



Original

Los biomarcadores hemostáticos y la volumetría ayudan a identificar los aneurismas de aorta abdominal de alto riesgo

Hemostatic biomarkers and volumetry help in the identification of high-risk abdominal aortic aneurysms

Sebastián Fernández-Alonso^{1,2}, Esther Martínez-Aguilar^{1,2}, Susana Ravassa^{2,3}, Josune Orbe^{2,4}, José Antonio Páramo^{2,4,5}, Leopoldo Fernández-Alonso^{1,2}, Carmen Roncal^{2,4}

¹Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. ²Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA). Pamplona.

³Laboratorio de Fallo Cardíaco. Programa de Enfermedades Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. CIBERCV. Madrid. ⁴Laboratorio de Aterotrombosis.

Programa de Enfermedades Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. CIBERCV. Madrid. ⁵Servicio de Hematología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Resumen

Predecir la progresión de los aneurismas pequeños es un gran desafío en el manejo del aneurisma de aorta abdominal (AAA). La combinación de biomarcadores circulantes y técnicas de imagen podría proporcionar una alternativa para la estratificación del riesgo. Evaluamos la asociación de complejos plasmáticos trombina-antitrombina (TAT) y dímero D con la gravedad del AAA en 3 grupos: grupo 1, pacientes vasculares sin AAA ($n = 52$); grupo 2, AAA de 40-50 mm ($n = 51$), y grupo 3, AAA > 50 mm ($n = 50$). Los TAT ($p < 0,001$) y el dímero D ($p < 0,001$) aumentaron en pacientes con AAA (grupos 2 y 3) en comparación con el grupo 1. Además, para evaluar la asociación entre las concentraciones basales de TAT y el dímero D y el crecimiento del AAA, se midieron el diámetro y el volumen aórtico (volumetría) mediante angiografía por tomografía computarizada (TAC) en el grupo 2 en el reclutamiento (línea de base) y un año después del reclutamiento. Los niveles de reclutamiento del dímero D y de TAT se asociaron con variaciones del diámetro y del volumen del AAA al año, independientemente de factores de confusión ($p \leq 0,044$). Además, la incidencia de cirugía, registrada durante un seguimiento de 4 años en el grupo 2, se asoció con aneurismas más grandes, evaluados mediante el diámetro aórtico y la volumetría ($p \leq 0,036$), y con niveles elevados de TAT (*subhazard ratio* de 1,3, $p \leq 0,029$), mientras que no se encontró asociación para el dímero D. La combinación de parámetros hemostáticos y de técnicas de imagen podría proporcionar herramientas valiosas para evaluar el crecimiento del AAA y su peor evolución.

Palabras clave:

Aneurisma de aorta.
Volumetría. Trombosis.
Hemostasia. Vesículas
extracelulares.

Recibido: 26/01/2025 • Aceptado: 04/02/2025

Artículo ganador del Premio a la Mejor Tesis de la SEACV de 2024. Trabajo publicado previamente para poder realizar la defensa de la tesis en la revista *Life (Basel)* y adaptado para la publicación en *Angiología*. Dado que la revista *Life (Basel)* es una revista open access, los derechos de autor no se transfieren a la revista y la publicación puede volver a usarse total o parcialmente siempre y cuando se cite la fuente original: Fernández-Alonso S, Martínez-Aguilar E, Ravassa S, Orbe J, Páramo JA, Fernández-Alonso L, Roncal C. Hemostatic Biomarkers and Volumetry Help to Identify High-Risk Abdominal Aortic Aneurysms. *Life (Basel)* 2022;12(6):823. DOI: 10.3390/life12060823

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Fernández-Alonso S, Martínez-Aguilar E, Ravassa S, Orbe J, Páramo JA, Fernández-Alonso L, Roncal C. Los biomarcadores hemostáticos y la volumetría ayudan a identificar los aneurismas de aorta abdominal de alto riesgo. *Angiología* 2025;77(2):81-90

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00732>

Correspondencia:

Sebastián Fernández-Alonso. Servicio de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Hospital Universitario de Navarra. C/ Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona
e-mail: sebasfern@gmail.com

Abstract

Predicting the progression of small aneurysms is the main challenge in the management of abdominal aortic aneurysm (AAA). The combination of circulating biomarkers and imaging modalities might provide an alternative for risk stratification. We evaluated the association of plasma TAT complexes (TAT) and D-dimer with AAA severity in 3 groups: group 1, without AAA ($n = 52$), group 2, AAA 40-50 mm ($n = 51$) and group 3, AAA > 50 mm ($n = 50$). TAT ($p < 0.001$) and D-dimer ($p < 0.001$) were increased in AAA patients (groups 2 and 3) vs. group 1. Moreover, to assess the association between baseline TAT and D-dimer concentrations, and AAA growth, aortic diameter and volume (volumetry) were measured by coronary computed tomography angiography (CCTA) in group 2 at recruitment (baseline) and 1 year after enrollment. Recruitment levels of D-dimer and TAT were associated with AAA diameter and volume variations at 1-year regardless of confounding factors ($p \leq 0.044$). Additionally, the rate of surgery, recorded at the 4-year follow-up in group 2, was associated to larger aneurysms, assessed via aortic diameter and volumetry ($p \leq 0.036$), and with elevated TAT levels (sub-hazard ratio 1.3, $p \leq 0.029$), while no association was found for D-dimer. The combination hemostatic parameters + imaging modalities may provide valuable tools to evaluate AAA growth and worse progression.

Keywords:

Aortic aneurysm.

Volumetry.

Thrombosis.

Hemostasia.

Extracellular vesicles.

INTRODUCCIÓN

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una dilatación arterial patológica que predispone a su rotura, con una mortalidad asociada superior al 70 % (1). Actualmente no existe una terapia farmacológica que impida el crecimiento del AAA (2), por lo que el diagnóstico precoz y el seguimiento evolutivo son fundamentales para prevenir su rotura.

La cirugía es el único tratamiento del AAA. Su indicación, ya sea abierta o endovascular, se basa en el diámetro aórtico máximo. Este es el criterio cuantitativo más utilizado para el cribado, el seguimiento o la indicación terapéutica (3). Algunos estudios han explorado la utilidad de la volumetría para la valoración del AAA en el seguimiento de aneurismas tratados por vía endovascular (4,5), aunque se conoce poco sobre su utilidad para evaluar el aneurisma aórtico no quirúrgico (6,7). Diversos autores defienden que la volumetría aporta más información que el diámetro aórtico, ya que evalúa completamente el saco aneurismático de forma tridimensional (8,9). También se ha observado que la volumetría puede detectar cambios en el tamaño del aneurisma, independientemente del diámetro aórtico.

Sin llegar a la rotura, la mera presencia de un AAA se asocia fuertemente con enfermedad cardiovascular (10). El United Kingdom Small Aneurysm Trial observó una mortalidad cardiovascular del 28 % en un periodo de 8 años para pacientes con AAA pequeños (11). Este riesgo aumenta progresivamente en función del tamaño del aneurisma (12). Un metaanálisis reciente sugiere la existencia de niveles elevados de varios marcadores de coagulación, como fibrinógeno, díme-

ro D o complejos trombina/antitrombina (TAT) en pacientes con AAA y su asociación con la mortalidad cardiovascular (10).

En este trabajo analizamos la asociación del diámetro y del volumen aórtico máximo del AAA evaluados mediante angiografía por tomografía computarizada (TAC) con las proteínas hemostáticas circulantes TAT y el dímero D para mejorar la caracterización de pacientes con AAA y la evaluación de resultados. En primer lugar, estudiamos la relación de los complejos TAT y del dímero D con la gravedad del AAA en 3 grupos de pacientes: grupo 1, pacientes vasculares sin AAA ($n = 52$); grupo 2, AAA de 40-50 mm ($n = 51$), y grupo 3, AAA > 50 mm ($n = 50$). Por otro lado, determinamos la progresión aneurismática, evaluada tanto por el diámetro como por el volumen del AAA, en un subgrupo de pacientes con AAA no quirúrgicos (grupo 2), realizando una TAC al inicio y a los 12 meses después del reclutamiento. En este subgrupo de pacientes realizamos dos análisis adicionales: 1) para determinar si los niveles de TAT y del dímero D en el reclutamiento podrían correlacionarse con la progresión del AAA a 1 año, y 2) para evaluar la asociación del tamaño y del volumen del aneurisma al inicio, y los parámetros hemostáticos con la incidencia de cirugía durante el seguimiento como una lectura del número de pacientes con crecimiento del AAA que alcanzó el límite quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio prospectivo que englobó a 153 pacientes vasculares incluidos en las consultas externas

del servicio de cirugía vascular del Hospital Universitario de Navarra entre junio de 2017 y junio de 2019. Los pacientes se dividieron en: grupo 1 ($n = 52$), pacientes vasculares sin AAA con diámetros aórticos < 30 mm; grupo 2 ($n = 51$), pacientes con AAA de 40-50 mm; grupo 3, pacientes con AAA > 50 mm candidatos a cirugía ($n = 50$). Todos los pacientes del grupo 1 se estudiaron mediante ecografía abdominal para asegurar que el tamaño aórtico alcanzaba los criterios de inclusión.

Las muestras y los datos fueron proporcionados por el biobanco de la Universidad de Navarra y fueron procesados siguiendo los procedimientos operativos estándares aprobados por el comité ético y el científico. Los criterios de exclusión fueron: evidencia de enfermedad neoplásica, enfermedad inflamatoria generalizada o localizada (moderada o grave), enfermedad renal crónica grave (tasa de filtración glomerular estimada < 30 mL/min/1,73 m²), hemodiálisis o evento trombotico reciente (< 3 meses), incluyendo: síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa o isquemia arterial aguda. Se recopiló una historia clínica completa para todos los pacientes, incluidos los casos previos de infarto de miocardio, miocardiopatía no isquémica, enfermedad cerebrovascular y medicación.

Seguimiento

Los pacientes con AAA del grupo 2 fueron seguidos durante una media de 4 años. La cirugía, nuestro resultado primario ($n = 29$, 57 %), se registró como una lectura del número de pacientes con crecimiento del diámetro del AAA que alcanzó el límite de intervención quirúrgica. El diámetro crítico para el tratamiento quirúrgico fue de 55 mm. La mortalidad por todas las causas también se registró ($n = 9$, 18 %) como un evento competitivo para el análisis de regresión de Cox.

Análisis de laboratorio y parámetros hemostáticos

El colesterol total sérico, el colesterol HDL, los triglicéridos y la glucosa se midieron en muestras de sangre en ayunas mediante técnicas estándares de laboratorio en el momento del reclutamiento. El colesterol LDL se estimó utilizando la ecuación de Friedewald.

El dímero D y los complejos trombina/antitrombina (TAT) se midieron en muestras de plasma citratado obtenidas en el momento del reclutamiento de los pacientes.

Análisis de imagen

El tamaño del AAA se determinó mediante angio TAC. En el grupo 2 se realizó una angio TAC adicional un año después del reclutamiento, sin perder ningún paciente en el seguimiento. Las imágenes DICOM obtenidas se analizaron de forma semiautomática con la estación de trabajo 3Mensio (3Mensio Medical Imaging B.V. Bilthoven, Países Bajos) para obtener el diámetro aórtico máximo y el volumen total del aneurisma (Fig. 1). El volumen del trombo y la luz aórtica se determinaron en el mismo segmento vascular, obtenido de forma similar en todos los pacientes. Después de realizar una línea central automática desde la aorta suprarrenal hasta ambas arterias ilíacas comunes, se definieron el primer corte tomográfico, en el que no se visualizó el plano renal, y el último corte axial, en el que se visualizó el cono aórtico, sin separación entre las dos arterias ilíacas. Para garantizar que el segmento estudiado fuera el mismo en cada paciente, el operador, un especialista en planificación quirúrgica aórtica con el mismo *software*, analizó todas las angiotomografías computarizadas (basales y a los 12 meses) al mismo tiempo y no sabía el orden en el que se realizaron las angiotomografías computarizadas para evitar sesgos.

RESULTADOS

Características basales y parámetros hemostáticos en pacientes con AAA

Como se muestra en la tabla I, la presencia de factores tradicionales de riesgo fue similar en los tres grupos estudiados, excepto el porcentaje de hombres y la frecuencia de fumadores, que aumentaron progresivamente con la gravedad del AAA ($p < 0,001$). Además, los niveles de HDL disminuyeron según la gravedad del AAA; fueron más bajos en el grupo 3 ($p = 0,002$). A los pacientes del grupo 3 se les prescribió con mayor frecuencia antiagregantes plaquetarios

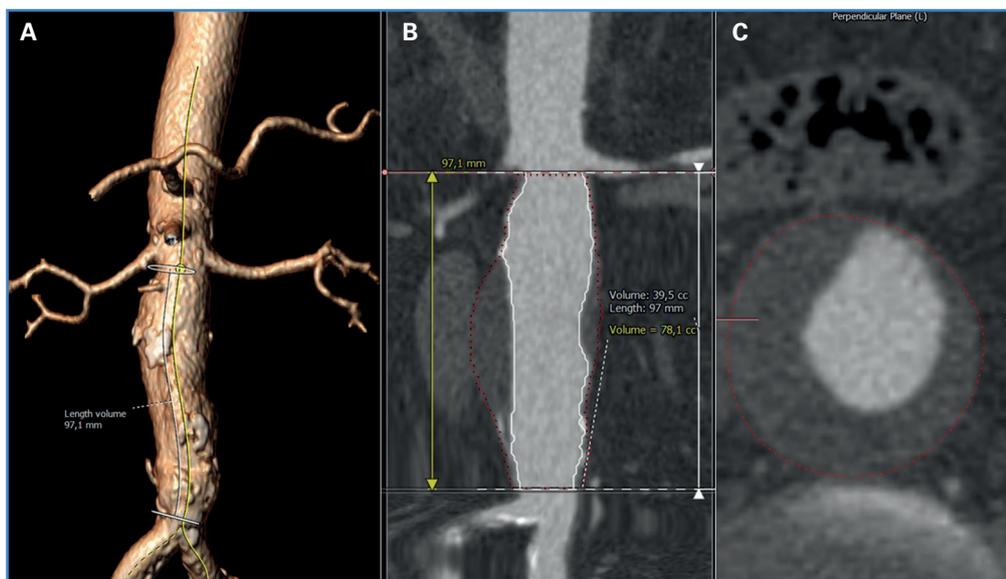


Figura 1.

($p < 0,009$) y β -bloqueantes ($p = 0,049$), mientras que no se encontraron diferencias para otros fármacos. No se encontraron diferencias en las enfermedades CV coexistentes entre los grupos estudiados, excepto la enfermedad arterial periférica (EAP), que fue más predominante en el grupo 1 (EAP: 54 % en el grupo 1 frente al 18 % y al 22 % en los grupos 2 y 3, respectivamente, $p < 0,001$). Respecto a los niveles de los biomarcadores de coagulación TAT y del dímero D, ambos aumentaron progresivamente según la gravedad del AAA ($p < 0,001$) (Tabla I).

Evaluación del crecimiento del AAA al año

Para determinar la progresión del diámetro y del volumen del AAA, se realizó una segunda TAC en el subgrupo de pacientes con AAA no quirúrgico al año del reclutamiento (grupo 2) (Fig. 1). Como se muestra en la tabla II, el diámetro y el volumen máximos del aneurisma (incluidos los volúmenes totales) del trombo y de la luz aórtica aumentaron al año en comparación con el valor inicial en el grupo 2 ($p \leq 0,001$) (Tabla II).

Luego calculamos las diferencias entre las mediciones obtenidas con la segunda angiotomografía computarizada y la primera y obtuvimos la diferencia (Δ) en el diámetro del AAA, la Δ volumen del AAA, la Δ volumen del trombo y la Δ volumen de la luz aórtica. Curiosamente, encontramos una asociación positiva entre las diferencias en el diámetro aórtico

máximo (diámetro Δ AAA) y el volumen total del AAA (volumen Δ AAA; Pearson, $r = 0,37$, $p = 0,008$) y entre el volumen Δ AAA y el Δ Vol del trombo al año frente al basal (Pearson, $r = 0,75$, $p < 0,001$), mientras que la asociación fue significativa pero negativa al evaluar el Δ Vol del trombo y el Δ Vol de la luz aórtica (Pearson, $r = -0,67$, $p < 0,001$). Cabe destacar que la volumetría pudo detectar cambios morfológicos aneurismáticos en el 94 % de los pacientes (48 de 51), mientras que el diámetro aórtico máximo encontró agrandamientos aórticos en el 67 % de ellos (34 de 51).

Asociaciones de factores hemostáticos con parámetros de imagen durante la progresión del AAA

El análisis de los parámetros de imagen mostró que la mayoría de los pacientes con aneurismas no quirúrgicos (grupo 2) presentaron progresión del AAA en el corto plazo y decidimos probar si los niveles de los marcadores hemostáticos TAT y del dímero D al inicio podrían predecir la progresión del AAA durante un año, independientemente de otros factores de confusión. Mediante el análisis de regresión de modelos mixtos, observamos una asociación directa significativa entre el crecimiento del diámetro del AAA y los cambios en el volumen del trombo y el volumen de la luz aórtica, con los niveles circulantes de TAT en análisis univariante y multivariante ($p < 0,05$) (Tabla III).

Tabla I. Parámetros clínicos y demográficos de los pacientes vasculares sin aneurisma (grupo 1), pacientes con aneurisma de entre 40 y 50 mm (grupo 2) y mayores de 50 mm (grupo 3)

	Grupo 1 (n = 52)	Grupo 2 (n = 51)	Grupo 3 (n = 50)	p
Parámetros clínicos y demográficos				
Sexo (varones, n, %)	40 (77)	46 (90)	50 (100)	0,001
Edad (años)	75 (6)	72 (8)	73 (8)	0,161
IMC	27 (4)	28 (5)	28 (4)	0,872
Fumadores (n, %)	31 (60)	45 (88)	45 (90)	< 0,001
DM (n, %)	11 (21)	12 (24)	8 (16)	0,630
Hipertensión (n, %)	32 (61)	34 (67)	33 (66)	0,839
Dislipemia (n, %)	38 (73)	41 (80)	38 (76)	0,679
Parámetros bioquímicos				
Colesterol total (mg/mL)	180 (37)	175 (39)	175 (44)	0,453
LDL (mg/dL)	109 (33)	105 (33)	107 (38)	0,865
HDL (mg/dL)	48 ± 13	42 ± 10	40 ± 11	0,002
Tratamiento (n, %)				
Antiagregantes	31 (60)	28 (55)	41 (82)	0,009
Anticoagulantes	10 (19)	11 (22)	9 (18)	0,900
Inhibidores de la ECA	16 (31)	14 (28)	10 (20)	0,450
ARA-2	12 (23)	13 (25)	11 (22)	0,914
Calcio antagonistas	8 (15)	18 (35)	11 (22)	0,056
Vasodilatadores	3 (6)	5 (10)	6 (12)	0,541
β-bloqueantes	10 (19)	19 (37)	20 (40)	0,049
Estatinas	34 (65)	41 (80)	39 (78)	0,171
Metformina	10 (19)	10 (20)	4 (8)	0,190
Historia de PCV previa (n, %)				
Enfermedad coronaria	11 (21)	11 (22)	15 (30)	0,503
Ictus	5 (10)	2 (4)	3 (6)	0,496
EPOC	12 (23)	11 (22)	10 (20)	0,931
IRC	2 (4)	8 (16)	4 (8)	0,108
EAP	28 (54)	9 (18)	11 (22)	< 0,001
Parámetros funcionales				
ITB	0,83 (0,2)	0,92 (0,2)	0,93 (0,2)	0,016
Parámetros hemostáticos				
TAT (µg/L)*	2,2 (2,1)	4,1 (3,7)	4,7 (6,9)	< 0,001
Dímero D (ng/mL)*	869 (1047)	1683 (1958)	1832 (1606)	< 0,001
<i>Se muestra la media (DE), excepto para variables transformadas logarítmicamente; se presenta mediana (RIQ, rango intercuartílico). ITB: índice tobillo-brazo; ECA: enzima convertora de la angiotensina; ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IRC: insuficiencia renal crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCV: patología cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad.</i>				

Tabla II. Crecimiento del aneurisma en pacientes con AAA de entre 40 y 50 mm (grupo 2, $n = 51$) a la inclusión y un año después

	Inclusión	1 año	p	δ 1 año- inclusión
Diámetro aórtico máximo (mm)	45,04 (2,82)	47,63 (3,43)	< 0,001	2,59 (2,53)
Volumen AAA (mL)	95,36 (24,25)	104,75 (28,75)	< 0,001	9,40 (7,75)
Volumen del trombo aórtico (mL)	44,05(22,87)	50,04 (27,59)	< 0,001	5,98 (10,45)
Volumen de luz aórtica (mL)	51,30 (15,34)	54,72 (17,23)	0,001	3,41 (6,92)

Se muestra media (DE).

Como se ilustra en las figuras 2 A y B, los altos niveles de TAT predijeron el crecimiento del diámetro del AAA y del volumen del trombo, mientras que la luz aórtica sin trombo permaneció similar (Fig. 2C). Como se muestra en la tabla III, el crecimiento del trombo y la reducción del lumen aórtico se correlacionaron con el aumento de los niveles basales del dímero D.

Predicción de riesgo de cirugía de aneurisma en el seguimiento

Finalmente, para determinar el valor de los parámetros de imagen y hemostáticos en el momento

del reclutamiento para predecir el riesgo de crecimiento del aneurisma hasta el límite quirúrgico (riesgo de cirugía), los pacientes del grupo 2 fueron seguidos durante una media de 4 años; la cirugía aórtica se registró como resultado ($n = 29$, 57 %). Todos los parámetros basales de imagen se asociaron a una mayor probabilidad de cirugía antes y después del ajuste de covariables ($p \leq 0,036$) (Tabla IV) (Fig. 2 D y E). Con respecto a las proteínas hemostáticas, TAT se asoció con el resultado (Tabla IV): aumenta 1,3 veces el riesgo de necesitar cirugía en el seguimiento por una duplicación en la concentración circulante de TAT al inicio ($p < 0,03$ en todos los modelos probados) (Tabla IV) (Fig. 2F). No se observó asociación entre el resultado estudiado y el dímero D (SHR 1,24; IC 95 %, 0,92-1,68; $p = 0,17$).

Tabla III. Análisis de regresión de modelos mixtos para evaluar la asociación de parámetros hemostáticos y crecimiento del AAA en pacientes con AAA de 40-50 mm (grupo 2, $n = 51$)

	TAT ($\mu\text{g/L}$)*			Dímero D (ng/mL)*		
	Diferencia de medias	IC 95 %	p	Diferencia de medias	IC 95 %	p
Diámetro AAA (mm)						
Sin ajustar	0,56	0,01-1,11	0,047	0,23	-0,39-0,86	0,47
Ajustado	0,56	0,02-1,10	0,044			
Volumen AAA (mL)						
Sin ajustar	0,65	-1,02-2,31	0,45	1,71	-0,09-3,51	0,06
Ajustado						
Volumen del trombo AAA (mL)						
Sin ajustar	2,58	0,32-4,84	0,025	3,45	1,02-5,88	0,005
Ajustado	2,58	0,41-4,75	0,020	3,45	0,55-6,35	0,020
Volumen de la luz aórtica (mL)						
Sin ajustar	-1,93	-3,42-0,44	0,011	-1,74	-3,41 - -0,08	0,040
Ajustado	-1,93	-3,32-0,54	0,007	-1,74	-3,32 - -0,16	0,030

*Variables transformadas Log2. El modelo de regresión lineal incluye: edad, sexo, tabaco y dislipemia.

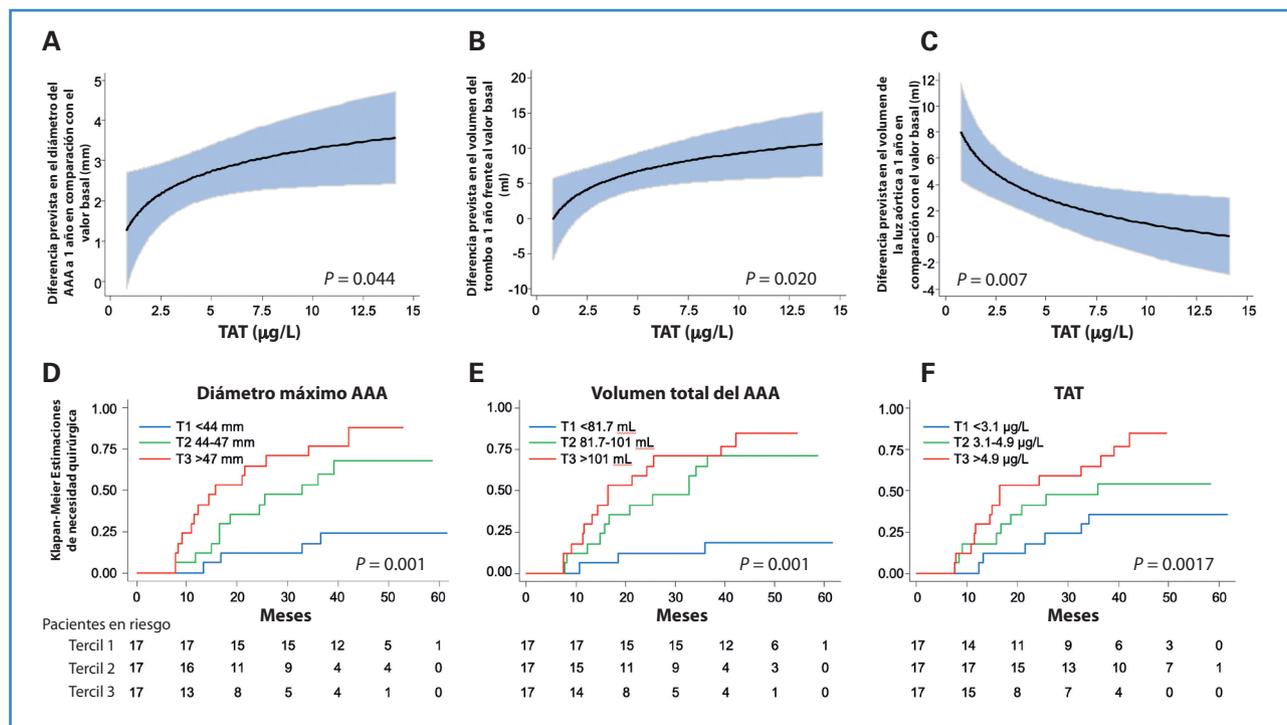


Figura 2. Predicción de riesgo de cirugía de aneurisma en el seguimiento.

Tabla IV. Análisis de regresión de Cox (modelo Fine-Gray) para evaluar las asociaciones entre los parámetros de imagen y el TAT con el riesgo de cirugía en pacientes con AAA de 40-50 mm (grupo 2, $n = 51$)

	Diámetro AAA (mm)			Volumen AAA (mL)			Trombo AAA volumen (mL)			Volumen de la luz aórtica (mL)			TAT ($\mu\text{g/L}$)*		
	SHR	IC 95 %	p	SHR	IC 95 %	p	SHR	IC 95 %	p	SHR	IC 95 %	p	SHR	IC 95 %	p
Sin ajustar	1,35	1,11-1,64	0,003	1,03	1,02-1,04	<0,001	1,02	1,00-1,03	0,015	1,03	1,00-1,06	0,023	1,34	1,08-1,67	0,007
Modelo 1	1,45	1,20-1,75	<0,001	1,04	1,02-1,05	<0,001	1,02	1,01-1,04	0,002	1,03	1,00-1,06	0,036	1,36	1,05-1,76	0,019
Modelo 2	1,53	1,26-1,86	<0,001	1,04	1,02-1,05	<0,001	1,02	1,01-1,04	0,003	1,04	1,01-1,07	0,012	1,33	1,03-1,72	0,029
Modelo 3	1,45	1,20-1,75	<0,001	1,04	1,03-1,05	<0,001	1,02	1,00-1,04	0,016	1,03	1,00-1,06	0,024	1,38	1,07-1,79	0,014

Edad, sexo y dislipemia; modelo 3: edad, sexo y tabaco.

DISCUSIÓN

Predecir la progresión de los aneurismas pequeños es un desafío importante en el manejo del AAA y los biomarcadores circulantes podrían proporcionar una alternativa para la estratificación del riesgo en esta patología. En este estudio observamos un aumento en los factores hemostáticos TAT y del dímero D en pacientes con AAA en comparación con sujetos vasculares sin AAA. Luego exploramos, en el subgrupo de AAA no quirúrgicos, la asociación de esos parámetros con las variaciones del diámetro y del volumen del aneurisma

durante un año. Nuestros resultados sugieren que la volumetría podría ser más adecuada para detectar cambios aneurismáticos a corto plazo en comparación con el diámetro máximo. También observamos una asociación entre los marcadores procoagulantes dímero D y TAT con la progresión del trombo y los volúmenes de la luz aórtica, y la de TAT también con el diámetro aórtico. Finalmente, todos los parámetros evaluados de imagen se asociaron con una mayor probabilidad de someterse a cirugía aórtica debido al crecimiento del diámetro del aneurisma. Entre las variables hemostáticas, solo los complejos TAT pudieron predecir este resultado.

En este estudio hemos determinado el tamaño del AAA mediante dos técnicas diferentes: diámetro aórtico máximo y volumetría, ya que aún no se ha definido un tratamiento de referencia para su medición. De hecho, a pesar de ser el método más utilizado para evaluar el crecimiento del AAA, y la clara correlación entre el diámetro aórtico máximo y el riesgo de rotura del AAA, no se ha alcanzado un consenso sobre su protocolo de medición (3,13,14). Además, al medir el diámetro aórtico no puede lograrse una reconstrucción tridimensional del saco del AAA (4).

Por otro lado, la volumetría se utiliza ampliamente para clasificar los cambios morfológicos en el saco aórtico de los pacientes sometidos a cirugía endovascular (4,5,7,15) y permite la determinación del volumen del trombo. Sin embargo, el papel del trombo aórtico en la progresión del AAA todavía es controvertido. Algunos autores postulan que el trombo podría proteger la pared aórtica debido al efecto de cizallamiento (16), mientras que otros proponen que podría promover la inflamación, participando en el debilitamiento de la pared aórtica (17). De acuerdo con trabajos previos (18) observamos aquí una fuerte correlación entre los cambios de volumen del AAA y el crecimiento del trombo en el corto plazo, lo que sugiere un posible papel del trombo en la progresión del AAA. A pesar de estos datos, el uso de la volumetría para el seguimiento de los AAA pequeños sigue sin estar claro. Según otros autores (19), observamos un crecimiento significativo del AAA durante un año, tanto con el diámetro aórtico como con la volumetría, aunque esta última podría ser más apropiada para detectar cambios en el saco aneurismático a corto plazo. También encontramos una correlación entre el diámetro aórtico y el crecimiento del volumen del AAA durante un año, lo que respalda, como ya lo sugirieron otros autores (19), el beneficio de combinar el diámetro máximo y el volumen del AAA para definir mejor el saco aneurismático al inicio y durante el seguimiento. Finalmente, observamos que ambas técnicas pudieron predecir el riesgo de someterse a cirugía.

Es bien sabido que la presencia de AAA se asocia con un aumento del estado procoagulante y profibrinolítico (20) y, por lo tanto, determinamos los niveles de dos parámetros hemostáticos para la evaluación de la progresión de AAA: complejos TAT y dímero D como

marcadores de generación de trombina y coagulación sanguínea, respectivamente. De acuerdo con datos previos (10,21,22), observamos una elevación significativa de los complejos TAT en pacientes con AAA en comparación con los pacientes sin AAA, lo que respalda un estado de hipercoagulabilidad asociado a la enfermedad aneurismática. También se ha investigado la relación entre TAT circulante y el crecimiento de AAA. Como tal, Sundermann y cols. encontraron que TAT era un fuerte predictor del crecimiento de AAA evaluado por el diámetro aórtico (21). De manera similar, encontramos una asociación entre TAT y el crecimiento del diámetro de AAA en el análisis de regresión del modelo mixto multivariante. Curiosamente, los niveles de TAT mostraron una asociación con la expansión del volumen del trombo y una correlación con la reducción del volumen de la luz aórtica durante un año. Además, el TAT fue el único parámetro hemostático asociado a una mayor probabilidad de someterse a cirugía aórtica durante el seguimiento. Nuestros datos indican que el TAT podría ser un marcador no solo del crecimiento del diámetro del AAA, sino también del volumen y de los cambios hemostáticos dentro del trombo intraluminal, y sugieren su posible utilización como biomarcador para evaluar la probabilidad de cirugía a medio plazo.

El dímero D es el marcador hemostático más estudiado en AAA y se ha asociado con la incidencia y el diagnóstico de aneurisma (23). En esta línea, también detectamos un aumento de los niveles circulantes de dímero D en pacientes con AAA en comparación con sujetos sin AAA, a pesar del alto porcentaje de pacientes con EAP en el grupo 1, que se sabe que presentan niveles elevados de esta proteína (24). Además, el dímero D se ha propuesto como un marcador de crecimiento del AAA; muestra una fuerte correlación con la progresión del diámetro aórtico (21,22,24,25), aunque no encontramos tal asociación. Sin embargo, vale la pena considerar que esos estudios presentaron períodos de seguimiento de al menos 4 años, mientras que nuestro estudio se limitó a un año. Más interesante aún, el dímero D se asoció con el crecimiento del volumen del trombo del AAA y la reducción del volumen de la luz aórtica al año, lo que corrobora los datos previos de otros autores (26).

CONCLUSIONES

Nuestro estudio sugiere que la volumetría podría ser más adecuada para detectar cambios aneurismáticos en AAA no quirúrgicos a corto plazo en comparación con el diámetro aórtico. Sin embargo, la fuerte correlación entre el crecimiento del diámetro aórtico y la expansión del volumen total favorece la combinación de ambos para caracterizar mejor el tamaño y la progresión del AAA. También analizamos el valor de los biomarcadores hemostáticos para mejorar la clasificación de los pacientes con AAA y la evolución aneurismática; comunicamos una correlación entre el dímero D y el TAT, tanto con la volumetría como con el diámetro aórtico. Finalmente, los parámetros basales de imagen y los niveles de TAT circulante pudieron predecir la probabilidad de crecimiento del AAA hasta la necesidad de cirugía en el seguimiento. Debido a la falta de tratamientos efectivos para prevenir la formación o el desarrollo de AAA, los estudios de imagen y los biomarcadores biológicos, como la volumetría y el TAT, podrían proporcionar herramientas valiosas para evaluar el tamaño del AAA y su peor evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- 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. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.04.037
- Robertson L, Atallah E, Stansby G. Pharmacological treatment of vascular risk factors for reducing mortality and cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. New York: John Wiley and Sons Ltd; 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD010447.pub3
- Long A, Rouet L, Lindholt JS, Allaire E. Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: Review and critical analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43:515-24. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.01.018
- Van Keulen JW, Van Prehn J, Prokop M, Moll FL, Van Herwaarden JA. Potential value of aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2009;16(4):506-13. DOI: 10.1583/09-2690.1
- Bley TA, Chase PJ, Reeder SB, François CJ, Shinki K, Tefera G, et al. Endovascular abdominal aortic aneurysm repair: Nonenhanced volumetric CT for follow-up. *Radiol* 2009;253(1):253-62. DOI: 10.1148/radiol.2531082093
- Kontopodis N, Metaxa E, Papaharilaou Y, Georgakarakos E, Tsetis D, Ioannou C V. Value of volume measurements in evaluating abdominal aortic aneurysms growth rate and need for surgical treatment. *Eur J Radiol* 2014;83(7):1051-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.03.018
- Kontopodis N, Lioudaki S, Pantidis D, Papadopoulos G, Georgakarakos E, Ioannou CV. Advances in determining abdominal aortic aneurysm size and growth. *World J Radiol* 2016;8(2):148. DOI: 10.4329/wjr.v8.i2.148
- Fillinger M. Three-dimensional analysis of enlarging aneurysms after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in the Gore Excluder Pivotal clinical trial. *J Vasc Surg* 2006;43(5):888-95. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.12.067
- Prinssen M, Verhoeven ELG, Verhagen HJM, Blankensteijn JD. Decision-making in follow-up after endovascular aneurysm repair based on diameter and volume measurements: A blinded comparison. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26(2):184-7. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1892
- Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. A systematic review and meta-analysis of the association between markers of hemostasis and abdominal aortic aneurysm presence and size. *J Vasc Surg* 2014;59: 528-35. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.10.088
- Brady AR, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT, Ruckley CV, Thompson SG. Risk factors for postoperative death following elective surgical repair of abdominal aortic aneurysm: Results from the UK Small Aneurysm Trial. *British J Surg* 2000;87(6):742-9. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01410.x
- Brady AR, Fowkes FGR, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(7):1203-7. DOI: 10.1161/hq0701.091999
- 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. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.10.044
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice-European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57(1):8-93. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020
- Pollock JG, Travis SJ, Whitaker SC, Davidson IR, Gregson RH, Hopkinson BR, et al. Endovascular AAA repair: classification of aneurysm sac volumetric change using spiral computed tomographic angiography. *J Endovasc Ther* 2002;9(2):185-93. DOI: 10.1177/152660280200900208
- Speelman L, Schurink GWH, Bosboom EMH, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010;51(1):19-26. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.08.075

17. 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. DOI: 10.1067/mva.2001.114813
18. Parr A, McCann M, Bradshaw B, Shahzad A, Buttner P, Golledge J. Thrombus volume is associated with cardiovascular events and aneurysm growth in patients who have abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2011;53(1):28-35. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.08.013
19. Parr A, Jayaratne C, Buttner P, Golledge J. Comparison of volume and diameter measurement in assessing small abdominal aortic aneurysm expansion examined using computed tomographic angiography. *Eur J Radiol* 2011;79(1):42-7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.018
20. Yamazumi K, Ojio M, Okumura H, Aikou T. An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg* 1998;175(4):297-301. DOI: 10.1016/S0002-9610(98)00014-2
21. Sundermann AC, Saum K, Conrad KA, Russell HM, Edwards TL, Mani K, et al. Prognostic value of D-dimer and markers of coagulation for stratification of abdominal aortic aneurysm growth. *Blood Adv* 2018;2(22):3088-96. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013359
22. Parry DJ, Al-Barjas HS, Chappell L, Rashid T, Ariëns RAS, Scott DJA. Haemostatic and fibrinolytic factors in men with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2009;96(8):870-7. DOI: 10.1002/bjs.6632
23. 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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.05.013
24. Simes J, Robledo KP, White HD, Espinoza D, Stewart RA, Sullivan DR, et al. D-dimer predicts long-term cause-specific mortality, cardiovascular events, and cancer in patients with stable coronary heart disease LIPID study. *Circulation* 2018;138(7):712-23. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029901
25. 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 Hear J* 2011;32(3):354-64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq171
26. Fan Y nan, Ke X, Yi Z long, Lin Y qing, Deng B qing, Shu X rong, et al. Plasma D-dimer as a predictor of intraluminal thrombus burden and progression of abdominal aortic aneurysm. *Life Sci* 2020;240:117069. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117069