treatment strategies and outcomes in patients with infected aortic endografts. *J Vasc Surg.* 2013;58(2):371–9.
  288. Setacci C, Chisci E, Setacci F, Ercolini L, de Donato G, Troisi N, et al. How To Diagnose and Manage Infected Endografts after Endovascular Aneurysm Repair. *Aorta.* 2014;2(6):255–64.
  289. Zaiem F, Almasri J, Tello M, Prokop LJ, Chaikof EL, Murad MH. A systematic review of surveillance after endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):320-331.e37.
  290. Stavropoulos SW, Clark TWI, Carpenter JP, Fairman RM, Litt H, Velazquez OC, et al. Use of CT angiography to classify endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(5):663–7.

291. Walsh SR, Tang TY, Boyle JR. Renal consequences of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther.* 2008;15(1):73–82.
292. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277–84.
293. Zhou W. Radiation exposure of vascular surgery patients beyond endovascular procedures. *J Vasc Surg.* 2011;53(1 SUPPL.):39S-43S.
294. Prinssen M, Wixson CL, Buskens E, Blankensteijn. Surveillance after endovascular aneurysm repair: Diagnostics, complications, and associated costs. *Ann Vasc Surg.* 2004;18(4):421–7.
295. Chung J, Kordzadeh A, Prionidis I, Panayiotopoulos Y, Browne T. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) versus computed tomography angiography (CTA) in detection of endoleaks in post-EVAR patients. Are delayed type II endoleaks being missed? A systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound.* 2015;18(2):91–9.
296. Abraha I, Luchetta ML, De Florio R, Cozzolino F, Casazza G, Duca P, et al. Ultrasonography for endoleak detection after endoluminal abdominal aortic aneurysm repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6).
297. Mirza TA, Karthikesalingam A, Jackson D, Walsh SR, Holt PJ, Hayes PD, et al. Duplex Ultrasound and Contrast-Enhanced Ultrasound Versus Computed Tomography for the Detection of Endoleak after EVAR: Systematic Review and Bivariate Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39(4):418–28.
298. Parent FN, Meier GH, Godziachvili V, LeSar CJ, Parker FM, Carter KA, et al. The incidence and natural history of type I and II endoleak: A 5-year follow-up assessment with color duplex ultrasound scan. *J Vasc Surg.* 2002;35(3):474–81.
299. Fearn S, Lawrence-Brown MMD, Semmens JB, Hartley D. Follow-up after endovascular aortic aneurysm repair: the plain radiograph has an essential role in surveillance. *J Endovasc Ther.* 2003;10(5):894–901.
300. Ayuso JR, De Caralt TM, Pages M, Riambau V, Ayuso C, Sanchez M, et al. MRA is

- useful as a follow-up technique after endovascular repair of aortic aneurysms with nitinol endoprotheses. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20(5):803–10.
301. Habets J, Zandvoort HJA, Reitsma JB, Bartels LW, Moll FL, Leiner T, et al. Magnetic resonance imaging is more sensitive than computed tomography angiography for the detection of endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(4):340–50.
302. Eskandari MK, Yao JS, Pearce WH, Rutherford RB, Veith FJ, Harris P, et al. Surveillance after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg*. 2001;9(5):469–71.
303. Corriere MA, Feurer ID, Becker SY, Dattilo JB, Passman MA, Guzman RJ, et al. Endoleak following endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Implications for duration of screening. *Ann Surg*. 2004;239(6):800–7.
304. Nessvi Otterhag S, Gottsäter A, Acosta S, Palmqvist B, Lindblad B. Inflammatory mediators after endovascular aortic aneurysm repair. *Cytokine*. 2014;70(2):151–5.
305. Stilo F, Catanese V, Nenna A, Montelione N, Codispoti FA, Verghi E, et al. Biomarkers in EndoVascular Aneurysm Repair (EVAR) and Abdominal Aortic Aneurysm: Pathophysiology and Clinical Implications. *Diagnostics*. 2022;12(1):183:1-15.
306. Becker RC. The investigation of biomarkers in cardiovascular disease : time for a coordinated , international effort. *European Heart Journal*. 2005;26:421–2.
307. Grodin JL, Powell-Wiley TM, Ayers CR, Kumar DS, Rohatgi A, Khera A, et al. Circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and abdominal aortic pathology: From the Dallas Heart Study. *Vasc Med*. 2011;16(5):339–45.
308. Nakamura M, Tachieda R, Niinuma H, Ohira A, Endoh S, Hiramori K, et al. Circulating biochemical marker levels of collagen metabolism are abnormal in patients with abdominal aortic aneurysm. *Angiology*. 2000;51(5):385–92.

309. Flondell-Sité D, Lindblad B, Kölbel T, Gottsäter A. Markers of proteolysis, fibrinolysis, and coagulation in relation to size and growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovascular Surg.* 2010;44(4):262–8.
310. Sniderman A, Langlois M, Cobbaert C. Update on apolipoprotein B. *Curr Opin Lipidol.* 2021;32(4):226–30.
311. Burillo E, Lindholt JS, Molina-Sánchez P, Jorge I, Martínez-Pinna R, Blanco-Colio LM, et al. ApoA-I/HDL-C levels are inversely associated with abdominal aortic aneurysm progression. *Thromb Haemost.* 2015;113(6):1335–46.
312. Simoni G, Gianotti A, Ardia A, Baiardi A, Galleano R, Civalleri D. Screening study of abdominal aortic aneurysm in a general population: lipid parameters. *Cardiovascular Surgery.* 1996;4:445-448.
313. McConathy WJ, Alaupovic P, Woolcock N, Laing SP, Powell J, Greenhalgh R. Lipids and apolipoprotein profiles in men with aneurysmal and stenosing aortoiliac atherosclerosis. *Eur J Vasc Surg.* 1989;3(6):511–4.
314. Tsilimigras DI, Sigala F, Karaolani G, Ntanasis-Stathopoulos I, Spartalis E, Spartalis M, et al. Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1164-1175.
315. Ghosh J, Khwaja N, Howarth V, Murray D, Murphy MO, Byers R, et al. Colonic epithelial apoptosis during conventional and endoluminal aortic surgery. *Br J Surg.* 2005;92(4):443–8.
316. Makar RR, Badger SA, O'Donnell ME, Soong CV, Lau LL, Young IS, et al. The inflammatory response to ruptured abdominal aortic aneurysm is altered by endovascular repair. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:482728.
317. Norgren L, Swartbol P. Biological responses to endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms. *Journal of Endovascular Surgery.* 1997.
318. Ng E, Morris DR, Golledge J. The association between plasma matrix metalloproteinase-9 concentration and endoleak after endovascular aortic

- aneurysm repair: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2015;242(2):535–42.
319. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, Iannelli G. Response of plasma matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases to stent-graft surgery for descending thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;134(4):925–31.
320. Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, Bondio M, Pontillo M, Castelveccchio S, et al. Plasma Levels of Metalloproteinases-3 and -9 as Markers of Successful Abdominal Aortic Aneurysm Exclusion After Endovascular Graft Treatment. *Circulation*. 2001;104(Supplement 1):I-288-I-295.
321. Lorelli DR, Jean-Claude JM, Fox CJ, Clyne J, Cambria RA, Seabrook GR, et al. Response of plasma matrix metalloproteinase-9 to conventional abdominal aortic aneurysm repair or endovascular exclusion: Implications for endoleak. *J Vasc Surg*. 2002;35(5):916–22.
322. Nakamura E, Akashi H, Hiromatsu S, Tanaka A, Onitsuka S, Aoyagi S. Azelnidipine decreases plasma matrix metalloproteinase-9 levels after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Kurume Med J*. 2009;56(1–2):25–32.
323. Hellenthal FAMVI, Ten Bosch JA, Pulinx B, Wodzig WKWH, De Haan MW, Prins MH, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9: A possible diagnostic marker of successful endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(2):171–2.
324. Ascoli Marchetti A, Pratesi G, Di Giulio L, Battistini M, Massoud R, Ippoliti A. Traitement de l'anévrysme de l'aorte abdominale par endoprothèse ou chirurgie ouverte : quel est le rôle de la MMP-9 au cours du suivi ? *JMV-Journal Med Vasc*. 2017;42(1):21–8.
325. Antoniou GA, Georgiadis GS, Antoniou SA, Murray D, Smyth JV, Serracino-Inglott F, et al. Plasma matrix metalloproteinase 9 levels may predict endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. *Angiology*. 2013;64(1):49–56.
326. Yates CM, Abdelhamid M, Adam DJ, Nash GB, Bradbury AW, Rainger GE.

- Endovascular aneurysm repair reverses the increased titer and the inflammatory activity of interleukin-1 $\alpha$  in the serum of patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2011;54(2):497–503.
327. Monaco M, Di Tommaso L, Stassano P, Smimmo R, De Amicis V, Pantaleo A, et al. Impact of blood coagulation and fibrinolytic system changes on early and mid term clinical outcome in patients undergoing stent endografting surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2006;5(6):724–8.
328. Trellopoulos G, Georgiadis GS, Nikolopoulos ES, Kapoulas KC, Georgakarakos EI, Lazarides MK. Antiplatelet treatment and prothrombotic diathesis following endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology.* 2014;65(9):783–7.
329. Davies RSM, Abdelhamid M, Wall ML, Vohra RK, Bradbury AW, Adam DJ. Coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in patients undergoing open and endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):865–78.
330. Serino F, Abeni D, Galvagni E, Sardella SG, Scuro A, Ferrari M, et al. Noninvasive diagnosis of incomplete endovascular aneurysm repair: D-dimer assay to detect type I endoleaks and nonshrinking aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2002;9(1):90–7.
331. Aho PS, Niemi T, Piilonen A, Lassila R, Renkonen R, Lepäntalo M. Interplay between coagulation and inflammation in open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair - Impact of intra-aneurysmal thrombus. *Scand J Surg.* 2007;96(3):229–35.
332. Ikoma A, Nakai M, Sato M, Sato H, Takeuchi H, Tanaka F, et al. Changes in inflammatory, coagulopathic, and fibrinolytic responses after endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm: Relationship between fibrinogen degradation product levels and endoleaks. *Jpn J Radiol.* 2014;32(6):347–55.
333. Kapetanios D, Karkos CD, Pliatsios I, Mitka M, Giagtzidis IT, Konstantinidis K, et al. Association Between Perioperative Fibrinogen Levels and the Midterm Outcome in Patients Undergoing Elective Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2019;1–7.

334. De Haro J, Bleda S, Acin F. C-reactive protein predicts aortic aneurysmal disease progression after endovascular repair. *Int J Cardiol.* 2016;202:701–6.
335. Moxon J V., Ng E, Lazzaroni SM, Boulton M, Velu R, Fitridge RA, et al. Circulating biomarkers are not associated with endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2018;67(3):770–7.





## VIII- ANEXOS



 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</b>  <b>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</b> Versión 5 de 21-03-2014	Código:	FO-P-07-03	1  
		Edición:	02	
		Unidad:	IHCLIV	
		Fecha:	25/08/2014	
		Pág.:	1 de 5	

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE  
IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

**HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID**  
Versión 5 de 26-05-2015

**SERVICIO / UNIDAD: ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE: M<sup>a</sup> LOURDES DEL RÍO SOLÁ**

**TELÉFONO DE CONTACTO: EMAIL:**

**NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO:** ESTUDIO DE BIOMARCADORES Y MODELOS PREDICTIVOS DE COMPLICACIONES DESPUÉS DE LA REPARACIÓN ENDOLUMINAL DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL.

**VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): VERSION 01. 11 DE AGOSTO 2015**

**I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:**

El objetivo de este estudio es definir un modelo predictivo de complicaciones después de la reparación endoluminal del aneurisma de aorta abdominal a medio plazo, a partir de variables clínicas, serológicas y anatómicas.

Estos biomarcadores podrían ser utilizados, en asociación con otros marcadores de la actividad de la enfermedad aneurismática, para determinar el riesgo de rotura y la necesidad de cirugía. Además, podrían ser un medio de seguimiento y el éxito a largo plazo de la intervención quirúrgica y podría reducir, en gran medida, la morbilidad y mortalidad asociada a resultados adversos.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

**II) Algunas consideraciones sobre su participación:**

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca varios aspectos importantes:

A) La donación de muestras es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

Se entrega copia de este documento al paciente

1

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID	<b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO          PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE          MUESTRAS BIOLÓGICAS</b>  <b>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</b> Versión 5 de 21-03-2014	Código:	FO-P-07-03	 Sacyl SALUD DE CASTILLA Y LEÓN
		Edición:	02	
		Unidad:	HCUV	
		Fecha:	25/08/2014	
		Pág.:	2 de 5	

C) Se solicita su autorización para la toma y uso en investigación biomédica de muestras de sangre. En dichas muestras se obtendrán y/o utilizando los métodos que el investigador principal considere necesarios para avanzar en la línea de trabajo arriba expuesta.

D) Se le tomará un volumen relativamente pequeño (20 ml) de sangre venosa mediante una punción en el brazo (con una única toma). La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días.

E) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

F) Las muestras y los productos obtenidos de las mismas serán almacenados y custodiados en (Unidad de Apoyo a la Investigación del HCUV), lugar designado para este fin por el Investigador Principal del Estudio. La persona responsable de la custodia es el director de la Unidad de Investigación, responsable del laboratorio y biobanco. La muestra quedará allí depositada de forma indefinida (siempre que no se haya consumido en su totalidad en el curso de los trabajos asociados a la misma). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se le volverá a solicitar su consentimiento para ello.

G) Los datos personales asociados a las muestras serán tratados según lo dispuesto en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

H) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, Dra. Del Río Solá.

Se entrega copia de este documento al paciente

2

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 5 47005 - VALLADOLID	<b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO          PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE          MUESTRAS BIOLÓGICAS</b>  <b>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</b> Versión 5 de 21-03-2014	Código:	FO-P-07-03	3   Sacy <small>SANIDAD DE CASTILLA Y LEÓN</small>
		Edición:	02	
		Unidad:	IHCLIV	
		Fecha:	25/08/2014	
		Pág.:	3 de 5	

I) Las muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser utilizadas por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichas muestras y/o la información clínica asociada a las mismas podrán ser cedidas a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Este.

J) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

K) Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID</p>	<b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</b>  <b>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</b> Versión 5 de 21-03-2014	Código:	FO-P-07-03	 <p>4</p>
		Edición:	02	
		Unidad:	iHCLUV	
		Fecha:	25/08/2014	
		Pág.:	4 de 5	

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.**

**ESTUDIO DE BIOMARCADORES Y MODELOS PREDICTIVOS DE COMPLICACIONES  
DESPUÉS DE LA REPARACIÓN ENDOLUMINAL DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL.**

Yo, \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos del paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales según lo recogido en la hoja de información al paciente que me ha sido entregada.

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI.... NO (marcar con una X lo que proceda)

- Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI.... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL  
FECHA

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y APELLIDOS

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO <small>C/ Ramón y Cajal, 2          47005 - VALLADOLID</small>	<b>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO          PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE IMPLIQUE          MUESTRAS BIOLÓGICAS</b>  <b>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</b> Versión 5 de 21-03-2014	Código:	FO-P-07-03	 Sacy <small>SALUD DE CASTILLA Y LEÓN</small>
		Edición:	02	
		Unidad:	IJCWV	
		Fecha:	25/08/2014	
		Pág.:	5 de 5	

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
------------------------	--------------------	-------

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.**

**APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo \_\_\_\_\_ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha \_\_\_\_\_

**Firma:**





