

Morfometría y análisis del perfil pronóstico de

endofugas tipo 2

detectadas en el primer control de tomografía computarizada tras el tratamiento endovascular de aneurismas de aorta abdominal

Tesis doctoral

Francisco Álvarez Marcos

Universidad de Oviedo
Programa Oficial de Doctorado
en Ciencias de la Salud





Universidad de Oviedo

*Morfometría y análisis del perfil pronóstico
de endofugas tipo 2 detectadas en el primer control
de tomografía computarizada tras el tratamiento
endovascular de aneurismas de aorta abdominal*

Francisco Álvarez Marcos
TESIS DOCTORAL

Directora	Dr ^a Begoña Baamonde Arbaiza
Co-director	Dr. Francisco Santiago Lozano Sánchez
Tutor	Dr. Jesús Manuel Merayo Llovés

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud
Oviedo, 2016



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Morfometría y análisis del perfil pronóstico de endofugas tipo 2 detectadas en el primer control de tomografía computarizada tras el tratamiento endovascular de aneurismas de aorta abdominal	Inglés: Morphometry and prognostic profile analysis of type 2 endoleaks detected in the first contrast-enhanced tomography control after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms
2.- Autor	
Nombre: Francisco Álvarez Marcos	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud	
Órgano responsable:	

RESUMEN (en español)

Introducción y objetivos

La reparación endovascular (EVAR) de aneurismas de la aorta abdominal (AAA) se ha popularizado en la última década gracias a una sólida reputación de seguridad y efectividad, permitiendo obtener cifras de mortalidad postoperatoria significativamente inferiores a la cirugía abierta. Sin embargo, las limitaciones anatómicas y la durabilidad a largo plazo del procedimiento continúan siendo una preocupación de primera magnitud. La aparición de endofugas de presurización directa (tipos 1 y 3) y el comportamiento de los materiales con el tiempo, junto al flujo afluente al saco de vasos colaterales (endofuga tipo 2, EF2) y el crecimiento del saco aneurismático pese a un EVAR exitoso son fenómenos aún poco explicados y de tratamiento difícil, que limitan tanto el éxito clínico a largo plazo como la generalización de la técnica. El objetivo de este trabajo fue identificar características morfológicas de las EF2 detectadas en el primer control postimplantación que permitan predecir su persistencia en los siguientes controles y el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo.

Material y método

Se incluyeron aquellos pacientes con una endofuga tipo 2 detectada en el primer control post-EVAR y con al menos un segundo control realizado por angiotomografía computarizada, intervenidos por un aneurisma aórtico o aortoiliaco íntegro entre enero de 2003 y diciembre de 2011 (9 años) en dos centros de referencia del norte de España. Se recogieron variables sociodemográficas, factores de riesgo, comorbilidades, datos del aneurisma y el procedimiento, y variables resultado (persistencia en el control a 6 meses y crecimiento del saco aneurismático superior a 5 mm a fin de seguimiento) mediante una base de datos mantenida de forma prospectiva. Se realizó una renderización tridimensional de la cavidad de la endofuga mediante el software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Bélgica). El análisis estadístico incluyó descriptiva, asociaciones bivariantes, perfil de sensibilidad-especificidad, determinación de puntos de corte óptimos mediante curvas COR y la construcción de una regresión logística binaria y de un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

La incidencia de EF2 en el primer control post-EVAR fue del 30,8%. Se incluyó un total de 101 pacientes, el 93,1% varones y con una edad media de 75,6±7 años. El 59,4 % de las endofugas persistieron en un segundo control a seis meses. Se excluyeron 14 pacientes del análisis de crecimiento del saco por pérdida del seguimiento por imagen; de los 87 restantes, seguidos durante un tiempo medio de 41,5±28 meses, el 36,8% experimentó un crecimiento



superior a 5 mm. La antiagregación con fármacos distintos a salicilatos ($p=0,019$), la longitud craneocaudal del *nidus* de la EF2 ($p=0,018$), el volumen del *nidus* ($p<0,001$) y el diámetro del vaso aferente más grande ($p=0,011$) se asociaron significativamente con la persistencia a 6 meses. A su vez, ésta se asoció con el crecimiento del saco a fin de seguimiento ($p<0,001$), al igual que el volumen del *nidus* ($p=0,003$) y la antiagregación no salicílica ($p=0,014$). Sin embargo, el análisis multivariante mostró que volumen del *nidus* fue el único predictor independiente tanto de persistencia (valor de corte 2,4 mL, área bajo la curva 0,79, OR 5,602, IC95 % 1,90-16,43, $p=0,002$) como de crecimiento superior a 5 mm (valor de corte 2,1 mL, área bajo la curva 0,66, HR 4,221, IC95 % 1,54-11,58, $p=0,005$).

Conclusiones

La única característica de una EF2 postimplantación con un perfil predictivo aceptable para la persistencia a 6 meses y un eventual crecimiento del saco aneurismático a largo plazo es el volumen de la cavidad de la endofuga. Además, la antiagregación con ácido acetilsalicílico en prevención secundaria puede comportarse como un factor protector frente a la persistencia de las EF2 y el crecimiento del saco aneurismático en el seguimiento.

(contaje de caracteres, con espacios: 3891)

RESUMEN (en Inglés)

Introduction and objectives

Endovascular repair (EVAR) of abdominal aortic aneurysms (AAA) has gained widespread use in the last decade through a solid reputation of safety and effectiveness, allowing a significant reduction in postoperative mortality when compared to open repair. However, anatomic constraints and long-term durability of the procedure still arise as important concerns. Direct pressure endoleaks (types 1 and 3), the behavior of materials over time, blood flow pressurizing the aneurysmal sac through collateral vessels (type 2 endoleak, T2E) and sac growth despite a successful EVAR are still unknown phenomena with a difficult treatment, that severely hinder both long-time clinical success and a spread of the EVAR technique. Our objective was to identify morphological features of T2E detected in the first post-EVAR imaging control that allow a reliable prediction of T2E persistence in the subsequent imaging control and of aneurysmal sac growth over time.

Materials and methods

Patients with a T2E in the first post-EVAR control and at least a second contrast-enhanced computed tomography available were included. The included subjects should have undergone EVAR for treating an aortic or aortoiliac intact aneurysm from January 2003 to December 2011 (9 years) in two tertiary care facilities in the north of Spain. Demographics, risk factors, comorbidities, anatomic and procedural details were recorded in a prospectively-maintained database, together with the main outcomes: persistence of the T2E in the 6-month imaging control, and sac growth over 5 mm at the end of follow-up. Endoleak cavities were 3D rendered using Mimics® software (Materialise NV, Leuven, Belgium). Statistical analysis included a descriptive approach, bivariate associations, sensitivity-specificity profile, optimal cutout point determination through ROC curves and a multivariate analysis, through binary logistic regression and a Cox's proportional hazards model.

Results

EF2 incidence in the first post-EVAR control was of 30.8%. A total of 101 patients were included, being 93.1% male and with a mean age of 75.6 ± 7 years. A 59.4% of the detected T2E persisted in the 6-month control. 14 patients were excluded from the sac growth analysis due to imaging follow-up loss; of the remaining 87 -with a mean follow-up of 41.5 ± 28 months- a 36.8%



experienced sac growth over 5 mm. Non-salicylic antiplatelet therapy ($p=.019$), craniocaudal nidus length ($p=.018$), nidus volume ($p<.001$) and the biggest afferent vessel diameter ($p=.011$) were significantly associated with 6-month persistence. This latter correlated with end of follow-up sac growth ($p<.001$), along with nidus volume ($p=.003$) and non-salicylic antiplatelet therapy ($p=.014$). However, multivariate analysis revealed that only the T2E nidus volume acted as an independent predictor of both 6-month persistence (cutout value 2.4mL, area under curve .79, OR 5.602, 95%CI 1.90-16.43, $p=.002$) and sac growth over 5 mm (cutout value 2.1 mL, area under curve .66, HR 4.221, 95%CI 1.54-11.58, $p=.005$).

Conclusions

The sole post-EVAR T2E feature with an acceptable predictive profile for 6-month persistence and an eventual significant long-term sac growth is the endoleak's nidus volume. Besides, antiplatelet therapy with salicylates as secondary prevention of cardiovascular disease may act as a protector factor for T2E persistence and sac growth during follow-up.

(character count, with spaces: 3418)

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MEDICOQUIRÚRGICAS /
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
SALUD

Agradecimientos

Al coraje y el ejemplo de mi familia

A la paciencia y el oficio de mis maestros

Al amor y la lealtad de mis amigos

Con un recuerdo especial

a la profesora Begoña Baamonde, directora de esta Tesis,
por ofrecerme lo mejor de sí para poder culminarla

al profesor Félix Lorente, por contagiarme la pasión de
simultanear asistencia e investigación

al profesor Francisco Lozano, codirector de esta Tesis, por
hacer que me sedujera la belleza de la Cirugía Vascolar

al doctor José Manuel Llana, por ofrecerme siempre un
gran ejemplo de ser humano y de cirujano

al doctor Manuel Alonso, por enseñarme a poner en valor
la creatividad, la paciencia y la exigencia



Praesente aegroto taceant colloquia, effugiat risus. Decus omnia dominat morbi. Adjuvet Deus

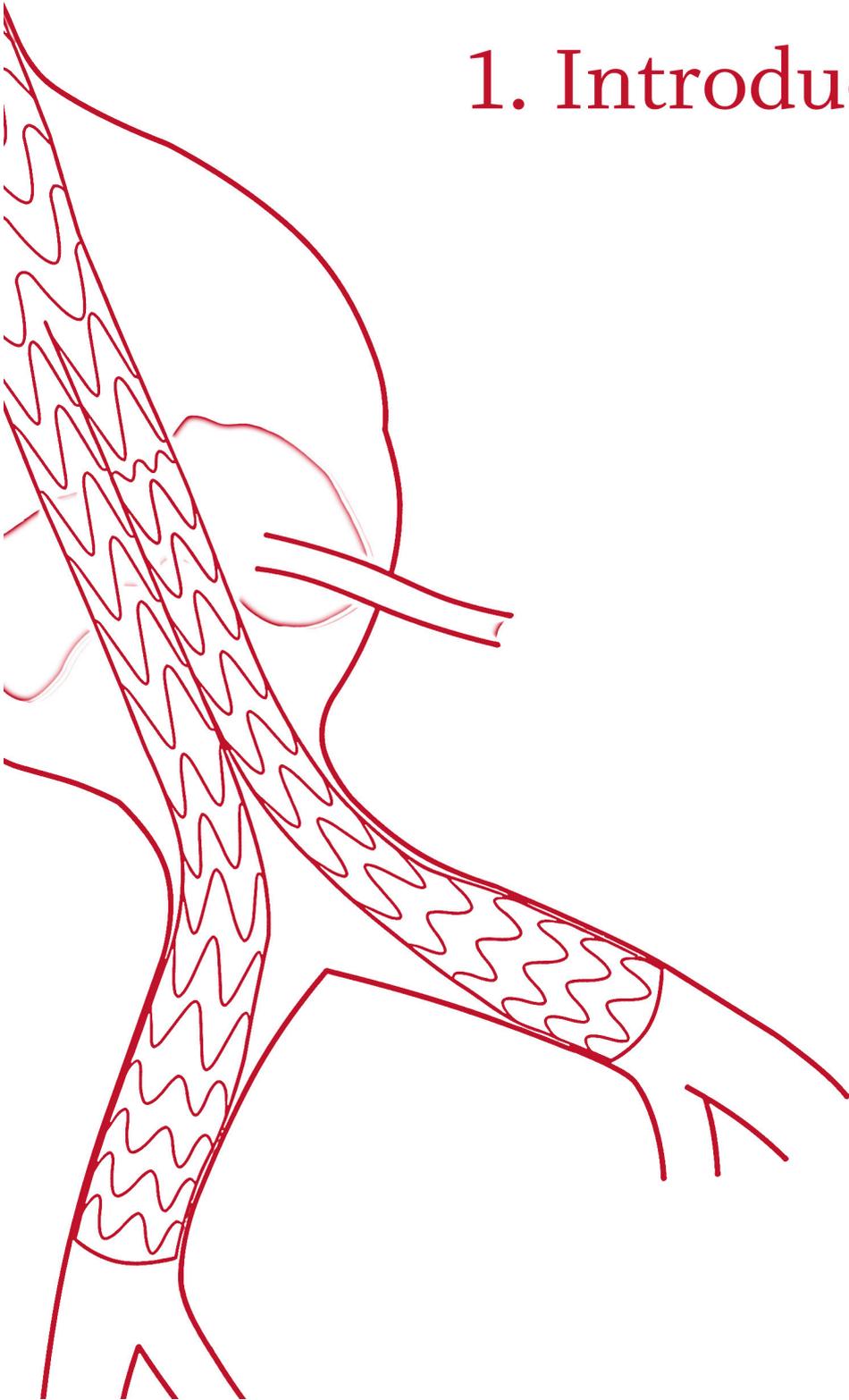
Presente el enfermo cese la conversación, concéntrese la mirada. La dignidad del que sufre está sobre todo. Ayúdenos Dios

- Incripción en la pared del quirófano (1910) del antiguo pabellón quirúrgico Fernández Latorre, Sanatorio Marítimo de Oza, A Coruña

Índice de contenidos

1. Introducción	9
1.0 Breves apuntes históricos sobre la cirugía aórtica	11
1.1 Estrategia de búsqueda y bibliometría	23
1.2 Concepto. Definición de endofuga tipo 2	26
1.3 Incidencia de endofugas tipo 2 tras EVAR	30
1.4 Historia natural y evolución	34
1.5 Diagnóstico y seguimiento de las endofugas tipo 2	45
1.6 Manejo de las endofugas tipo 2	56
1.7 Factores predictores de la aparición de endofugas tipo 2	69
1.8 Pregunta de investigación e hipótesis de trabajo	80
1.9 Objetivos	82
2. Pacientes, material y método	85
2.1 Diseño del estudio y marco temporoespacial	87
2.2 Criterios de inclusión y exclusión	92
2.3 Caracterización anatómica de la endofuga	94
2.4 Variables y recogida de datos	102
2.5 Definiciones útiles	109
2.6 Protocolo de seguimiento	114
2.7 Plan de análisis estadístico	116
3. Resultados	123
3.1 Caracterización general de la población	125
3.2 Anatomía de las endofugas a estudio	138
3.3 Variables resultado y estadística inferencial	147
3.4 Determinación del punto de corte óptimo	161
4. Discusión	173
4.1 Factores geográficos. Características generales	175
4.2 Incidencia de endofuga tipo 2	188
4.3 Morfometría: ¿son nuestras endofugas como las demás?	192
4.4 Predicción del subgrupo de endofugas que persisten	204
4.5 Predicción del crecimiento del saco aneurismático	213
4.6 Limitaciones	227
5. Conclusiones	234
6. Bibliografía	237
7. Anexos	261

1. Introducción



1.0 Breves apuntes históricos sobre la cirugía aórtica

La palabra *aneurisma*, que el diccionario de la Real Academia Española de la Lengua define como “dilatación anormal de un sector del sistema vascular”,^[1] es de origen griego. Aunque son varias las interpretaciones etimológicas al respecto, parece que la más plausible es una combinación de la raíz *aná* (ανα), que significa “por completo, por partes, hacia arriba”, y el término *eury* (ευρυς), que quiere decir “ancho”. El vocablo pasó al latín en el siglo I d. C. de la mano del historiador Quinto Curcio Rufo, y la primera aparición en un documento en España data de 1493.^[2] Por tanto, podríamos decir con bastante rigor lingüístico que un aneurisma es el *ensanchamiento* de un vaso sanguíneo.

Las dilataciones del árbol vascular humano se conocen desde el antiguo Egipto, figurando como tal en el catálogo o enumeración de enfermedades del papiro de Ebers (1550 a. C.).^[3] No obstante, las primeras descripciones anatómicas al respecto se deben a Galeno, en el siglo segundo de nuestra era. Tanto unas como otras fuentes primitivas hacen referencia a aneurismas periféricos o pseudoaneurismas, frecuentemente de origen traumático (peleas de gladiadores, no en vano fue Galeno el médico del *ludus gladiatorius* de Pérgamo) o yatrogénico, dada la popularidad de la flebotomía como tratamiento en la época y el riesgo de lesión accidental de la arteria humeral que conllevaba. Particularmente prolijo en sus descripciones de aneurismas fue el cirujano grecorromano

Antilo, contemporáneo de Galeno. En probable relación con su escondida localización anatómica, los primeros aneurismas de aorta fueron descritos ya en el Renacimiento, por Jean Fernel y Antoine Saporta (1554), siendo Andrea Vesalio el primero en diagnosticar uno en un paciente vivo (1555).^[3] Ambroise Paré, el gran cirujano francés del siglo XVI, dudaba del origen arterial de tal dilatación al considerar demasiado grande el diámetro que podían llegar a alcanzar lo que él denominaba “esos tumores llamados aneurismas”. Casi dos siglos después Giovanni María Lancisi publica en 1728 su libro *De motu cordis et aneurysmatibus*, donde aventura otros posibles orígenes para el aneurisma de aorta aparte del postraumático, como el congénito o la mera debilitación de la pared arterial. **(Figura 1)** Hay que esperar a 1815 para encontrar voces que relacionen la patología aneurismática con la aterosclerosis, como hace Joseph Hodgson en su monografía *On wounds and diseases of arteries and veins*. Como curiosidad, la presencia de trombo intraluminal fue descrita por Matthew Baillie en 1770.^[3,4]

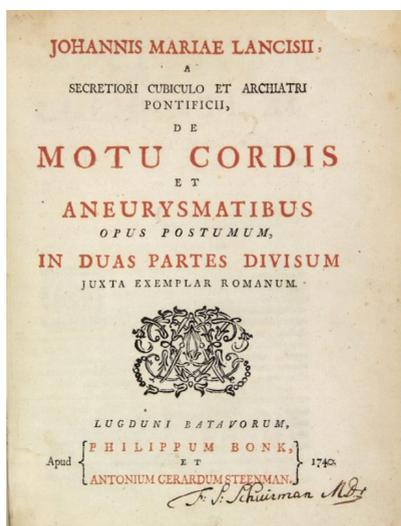


Figura 1

Portada del libro *De motu cordis et aneurysmatibus* de Giovanni María Lancisi, epidemiólogo y anatomista italiano del siglo XVIII

La elevada prevalencia y la ausencia de tratamiento antibiótico efectivo para la sífilis durante todo el siglo XIX originó un creciente interés terapéutico sobre los aneurismas del sector aortoiliaco de origen luético. Se han conseguido identificar en torno a doce publicaciones anteriores a 1900 acerca de casos en los que se intentó la ligadura de un aneurisma de aorta o aortoiliaco; el primero de ellos fue realizado por Astley Cooper en 1817 para tratar la rotura de un aneurisma iliaco sifilítico en un paciente de 38 años llamado Charles Hutson, que falleció al día siguiente con la pierna izquierda gangrenada.^[5] Cirujanos de la entidad de William Halsted, Marin-Théodore Tuffier o George Vaughan practicaron la ligadura aórtica con resultados desalentadores. Fue sin embargo Rudolph Matas el primero en conseguir una supervivencia razonable (17 meses) tras ligar una aorta en abril de 1923, empleando dos cintas de algodón para reforzar el muñón, en una paciente de 28 años con un aneurisma sifilítico de la bifurcación aórtica.**(Figura 2)**^[6] En la primera mitad del siglo XX son poco habituales y en general infructuosos los intentos de restaurar la continuidad arterial mediante injertos, autólogos, heterólogos o protésicos. No obstante es imprescindible citar aquí al doctor José Goyanes Capdevila, que en 1906 reseco un aneurisma sifilítico de la arteria poplítea y sustituyó el segmento afecto por un bypass in situ de vena homónima siguiendo la técnica de anastomosis de Carrel. Este logro sin precedentes se publicó en la revista española *El siglo médico* y alcanzó por tal motivo una resonancia inmerecidamente inferior a la que le hubiera correspondido.^[7]

En los años 40 del pasado siglo Clarence Crafoord consiguió eliminar con éxito un aneurisma torácico post-coartación en Suecia, restaurando la integridad a posteriori mediante

anastomosis término-terminal de la aorta. Para aquellos casos en los que no existía posibilidad de restauración directa comenzó a ensayarse el empleo de homoinjertos criopreservados como material de interposición, tal y como describió Robert Gross en 1948 a propósito de otro aneurisma post-coartación. En noviembre de 1950 el cirujano francés Jacques Oudot reemplazó exitosamente una bifurcación aórtica trombosada (síndrome de Leriche) con un homoinjerto y, como gran hito en la cirugía del aneurisma de aorta abdominal, en marzo de 1951 Charles Dubost resecó un aneurisma de aorta infrarrenal en un varón de 50 años e interpuso un bypass criopreservado de aorta torácica, proveniente de una niña de 3 años fallecida unas semanas antes (**Figura 3**). Para ello, utilizó un amplio abordaje toracoabdominal con resección de la undécima costilla.^[5,8] Sin embargo, pronto se constataron los inconvenientes del empleo de arterias preservadas de donante, tendentes a la degeneración y la rotura. Los primeros casos en los que se emplearon conductos artificiales e inertes fueron comunicados en 1952 por Arthur Voorhees en Nueva York, utilizando prótesis tejidas de una fibra llamada vinyon-N, el material con el que se hacían los paracaídas de la época, muy similar al actual policloruro de vinilo (PVC).^[9] Voorhees debe considerarse como un verdadero pionero del empleo de prótesis vasculares textiles, que él mismo confeccionaba e implantaba.^[10] Pocos años después se emplearon injertos de Dacron (tereftalato de polietileno o PET, el material de las actuales botellas de plástico), que empezaron a estar disponibles en el mercado en 1957 y fueron popularizados por Michael Ellis DeBakey, y ya en la década de los años 70 comenzó a emplearse el

politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), comercializado por la empresa W. L. Gore y asociados.^[11]

Como dato curioso, el físico alemán Albert Einstein comenzó a sufrir fuertes dolores abdominales a los 69 años de edad, en diciembre de 1948, por lo que el famoso cirujano Rudolf Nissen le realizó una laparotomía exploradora en el Hospital Judío de Brooklyn, encontrando un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal de cierto tamaño que se reforzó con celofán^[12] y una omentopexia. Lo que probablemente se correspondiese con una rotura contenida del aneurisma aguantó en ese estado siete años, hasta que el 10 de abril de 1955 un nuevo dolor en hipocondrio derecho le llevó a ser ingresado en Princeton con sospecha de colecistitis,^[13] falleciendo ocho días mas tarde. La autopsia mostró una vesícula biliar intacta y una rotura franca del aneurisma de aorta previamente conocido.^[14]

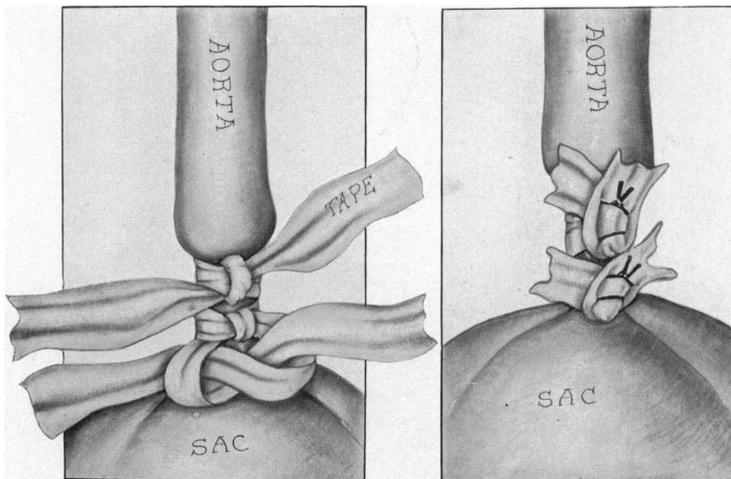


Figura 2

Primera ligadura exitosa de la aorta abdominal realizada por Rudolph Matas en 1923. Imagen original de Ann Surg 1940; 112(5):909–22.

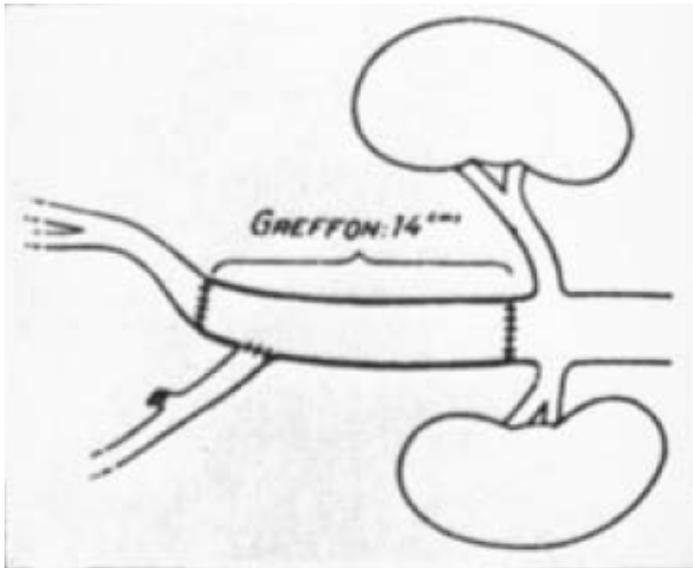


Figura 3

Primera interposición de un homoinjerto para tratar un aneurisma de aorta abdominal infrarrenal, realizada por Charles Dubost en 1952. Imagen tomada de Dubost C, Allary M y Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. AMA Arch Surg 1952; 64(3):405-8.

La reparación endovascular

La reparación abierta de los aneurismas de la aorta abdominal tiene, por tanto, más de medio siglo de vida y continúa siendo un tratamiento seguro, efectivo y plenamente vigente. Además, puede decirse con cierto rigor que continúa realizándose de la misma forma en la que fue ideada, con las debidas salvedades en lo que a materiales y evolución natural de las técnicas quirúrgicas y anestésicas se refiere. Durante más de treinta años, de hecho, ha sido la única opción de tratamiento

disponible para los aneurismas de la aorta abdominal. Sin embargo, el desarrollo técnico de los procedimientos endovasculares pronto llevó a buscar un método alternativo de exclusión de un aneurisma, accediendo a través de los propios vasos. En 1983 el profesor Nikolai L. Volodos, director del Instituto de Investigación en Cirugía General y de Emergencia de Kharkiv (Ucrania, antigua URSS), construyó un injerto capaz de autoexpandirse en el interior de un vaso gracias a varios stent con fuerza radial, en forma de Z.^[15] La patente rusa de dicho invento data de 1984 y, por aquellos años, carecía de validez internacional. Es, no obstante, coetánea de la patente de stent Z de la compañía Gianturco en Estados Unidos, en la actualidad propiedad de la empresa Cook Medical.^[16] En mayo de 1985 el profesor Volodos realizó el primer procedimiento híbrido de reconstrucción vascular, asociando un stent iliaco cubierto a un bypass distal.^[17] Tres años después, utilizando el mismo sistema, Nikolai Volodos pudo excluir un aneurisma de la aorta torácica descendente en un paciente que permaneció vivo 18 años tras la cirugía; estos hallazgos fueron publicados en 1988 en la revista rusa *Grudnaya Khirurgiya* (“cirugía torácica”),^[18] y comunicados al Congreso Internacional de Radiología Intervencionista que tuvo lugar en Toulouse (Francia) en 1990.

Simultáneamente a estos avances, el doctor Juan Carlos Parodi ideó la aposición de stents diseñados por Juan Palmaz a prótesis vasculares,^[19] realizando con éxito experimentos de exclusión de aneurismas en perros y publicando finalmente en 1991 los resultados del primer tratamiento endovascular de un aneurisma de aorta abdominal, realizado el 7 de septiembre de

1990 en un granjero de las afueras de Buenos Aires.^[19,20] Desde entonces, un torrente de avances han colocado al tratamiento endovascular del aneurisma de aorta en el lugar de pleno derecho que ahora mismo ocupa. En 1994 se realizó el primer tratamiento endovascular de un aneurisma abdominal roto,^[21] por el doctor Syed Waquar Yusuf. Dos años más tarde, el equipo de Cirugía Vasculard de la Universidad Nacional de Seul realizó los primeros casos con dispositivos fenestrados.^[22] Los primeros dispositivos comerciales aprobados por la Federal Drug Administration (FDA) vieron la luz en 1999, año en el que comenzaron también los grandes ensayos clínicos: EVAR-1 en el Reino Unido, EVAR-2 en pacientes no candidatos a reparación abierta, OVER en Estados Unidos, DREAM en Holanda^[23] y PIVOTAL en comparación con la vigilancia para tratamiento de aneurismas pequeños.

Tabla 1
Principales hitos en la historia del tratamiento del aneurisma de aorta abdominal a lo largo de los siglos

Año	Hecho	Autor
1550 a. C.	Primera mención escrita (papiro de Ebers)	-
I d. C	Primera mención escrita en latín	Quinto Curcio Rufo
1493	Primera mención escrita en castellano	-
1554	Primera descripción del aneurisma de aorta abdominal	Fernel y Saporta
1555	Primer diagnóstico antemortem	Andrea Vesalio
1728	Primer tratado sobre aneurismas (<i>De motu cordis et aneurysmatibus</i>)	Giovanni M. Lancisi
1770	Primera descripción del trombo intraluminal	Matthew Baillie
1815	Primera relación aneurisma – aterosclerosis	Joseph Hodgson
1817	Primer intento de ligadura de un aneurisma sifilítico	Astley Cooper
1906	Primer bypass con vena autóloga para tratar un aneurisma poplíteo	José Goyanes
1920	Primera arteriografía	Reynaldo dos Santos
1923	Primera ligadura exitosa de un aneurisma de aorta	Rudolph Matas
1944	Primera exéresis de un aneurisma de aorta (torácica) y anastomosis término-terminal	Clarence Crafoord
1948	Primer empleo de injerto criopreservado (aorta torácica)	Robert Gross
1950	Primer injerto criopreservado en un síndrome de Leriche	Jacques Oudot
1951	Primer injerto criopreservado en un AAA	Charles Dubost
1951	Primer conducto artificial para tratamiento del AAA (vinyon-N)	Arthur Vorhees
1957	Primer injerto comercial de Dacron	Michael E. DeBakey
1970	Primeros injertos comerciales de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)	Robert W. Gore
1984	Patente de un injerto de Dacron expandible por stents	Nikolai L. Volodos
1988	Primera reparación endovascular de aneurisma de aorta torácica (TEVAR)	Nikolai L. Volodos
1991	Primera publicación sobre la reparación EVAR	Juan Carlos Parodi
1993	Primera reparación endovascular de un AAA roto	Syed W. Yusuf
1996	Primera endoprótesis fenestrada	J. H. Park
1999	Primeras endoprótesis abdominales aprobadas por la FDA Comienzo de los grandes ensayos clínicos	-
2001	Primera reparación electiva con cuatro fenestraciones	Timothy Chuter

Como resultado total o parcial de estos estudios y de casi veinte años ya de permanecer bajo la atenta mirada de la comunidad científica (**Tabla 1**), disponemos de abundante evidencia para comparar ambas técnicas de reparación y, en último término, individualizar la indicación para cada paciente de acuerdo a los beneficios que cabe esperar de las distintas modalidades de tratamiento. Las principales diferencias entre ambos procedimientos se resumen en la **Tabla 2**

Tabla 2
Resumen de las principales diferencias en el desempeño de la reparación abierta frente a la reparación endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal

	Cirugía abierta	EVAR
<i>Limitación</i>	Estado general del paciente Función cardíaca	Anatomía
<i>Ventajas</i>	Sin exposición a radiación y contraste Seguimiento con menos efectos adversos Menor coste	Menor tiempo quirúrgico Menor pérdida de sangre Menor agresión quirúrgica Menor dolor postoperatorio Menor estancia hospitalaria
<i>Mortalidad a 30 días</i>	4,6 (EVAR-1) 4,8 (Dream) %	1,5 (Dream) 1,7 (Lifeline) %
<i>Riesgo combinado de muerte o complicación severa a 30 días</i>	18,1 %	4,7 %
<i>Supervivencia a 2 años</i>	Similar (en torno al 89,6 %)	
<i>Calidad de vida</i>	Similar a largo plazo (mejor en EVAR los 3 primeros meses)	
<i>Complicaciones a 4 años</i>	9 %	6 %
<i>Reintervenciones a 4 años</i>	20 % Más graves (p. ej. eventración)	41 % Más leves (p. ej. ttº endofuga)

Tomado de:

- Chuter TAM, Schneider D. *Abdominal Aortic Aneurysms: Endovascular Repair*. En: Cronenwett J, Johnston W. *Rutherford's Vascular Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2010. p. 1972-993
- Van Sambeek M, Cuypers P, Hendriks JM and Buth J. *Abdominal Aneurysms: Endovascular Aneurysm Repair*. En: Hallett JW et al. *Comprehensive vascular and endovascular surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2009. p. 480-94
- 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:S1-S5

Como se desprende de estos datos, la reparación abierta con prótesis sintética y la reparación endovascular son dos opciones igualmente seguras, fiables y duraderas a día de hoy con cifras de supervivencia en torno al 90 % a dos años^[24] y al 69 % a seis años para cualquiera de las técnicas.^[23] Sin embargo, existen diferencias muy importantes entre ambas que exigen una adecuada selección de pacientes y un tratamiento individualizado para cada caso. La mortalidad perioperatoria es marcadamente inferior con el tratamiento endovascular,^[25] pero a su vez esta opción asocia un coste superior, la necesidad de un seguimiento más exhaustivo, un mayor número de controles radiológicos postoperatorios y una tasa superior de complicaciones técnicas que requieren reintervención, hasta ocho años tras la cirugía.^[26] Uno de los condicionantes directos de ese seguimiento estrecho, caro y de efectos potencialmente perjudiciales es la endofuga, objeto de esta Tesis Doctoral.

1.1 Estrategia de búsqueda y bibliometría

Afortunadamente para el buen desempeño de este trabajo, el tesoro de la base de datos Medline (tesauro MeSH, abreviatura de Medical Subject Headings) introdujo en 2011 un término específico para la endofuga, categorizando así todas las publicaciones y trabajos relativos a este problema y facilitando enormemente su búsqueda y recuperación. Nuestra primera estrategia de búsqueda ha sido, pues

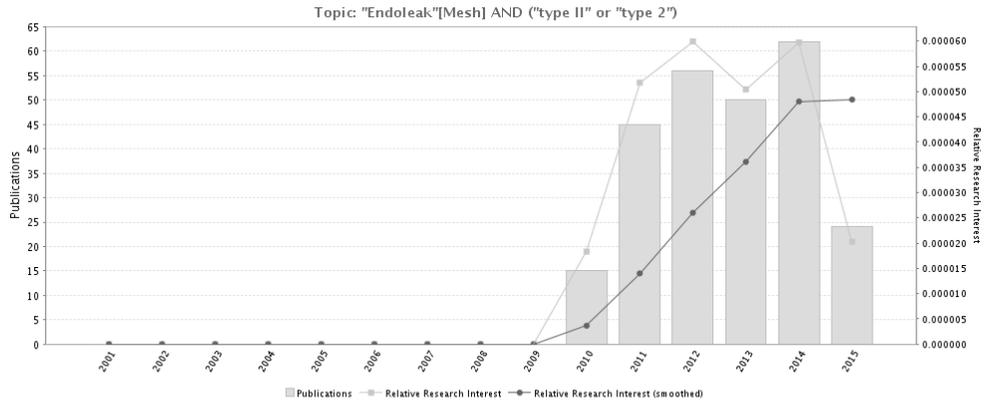
“Endoleak”[Mesh]

Esta primera búsqueda arroja, a fecha de enero de 2016, 680 resultados. En ellos se incluyen, por supuesto, todos los relativos a endofugas de tipo 1, 3, 4 y 5, que no constituyen el objeto principal de esta tesis, por lo que se ha programado una segunda estrategia de búsqueda restringiendo los resultados a las endofugas de tipo 2, de la siguiente manera

"Endoleak"[Mesh] AND ("type II" or "type 2")

Esta segunda estrategia arroja una cifra más contenida, de 252 entradas. Aprovechando las herramientas bibliométricas de un buscador alternativo basado en PubMed (<http://www.gopubmed.org>) podemos conocer el número de publicaciones anuales que ha suscitado el tema y los lugares de publicación más frecuentes, tanto desde el punto de vista geográfico como de revista científica (**Figura 4**). Vemos así que

los autores con más publicaciones detalladas sobre el tema son Hence J. M. Verhaegen y Frederico Bastos Gonçalves, con tres cada uno, y que la revista donde más artículos se han publicado sobre el tema es el Journal of Vascular Surgery (en número de 67).(Tabla 3) [27]



world map

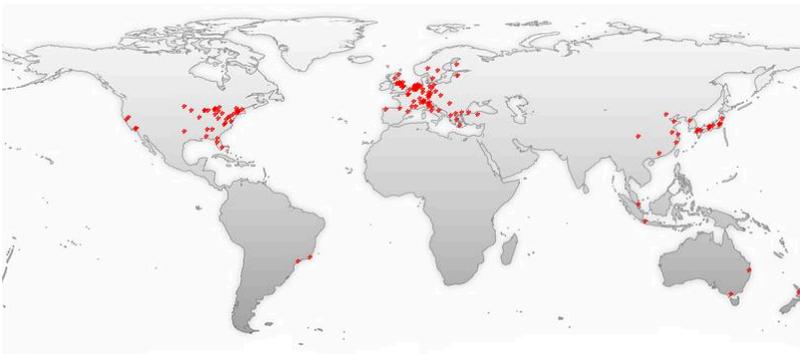


Figura 4

Publicaciones por año y su localización geográfica sobre la búsqueda "Endoleak"[Mesh] AND ("type II" or "type 2") utilizando la herramienta GoPubMed. Tomado de: GoPubMed® - Transinsight's semantic search for the life sciences [Internet]. gopubmed.org. [citado 3 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.gopubmed.org/web/gopubmed/>

Reproducimos a continuación los factores de impacto de las principales revistas que se citan en la bibliografía o que se consideran esenciales en el campo de conocimiento de este trabajo, actualizados a la fecha de elaboración de esta Tesis. (Tabla 3)

Tabla 3

Principales revistas científicas en las que se publican artículos sobre endofugas tipo 2, con resumen de su desempeño bibliométrico. Tomado de: Journal Citation Reports® Science Edition. Thomson Reuters; 2016.

<i>Revista (abreviatura)</i>	<i>ISSN</i>	<i>Grupo</i>	<i>Cuartil</i>	<i>IF 2014</i>
Radiology	0033-8419	RNMI	Q1	6,798
J Vasc Surg	0741-5214	CCM, S	Q1	3,454
J Endovasc Ther	1526-6028	CCM, M(M), RNMI	Q1	3,128
Angiology	0003-3197	CCM	Q2	2,931
Eur J Vasc Endovasc Surg	1078-5884	CCM, S	Q1	2,912
J Vasc Interv Radiol	1051-0443	CCM, M(M), RNMI	Q1	2,570
Cardiovasc Intervent Radiol	0174-1551	CCM, RNMI	Q2/Q1	2,144
J Cardiovasc Surg	0021-9509	CCM, S	Q2	1,632
Vasc Med	1358-863X	CCM, M(M)	Q2	1,438
Ann Vasc Surg	0890-5096	CCM, S	Q2	1,045
Semin Vasc Surg	0895-7967	CCM, S	Q2	0,620
Int Angiol	0392-9590	CCM	Q3	0,889
Vasc Endovasc Surg	1538-5744	CCM, S	Q3/Q2	0,782
Vascular	1708-5381	CCM, RNMI, S	Q3	0,612

*RMNI, Radiology, Nuclear Medicine and Imaging
CCM, Cardiology and Cardiovascular Medicine
S, Surgery*

1.2 Concepto

Definición de endofuga tipo 2

El concepto de endofuga (en inglés, *endoleak*) aparece por primera vez en la literatura médica en 1996. El cirujano vascular de origen australiano Geoffrey H. White publica en la revista *Journal of Endovascular Surgery* (ISSN 1074-6218) una carta al editor donde propone este término, endofuga, para designar una exclusión incompleta de un aneurisma tratado con una endoprótesis, persistiendo por tanto una afluencia de sangre a su interior pese a la presencia del dispositivo.^[28] La revista *Journal of Endovascular Surgery* se fundó en 1994 y en 1999 cambió su nombre a *Journal of Endovascular Therapy* (ISSN 1526-6028), nombre con el que continúa publicándose en la actualidad, con un factor de impacto en 2015 de 3,128 puntos. En esta primera aproximación a la endofuga, Geoffrey White define las que él considera endofugas proximales y distales, las que pueden darse en los solapamientos de los distintos componentes de un sistema de endoprótesis, y también las debidas a la porosidad o el agrietamiento del material (textil o polimérico) de la pared, muy frecuentes en los primeros dispositivos que se utilizaban.

Un año después y en la misma revista, el doctor White publicó un segundo artículo en el que ahonda sobre los tipos, incidencia y manejo de las endofugas. Habla así de endofugas relacionadas con la endoprótesis (las que ahora conocemos como tipos 1, 3, 4 y 5, según se ve en la **Tabla 4**) y endofugas no relacionadas con la endoprótesis, que son las denominadas hoy día *endofugas*

tipo 2. Estas últimas se deben a la afluencia al saco aneurismático de una determinada cantidad de sangre desde vasos colaterales ya presentes en el segmento de arteria (enferma) excluida por la endoprótesis, y que debido a la reconfiguración de presiones de ese segmento arterial invierten su flujo. Por lo tanto, una endofuga tipo 2 se define como **una condición asociada al tratamiento endovascular, en la que persiste flujo sanguíneo fuera de la endoprótesis pero dentro del segmento arterial tratado, y que se debe a la presencia de vasos colaterales.**

Tabla 4
Tipos de endofuga

<i>Tipo</i>	<i>Características</i>
1a	Originada en el área de sellado proximal de una endoprótesis
1b	Originada en el área de sellado distal de una endoprótesis
1c	Originada en el área de sellado de un dispositivo de oclusión iliaca, usado en configuraciones de endoprótesis aortouniiliacas
2	Originada en ramas colaterales
3a	Originada en el solapamiento de varios componentes de un sistema de endoprótesis
3b	Originada por fallo del material de la endoprótesis (fracturas del stent o la tela)
4	Originada en poros del material de la endoprótesis, que se mantiene íntegro
5	Endotensión (expansión del aneurisma más de 5 mm sobre el diámetro preoperatorio tras el tratamiento endovascular, sin que se evidencie endofuga)

Cuando es una única rama arterial colateral la que está permeable e invierte su flujo de sangre, es probable que se trombose al encontrar al final de su trayecto tanto una resistencia como un elemento procoagulante (el trombo del aneurisma). También se ha propuesto que el sentido de la circulación en esas ramas colaterales puede ser bidireccional, según los movimientos respiratorios, la presión intraabdominal o la postura del paciente.^[29] En el caso de ser dos las ramas permeables, puede establecerse un circuito de entrada y salida que permita mantener alimentada de sangre una cavidad en el interior del trombo (también llamada *nidus*); este mecanismo se ha identificado en varias ocasiones. Sin embargo, se ha acuñado por su uso en varios trabajos el concepto de **endofuga compleja** para aquella cavidad en contacto con la cual se hayan conseguido identificar varias ramas arteriales, sin que se aquilate cuáles son aferentes y cuales eferentes.^[30,31]

Dejando aparte clasificaciones y subtipos, la génesis del término *endofuga* intentó solucionar la confusión existente en los primeros tiempos de la técnica endovascular, donde cualquier vocablo relacionado con “fugas” sugería un aneurisma en fase de ruptura. Pese a su aceptación incuestionable y rápida, algunas voces han sugerido que precisamente mantener el sufijo *-fuga* es fuente de ansiedad para los pacientes y para los médicos no especialistas o no familiarizados con la técnica EVAR, que pueden interpretarlo como un problema serio e incluso iniciar rutas diagnósticas innecesarias, costosas y con efectos secundarios no deseados.^[32,33] Algunos autores, si bien de forma individual y según parece minoritaria, han propuesto

el uso de “flujo intrasaco” o “colateral persistente” en sustitución del término *endofuga*, por lo que habrá que valorar si el devenir de la técnica y sus diversas tendencias provocan un cambio lingüístico o, por el contrario, el vocablo *endofuga* se mantiene vigente como hasta ahora.

1.3 Incidencia de endofugas tipo 2 tras EVAR

La incidencia de endofuga tipo 2 encontrada tras la colocación de una endoprótesis en la aorta infrarrenal ha variado mucho a lo largo de los casi 20 años de difusión de la técnica (**Tabla 5**). En las primeras publicaciones, realizadas sobre dispositivos que hoy ya no se encuentran disponibles, esta incidencia llegaba al 30 % de los pacientes en los momentos inmediatamente posteriores al EVAR,^[34,35] cuando no superaba ampliamente ese valor.^[36] Sin embargo, si realizamos una media ponderada por el número de casos que aportan los diferentes estudios que hemos recogido en la citada **Tabla 5** obtenemos una incidencia de endofuga tipo 2 en el primer control realizado tras el EVAR del 11,8 %. Teniendo en cuenta aquellos estudios que aportan datos sobre la incidencia global de endofuga tipo 2 a lo largo del seguimiento, y no sólo sobre la detección en el primer control por imagen, esa media ponderada de incidencia se sitúa en el 27,4 %. Se puede decir por tanto, sin temor a equivocarse mucho, que casi uno de cada tres pacientes que se someten a EVAR será diagnosticado con una endofuga tipo 2 (transitoria o persistente, ya que esa consideración no entra aquí) a lo largo del seguimiento posterior a su cirugía. Si realizamos el mismo cálculo tomando únicamente estudios publicados desde 2010 en adelante (para evitar el sesgo de las primeras series y la primera generación de dispositivos), obtenemos una media ponderada de incidencia en el primer control del 11,0 %.

Por otro lado, de los datos de la **Tabla 5** se desprende también que hasta un 64,6 % de las endofugas detectadas en el primer control radiológico tras EVAR -que según las guías clínicas debe realizarse en el primer mes tras la colocación de la endoprótesis^[37] persisten en un segundo control realizado seis meses más tarde. Nos encontramos por tanto ante un fenómeno importante por su frecuencia, tanto en el momento inmediatamente posterior al seguimiento como a lo largo de toda la *vida útil* del EVAR.

Tabla 5
Incidencia de endofuga tipo 2 en los principales estudios y series más numerosas publicados hasta enero de 2016, con expresión de la tasa de persistencia (si la hubiere) y de crecimiento del saco aneurismático a largo plazo

Año	Tipo	Autores	Estudio	Incidencia (primer control, salvo que se indique)	Seguimiento	Persistencia a 6 meses	Crecimiento del saco > 5 mm
1995	General	Marin ML et al.	Serie de 92 casos	27 %	-	-	-
1995	General	May J et al.	Serie de 63 casos	< 10 %	-	-	-
1996	General	Moore WS et al.	Ensayo fase I, 46 casos con dispositivo EVT	44 %	-	21 %	-
1997	General	White GH et al.	Serie de 93 casos con endoprótesis White-Yu	5,4 %	-	-	-
1999	General	Makroum M et al.	Ensayo fase 2, 55 casos con dispositivo EGS	31 %	-	14 %	-
2002	Tipo 2	Parent FN et al.	Ensayo fase 3, 83 casos con dispositivo EVT-EGS/ Guidant-Ancure	22% al mes	-	9 %	-
2004	Tipo 2	Timaran CH et al.	Serie de 348 casos	-	26,5 meses	9,2 %	41 % si EP2 persistente
2006	Tipo 2	Sheehan MK et al.	Serie de 1909 casos en 7 años	14,0 % a un mes	60 meses	67,1 %	-
2006	Tipo 2	Silverberg D et al.	Serie de 965 casos en 8 años	16,0 %	22 meses	-	8,4 %
2007	Tipo 2	Jones JE et al.	Serie de 873 casos en 12 años	18,9 %	32,6 meses	20,1 %	54,5 % si EP2 persistente 5,2 % si no EP2
2010	Tipo 2	Abularrage CJ et al.	Serie de 595 casos	20,3 %	34,8 meses	61,1 %	-
2010	Tipo 2	Fujita et al.	Serie de 114 casos	15,8 % (global en seguimiento)	19 meses	-	-
2010	Tipo 2	Beeman BR et al.	Serie de 278 casos	14,0% ⁶	38 meses	63,1 %	31,6% si EP2 persistente
2011	Tipo 2	Marchioni et al.	Serie de 195 casos	13,4 %	-	64,3 %	-
2011	Tipo 2	AbuRahma AF et al.	Serie de 266 casos	12 %	22 meses	-	-
2011	Tipo 2	Brountzos E et al.	Serie de 136 casos	22,8 % (a seis meses)	-	-	-
2011	Tipo 2	Pintoux D et al.	Serie de 58 casos	29,3 % (global en seguimiento)	-	-	-
2012	Tipo 2	Noiz R et al.	Serie de 109 casos	44,9 % (global en seguimiento)	-	-	-
2013	General	Johnson MS et al.	Serie de 363 casos	12,4 % (global en seguimiento)	29 meses	-	-
2013	General	Gürtler VM et al.	Serie de 173 casos	45,6 %	1 mes	-	-
2013	Tipo 2	Sidloff DA et al.	Revisión sistemática de 21744 pacientes	10,2 %	-	64,6 %	-
2014	Tipo 2	Jouhannet C et al.	Serie de 232 casos	40,5 % (global en seguimiento)	-	-	28 %
2014	Tipo 2	Freyrie A et al.	Serie de 177 casos con Vascultek-Terumo Aneuronda	16,9 %	-	-	-
2015	Tipo 2	Keray J et al.	Serie de 191 casos	15,2 %	-	-	-
2015	Tipo 2	Walker J et al.	Serie de 1736 casos en 4 centros	27,3 % (global en seguimiento)	32,2 meses	-	44,9 %
2015	Tipo 2	Álvarez Marcos F et al.	Serie de 217 casos con Gore Excluder	32,2 % (global en seguimiento)	32,5 meses	-	-
2015	Tipo 2	Rouście M et al.	Serie de 77 casos	22,1 % (global en seguimiento)	-	-	-

La incidencia de endofuga tipo 2 no parece presentar **diferencias según el modelo** de endoprótesis empleado. En las series más tempranas, que datan de finales de los años 90 e inicios de los 2000, la endoprótesis Excluder (WL Gore & Ass., Flagstaff, AZ, USA) mostró incidencias significativamente superiores de endofuga tipo 2 un año tras el implante, llegando a encontrarse una en el 58 % de los enfermos.^[38] La segunda generación del dispositivo (denominado LP, *low permeability*) mostró un comportamiento diferente y una tasa de regresión del saco aneurismático superior, en ausencia de endofugas.^[39,40] En esta línea, un trabajo de Maureen K. Sheehan publicado en 2006 con datos de varios centros universitarios norteamericanos mostró sólo diferencias significativas en la tasa de endofugas tipo 2 detectadas un mes postimplantación a favor de este modelo, con cifras en torno al 25,2 %.^[41] Esta diferencia puede ser explicada al ser el modelo Excluder de primera generación la única endoprótesis cubierta interna y externamente de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), asumiendo que este material puede ser menos trombogénico inicialmente que el poliéster que recubre otras endoprótesis. En el segundo control (a los seis meses) y posteriores, no se encontraron diferencias significativas entre los distintos modelos, aunque la endoprótesis Excluder siempre mantuvo unas tasas ligeramente superiores. Hay que tener en cuenta que estos estudios fueron todos puramente observacionales y no se balanceó el perfil de los pacientes mediante randomización, por lo que pueden existir sesgos importantes. Ningún estudio posterior ha reportado tasas de endofuga con diferencias significativas entre modelos, por lo que puede afirmarse con cierta seguridad que la endofuga tipo 2 no es un fenómeno endoprótesis-dependiente.

1.4 Historia natural y evolución

La aparición de una endofuga, del tipo que sea, tras la exclusión aparentemente exitosa de un aneurisma de la aorta abdominal es un evento que genera inquietud tanto en el paciente como en el equipo médico que le atiende.^[32,33] Sin embargo, poco tienen que ver en cuanto al riesgo potencial de complicaciones graves las endofugas tipo 2 (denominadas por G. H. White “no relacionadas con la endoprótesis”^[42] con sus parientes mayores, aquellas relacionadas con el dispositivo y con lo que, de alguna forma, puede considerarse un fallo de la técnica. La importancia de la endofuga tipo 2 va a venir dada fundamentalmente por lo frecuente que sea su diagnóstico, por la capacidad de resolverse de forma espontánea y por las alteraciones que pueda inducir en el saco aneurismático ya tratado. Habiendo revisado ya la frecuencia de aparición de una endofuga tipo 2, abordamos a continuación los demás aspectos que condicionan su relevancia como problema de salud.

Persistencia de la endofuga en el tiempo

Se exponía en el apartado 1.3 que entre un 40 y un 50 % de las endofugas tipo 2 encontradas en el primer control tras el EVAR no vuelven a visualizarse en un segundo control realizado seis meses más tarde. Si aumentamos el período de observación, esa tasa de resolución espontánea aumenta significativamente; así, algunos estudios publicados^[43] han reportado tasas de resolución espontánea a 5 años del 75 %.

Cabe esperar que la resolución espontánea de una endofuga tipo 2 sea más frecuente en determinados contextos, y se vea influenciada por la presión arterial, la adherencia plaquetaria o la viscosidad de la sangre, elementos sin duda de importancia en este contexto al tratarse de un fenómeno perfusivo sin demanda directa por parte del tejido “diana” (el trombo hace las veces de tal) y alimentado a través de vasos de muy pequeño calibre con un flujo diferente al que se encuentra en ellos en estado basal. Así, los estados protrombóticos (cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria...) se han asociado con tasas de resolución espontánea de las endofugas significativamente superiores.^[43] Sin embargo, el régimen de antiagregación o la presencia de un tratamiento anticoagulante no han mostrado ser un factor predisponente a la persistencia de las endofugas en el tiempo. En un estudio de 2007, los pacientes con endofugas tipo 2 persistentes recibían clopidogrel hasta en un 20 % de los casos, frente a un 12,6 % para los pacientes con endofugas resueltas espontáneamente entre el primer y el sexto mes postimplantación,^[44] pero esa diferencia numérica no alcanzó la significación estadística ($p=0,13$). Recordemos que, según las recomendaciones recogidas en guía clínica, los pacientes sometidos a EVAR deben recibir prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular sintomática al mismo nivel que otros pacientes arteriales, recibiendo por tanto antiagregación simple de forma crónica.^[37]

Crecimiento del saco aneurismático

Parece lógico pensar que la persistencia de flujo en el interior del saco tras EVAR conlleva un aumento de la presión intrasaco,

y que ese aumento de presión puede ocasionar un crecimiento del aneurisma pese a estar excluido. No obstante, son varios los parámetros que influyen en la expansión o regresión del saco aneurismático tras el EVAR, por lo que las endofugas deben considerarse como un factor con influencia en este proceso pero no quizá como un contribuyente directo con relación causa-efecto (**Figura 5**).^[45] En cualquier caso, la regresión del saco aneurismático se considera un signo de benignidad pero no es garantía de que no puedan ocurrir eventos adversos tras el EVAR.^[46]

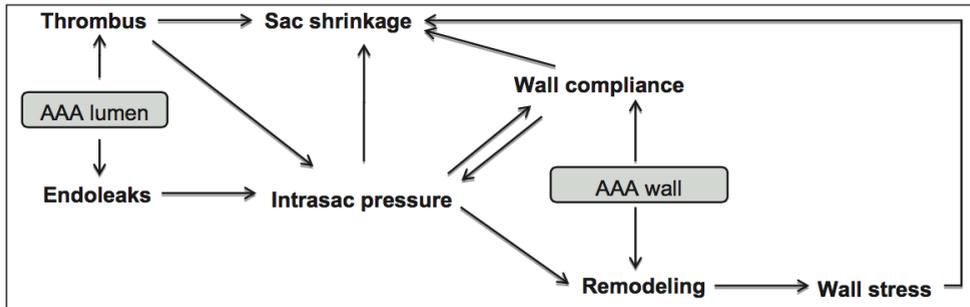


Figura 5

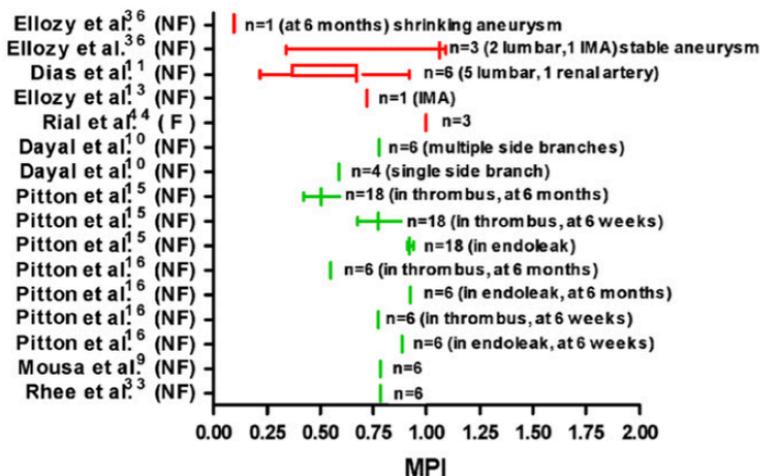
Factores que influyen en la expansión del saco aneurismático tras EVAR. Tomado de Georgakarakos E, Georgiadis GS, Ioannou CV, Kapoulas KC, Trellopoulos G, Lazarides M. Aneurysm sac shrinkage after endovascular treatment of the aorta: beyond sac pressure and endoleaks. Vasc Med 2012;17(3):168–73

Potencial deletéreo de las endofugas tipo 2

El debate sobre si las endofugas tipo 2 son benignas o no, y sobre la necesidad de tratarlas, lleva abierto muchos años y continúa siendo objeto de intensas controversias año tras año,

reunión internacional tras reunión internacional.^[47] Existen voces de peso que consideran la endofuga tipo 2 como algo benigno^[48] y otras que, por el contrario, recalcan su importancia como predictor de eventos adversos.^[49] Se ha asumido siempre que la presencia de una endofuga tipo 2 aumenta la presión en el interior de un saco aneurismático (teóricamente) excluido; sin embargo, una review sistemática de estudios hecha en 2007^[50] mostró que la presión intrasaco depende de muchas variables y se relaciona, más que con la presencia de un flujo de sangre residual en el saco, con el estrés de la pared del aneurisma (**Figura 6**). Así, hay subgrupos relevantes de pacientes en los que la presión intrasaco no desciende tras el EVAR pese a alcanzar el éxito técnico completo y no detectarse endofugas. No obstante, la presencia de una endofuga tipo 2 persistente en el tiempo sí puede condicionar una reducción más larvada de la presión intrasaco, que se produce de forma notable en los pacientes sin endofuga y es la clave y fin último del tratamiento endovascular exitoso.

MPI with type II endoleak: > 1 month after EVAR



MPI without endoleak: 1 week to 1 year after EVAR

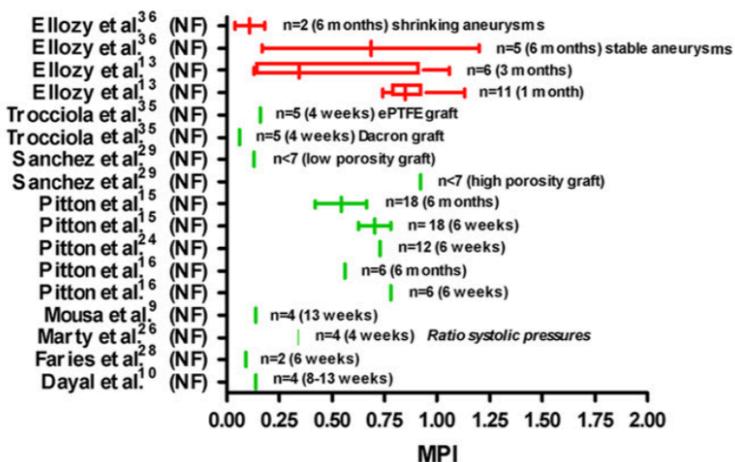


Figura 6

Resultados de una revisión sistemática sobre la evolución postoperatoria de la presión intrasaco, en pacientes con endofuga tipo 2 y sin endofuga. Pese a la heterogeneidad de los datos, no se observaron diferencias en la reducción de la presión tras el EVAR por el hecho de presentar una endofuga tipo 2. Tomado de Hinnen JW, Koning OHJ, van Bockel JH, Hamming JF. Aneurysm sac pressure after EVAR: the role of endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(4):432-41; discussion442-3.^[50]

Ya en las series más tempranas se puso de manifiesto que una endofuga tipo 2 que se resuelve de forma espontánea es un evento benigno, pero que una endofuga tipo 2 persistente en el tiempo incrementa el riesgo de crecimiento del saco aneurismático^[49,51] (o ausencia de regresión^[52]), reintervención,^[53,54] conversión a cirugía abierta y rotura del aneurisma.^[44,55] La endofuga tipo 2 como entidad aislada puede ser responsable de hasta un 43,5 % de las reintervenciones tras el EVAR, cuya incidencia por todas las causas ronda el 20 %.^[53] Respecto a la responsabilidad de las endofugas tipo 2 en la rotura de un aneurisma a largo plazo tras EVAR, en un análisis de 270 pacientes con aneurisma roto en presencia de endoprótesis sólo se identificaron 26 casos (9,6 %) en los que ésta pudiera ser atribuible a una endofuga tipo 2.^[56] Muchos de estos casos habían sido tratados, en ocasiones de forma repetida, sin que se consiguiera excluir satisfactoriamente la endofuga; debe tenerse en cuenta también que, como se expondrá más adelante, una endofuga tipo 2 puede confundirse con una endofuga de presurización directa (tipos 1, 3 y 4) o directamente desencadenarla a lo largo del tiempo, por lo que algunas de estas roturas del saco podrían no ser atribuibles directamente a una endofuga tipo 2 como tal.

Los resultados del análisis del registro EUROSTAR mostraron que la presencia de endofugas tipo 2 aumentó de un 15% a un 55% la ocurrencia de un outcome combinado de eventos adversos, formado por crecimiento del aneurisma, reintervención por punción femoral o cirugía de abdomen abierto.^[57] Además, uno de los estudios poblacionales más amplios publicados hasta la fecha sobre EVAR, realizado por

Andres Schanzer y Roy K. Greenberg sobre 10228 pacientes, confirmó que la endofuga es un predictor de crecimiento del saco superior a 5 mm a cinco años (HR 2,7, IC 95 % 2,4 - 3,0, $p < 0,001$), conjuntamente con la edad superior a 80 años y un cuello del aneurisma grande (> 28 mm) y angulado ($> 60^\circ$).^[58] No se especificó el tipo de endofuga en este estudio, pero la elevada incidencia de endofugas tipo 2 respecto a otros tipos da una idea de su potencial importancia. Como dato curioso, el 60 % de los pacientes incluidos en este estudio (la práctica totalidad de los EVAR realizados en Estados Unidos hasta 2008) se intervinieron sin llegar a los 55 mm preceptivos en la actualidad para sentar la indicación de tratamiento, y un 68 % no cumplían de forma estricta todos los requisitos anatómicos detallados en las Instructions For Use (IFU) de los dispositivos que se implantaron.

Por otro lado, análisis más recientes del registro EUROSTAR indican que la presencia de una endofuga tipo 2 no supone un incremento en el riesgo de rotura del aneurisma a largo plazo, y sugieren que la actitud esencial ante una endofuga tipo 2 debe ser la vigilancia estricta,^[59] máxime cuando los resultados de su tratamiento son poco alentadores en general. En una revisión sistemática de 21744 EVAR, la tasa de rotura aneurismática en la cohorte de pacientes a los que se le había detectado una endofuga tipo 2 en algún momento del seguimiento fue inferior al 1 %, aunque alrededor de un tercio de dichas roturas se produjeron -curiosamente- en ausencia de crecimiento del saco aneurismático.^[60] Como ya se ha indicado, la regresión del saco aneurismático se considera un signo de benignidad pero no excluye ni garantiza que no puedan ocurrir

eventos adversos como migración o rotura del aneurisma.^[46] Otros estudios, aunque de menor calidad metodológica, asociaron la presencia de endofuga tipo 2 en cualquier momento del seguimiento con el crecimiento del saco aneurismático a corto plazo.^[61,62] Existe también evidencia que sugiere que, aunque las endofugas tipo 2 son susceptibles de generar crecimiento, ese incremento de diámetro no se asocia con una elevación en la mortalidad o la tasa de rotura del aneurisma post-EVAR.^[51] En esa misma línea, son varios los autores que no consideran el crecimiento del saco sea un marcador surrogado de la rotura del aneurisma a largo plazo,^[48,63] que como ya se ha dicho sólo en casos muy infrecuentes se debe a una endofuga tipo 2.^[64,65]

Debe tenerse en cuenta también que las reintervenciones provocadas por endofugas (tipo 2) multiplican varias veces los costes globales de la técnica EVAR, poniendo en serios aprietos el balance coste-beneficio a su favor.^[66-68] Según un trabajo de Robert E. Noll y colaboradores publicado en 2007, el coste acumulativo a cinco años del EVAR es hasta cinco veces superior en los pacientes con endofuga tipo 2 frente al subgrupo de pacientes que no la presenta (26739 dólares frente a 5706 dólares).^[66] Otros estudios indican que las reintervenciones por endofugas tipo 2 suponen hasta el 40 % de todas las reintervenciones tras EVAR^[69] y son responsables de hasta un 20 % de las roturas tardías del saco.^[70] Existe acuerdo, por tanto, en que la endofuga tipo 2 es un fenómeno frecuente, costoso, con un tratamiento que ofrece resultados pobres en general y que eleva el riesgo de padecer eventos adversos (relacionados con el aneurisma, obviamente) a largo plazo, si bien no hay una

postura común a la hora de establecer la responsabilidad directa de las endofugas tipo 2 en la rotura tardía del saco aneurismático.

Finalmente y no por ello de forma menos relevante, ha de tenerse en cuenta que los pacientes con endofugas tipo 2 precisan un seguimiento por imagen más estrecho, especialmente si esa endofuga es persistente y condiciona un incremento en el tamaño del aneurisma. En el siguiente apartado expondremos el papel de las radiaciones ionizantes en este seguimiento, frente a otras pruebas más inocuas como la ecografía Doppler o la ecografía mejorada con contrastes endovenosos. La repetición de pruebas en las que se somete al paciente a radiación puede hacer que, en algunos casos, los pacientes acumulen dosis potencialmente inductoras de malignidad.^[71]

Relación de las endofugas tipo 2 con otros tipos de endofuga

En algunas ocasiones, visualizar una endofuga en una tomografía contrastada comunicando con un vaso colateral de la aorta puede llevar a un diagnóstico erróneo de endofuga tipo 2 cuando, en realidad, el vaso colateral actúa como salida de lo que en realidad es una endofuga tipo 1 o 3. Conviene recordar que la mayoría de los pacientes con rotura del saco aneurismático tras EVAR no han seguido correctamente (por el motivo que sea) el protocolo postoperatorio y que el responsable más frecuente de la rotura es una endofuga tipo 1 con migración de la prótesis asociada.^[64,65] Por ello, cabe pensar

que se hayan atribuído roturas tardías del aneurisma tras EVAR a endofugas tipo 2 cuando en realidad el diagnóstico correcto sería otro tipo de endofuga con presurización más directa. En un estudio publicado por Abdulhameed Aziz y colaboradores en 2012, un 21 % de las endofugas tipo 2 que precisaron tratamiento fueron re-diagnosticadas como endofugas tipo 1 o 3 durante el procedimiento de corrección, necesitando una reintervención diferente a la planificada.^[72] En otro trabajo sobre 25 pacientes con endofuga tipo 2 persistente, se cambió el diagnóstico a endofuga tipo 1 o 3 en 9 casos.^[73] Otro estudio reciente publicado en 2015 halló otro tipo de endofuga subyacente en un 16,9 % de los pacientes con endofuga tipo 2 asociada a crecimiento del saco aneurismático.^[74]

Debe tenerse en cuenta que la endofuga, sea del tipo que sea, no es en absoluto un fenómeno estático. Cambios posturales, movimientos respiratorios o la fatiga en los materiales que puede aparecer tras el implante, por los movimientos y vibraciones que el flujo de sangre induce en la prótesis, han hecho pensar que la tan manida *endotensión* (endofuga tipo 5^[42]) puede ser en realidad una endofuga intermitente o que aparezca sólo en determinadas posturas corporales del paciente.^[75] Tampoco es extraño diagnosticar como endofuga tipo 2 lo que en realidad es una endofuga tipo 4 (a través de los puntos de sutura empleados para fijar los stent a la tela de la endoprótesis).^[76] Por otro lado, una endofuga tipo 2 persistente puede ocasionar cambios en la morfología del saco aneurismático y en la colocación de la endoprótesis, condicionando la aparición de una endofuga de otro tipo (1 o 3),^[77,78] por lo que a lo largo del seguimiento un fenómeno más

o menos inocente puede acabar desencadenando otro con consecuencias mucho más severas.

¿Tienen algo de positivo las endofugas tipo 2? A la luz de la evidencia actual, parece que no. Cabe citar sin embargo, intentando ser exhaustivos, algunos estudios casi anecdóticos en los que se ha resaltado un fenómeno positivo asociado a la presencia de una endofuga tipo 2. Un estudio *in vitro* publicado 2011 sugirió que el aumento de la presión intrasaco que se deriva de una endofuga tipo 2 persistente puede prevenir la migración de la endoprótesis, al aumentar la fuerza necesaria para su desplazamiento longitudinal.^[79] Consideramos que este resultado es puramente especulativo, no ha tenido correlación alguna con ningún estudio clínico y, además, no tiene utilidad práctica. Por otro lado, un trabajo de Richard Nolz y colaboradores publicado en 2012 puso de manifiesto que el grupo de pacientes sin endofugas tipo 2 de su serie mostró un incremento significativo en el diámetro del cuello proximal (zona de sellado) tras EVAR.^[51] El mismo grupo publicó en 2015^[63] otro trabajo en el que se encontró que aquellos pacientes con endofuga tipo 2 tenían menor movimiento de superficie de la endoprótesis en las zonas de sellado proximal y distal, lo que contribuye a su estabilidad. Si bien este hecho añade datos al corpus de información disponible sobre el comportamiento de las prótesis tras el EVAR, no consideramos que tenga ninguna aplicabilidad directa.

1.5 Diagnóstico y seguimiento de las endofugas tipo 2

Geoffrey H. White y sus colaboradores,^[42] en la primera publicación sobre endofugas con datos clínicos, ya definen la actitud diagnóstica a tomar para detectar endofugas tipo 2 tras un procedimiento endovascular. Esta actitud se basa en el uso de la tomografía computarizada con contraste, la ecografía Doppler combinada con el modo bidimensional estándar (ecografía duplex) y la angiografía. Nuevas técnicas de imagen han surgido con el desarrollo de la reparación endovascular y su popularización, pero aún así quedan retos diagnósticos por solucionar en los próximos años (por ejemplo, el crecimiento del saco aneurismático sin endofuga visible).^[80]

Angiografía

Todo procedimiento EVAR concluye con una angiografía final, destinada a evaluar la presencia de endofugas. Si bien este paso es imprescindible para mostrar endofugas relacionadas con la prótesis (tipos 1 y 3 fundamentalmente), que pueden ser corregidas de alguna forma en el mismo acto quirúrgico, la angiografía final tiene poca utilidad en el diagnóstico de endofugas tipo 2. Así, en un estudio de 2010 se detectaron 28 endofugas tipo 2 mediante ecografía Doppler antes del alta hospitalaria, de las cuales sólo dos (7,1 %) se habían identificado en la angiografía intraoperatoria.^[81] En otros estudios, la incidencia de endofuga tipo 2 en el control angiográfico final es elevadísima (58,7%), lo que sugiere que las

endofugas tipo 2 tienen una alta tasa de trombosis y resolución espontánea en el primer mes tras la implantación.^[62] En los últimos años, se ha propuesto que la tomografía computarizada realizada con equipos de haz cónico presentes en las salas radiológicas de última generación puede tener un papel importante. Realizada como test aislado o en combinación con la ecografía dúplex con ecocontraste,^[82] puede ahorrar futuras pruebas.^[62,83]

Tomografía computarizada con contraste (Figura 7)

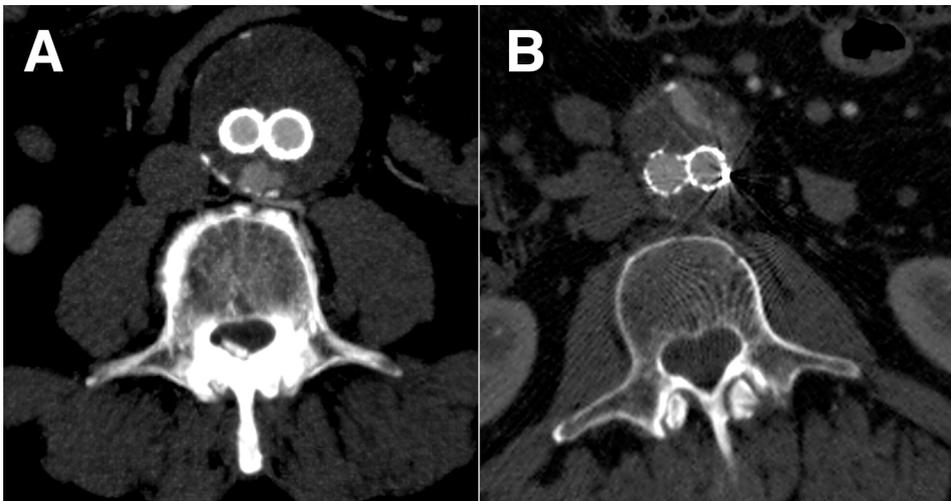


Figura 7

Tomografía computarizada con contraste que muestra endofugas tipo 2 diagnosticadas en pacientes de la muestra que compone este estudio. Se observa una endofuga tipo 2 en posición posterior respecto a la endoprótesis, alimentada por una arteria lumbar izquierda (A) y una endofuga tipo 2 en posición anterior, alimentada por una arteria mesentérica inferior permeable (B)

El seguimiento de un paciente tras la colocación de una endoprótesis de aorta abdominal incluye de forma obligada la realización de tomografías computarizadas con contraste endovenoso (**Figura 8**).^[37] Actualmente, esta prueba se considera el *gold standard* para el diagnóstico de las endofugas tipo 2 y su caracterización; se recomienda para ello un ajuste del equipo tomográfico a un kilovoltaje de 120 kV, a 200 miliamperios/segundo, con colimación de 64/0,6 e inyectando un volumen total de contraste yodado de 120 ml, a un flujo de 4,5 ml/s.^[84] En cualquier caso, la evaluación diagnóstica debe ser realizada por radiólogos y equipos con experiencia amplia y formación específica en Cirugía Vascul y EVAR, pues de lo contrario pueden no encontrarse muchos hallazgos de importancia.^[85]

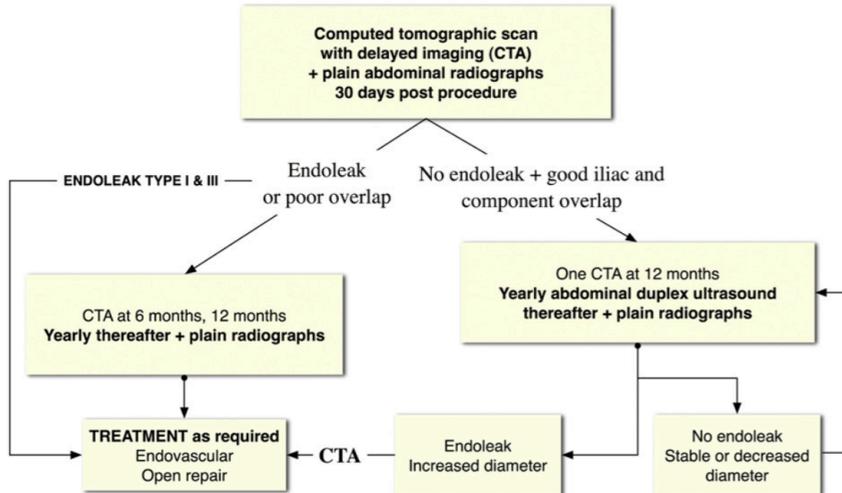


Figura 8

Protocolo de seguimiento post-EVAR recomendado en las guías de práctica clínica de 2011 de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul. Tomado de Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;41 Suppl 1:S1-S58.

Las endofugas tipo 2 no se visualizan mejor en la fase arterial de la tomografía contrastada, sino unos segundos después. Un estudio alemán publicado en 2013 estableció que el punto óptimo de visualización de las endofugas tipo 2 se encontraba entre 12 y 22 segundos tras la infusión del bolo de contraste.^[86] Por ello, los estudios realizados en fases más tempranas o más tardías podrían tener peor sensibilidad para la detección de estas endofugas. En el momento actual la mayoría de los estudios recomiendan realizar la tomografía en tres fases (sin contraste, contrastada “arterial” y contrastada tardía), situando esta última 70 segundos tras la inyección del bolo de contraste endovenoso.^[87,88] No obstante, algunos estudios han sugerido que las endofugas detectadas en estas fases más tardías son tendentes a la trombosis espontánea, y serían por tanto las más benignas, cuestionando la utilidad de la obtención de imágenes en fases tardías.^[89] Además, respecto a la importancia de las fases tardías en la volumetría y caracterización anatómica de las endofugas tipo 2, un estudio de René Müller-Wille y colaboradores publicado en 2015^[88] mostró un cambio mínimo en la volumetría del nidus de la endofuga entre la fase arterial y la retardada (media 6,4 mL en la primera y 6,5 mL en la segunda).

Una de las grandes virtudes de la tomografía computarizada es que permite, una vez realizada, la reconstrucción tridimensional de las imágenes obtenidas. Esto permite una mejor caracterización anatómica de la endofuga y una medición precisa, entre otros, del volumen del saco, el volumen del *nidus* (cavidad de la endofuga) y la ubicación y diámetro de los vasos que están en comunicación con ella (**Figura 9**). Así, se ha

sugerido que la volumetría del saco aneurismático podría ser una herramienta útil frente a la medición aislada de los diámetros máximos en cortes axiales o *centerline*, llegando incluso a evitar el uso de contraste intravenoso.^[90]

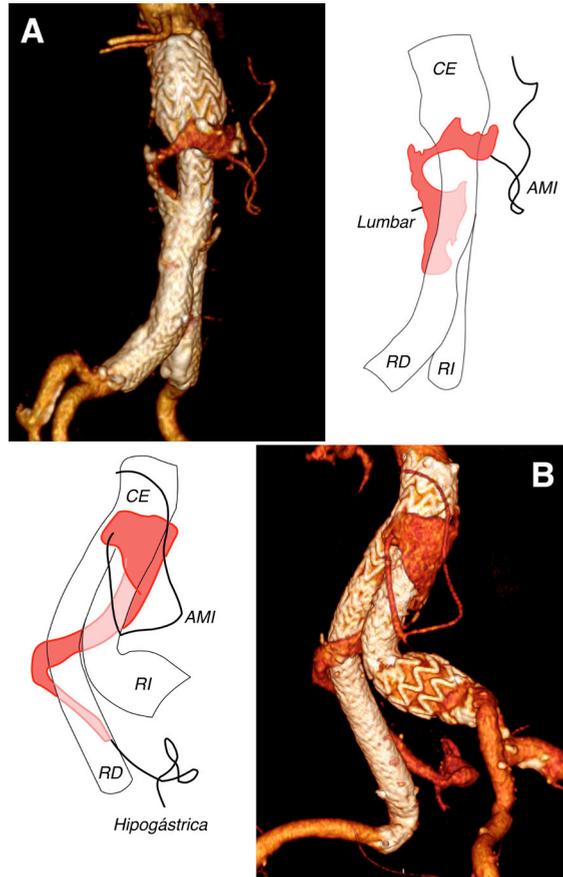


Figura 9

Reconstrucción tridimensional de endofugas tipo 2 complejas a partir de imágenes de tomografía computarizada con contraste, pertenecientes a pacientes de este estudio. Se observan nidus de endofuga de forma espiral, que abarcan el contorno de la prótesis por el lado derecho (A) o directamente la circundan (B). Pueden apreciarse además los vasos que están en comunicación con cada cavidad.

Existen autores que indican que si el **primer control post-EVAR** por tomografía contrastada no muestra alteraciones (buen sellado y ausencia de endofugas) puede no ser necesario realizar un segundo control hasta 3^[91-93] o 5 años después.^[94] Este corpus de evidencia es probable que haga cambiar las recomendaciones de seguimiento en las próximas guías clínicas (**Figura 10**), ya que las actuales siguen estableciendo que el control por tomografía computarizada se repita al año de implantada la endoprótesis (**Figura 8**).^[37]

La aparición de nuevos tratamientos endovasculares con sellado del saco aneurismático mediante bolsas llenas de polímero (EVAS) (Nellix, Endologix Inc., Irvine, CA, USA) cambia también el protocolo habitual de seguimiento por imagen para identificación de endofugas, sean tipo 2 o de otra índole. En concreto, las endofugas tipo 2 prácticamente desaparecen en el seguimiento tras esta técnica, por lo que quizá se deba reducir la vigilancia a los tipos 1 y 3.^[95] El polímero (polietilenglicol) contiene una pequeña cantidad de contraste radiológico, y su propia densidad y proceso de curación hace que en los primeros tres meses tras la implantación pueda ser difícil discernir entre una fuga de contraste y una bolsa de polímero en proceso de fraguado. Por ello, se recomienda realizar un seguimiento ecográfico estrecho en los primeros meses tras el EVAS en vez de una tomografía contrastada.^[96]

Ecografía Doppler (dúplex)

La ecografía es una prueba de bajo coste y elevada sensibilidad con un papel creciente en el seguimiento de los pacientes tras el

procedimiento EVAR, especialmente atractiva por la ausencia de radiaciones ionizantes. Asocia un componente dependiente del operador, pero como ya se ha expuesto este hecho es común a otras técnicas como la tomografía con contraste, que sólo puede ser valorada en detalle por ojos entrenados. Los reportes iniciales sobre detección ecográfica de endofugas tipo 2 mostraron una sensibilidad superior a la tomografía computarizada con contraste.^[29,97] A la luz de estos datos, las recomendaciones actuales sobre seguimiento post-EVAR (**Figura 8**) reservan el seguimiento por tomografía computarizada para casos dudosos en la ecografía o pacientes con endofuga diagnosticada e identificada.^[37,98] La ecografía puede ser muy útil para evaluar los patrones de flujo de las endofugas tipo 2, que en algunos estudios han permitido identificar subpoblaciones en las que la tasa de crecimiento del saco es significativamente superior al resto (llegando al 53% para los patrones de entrada-salida).^[99] Además, el diagnóstico ecográfico cobra especial interés cuando ya se ha realizado un tratamiento de embolización de una endofuga y el material radioluciente presente en el interior del saco estorba y reduce la sensibilidad evaluadora de la tomografía.^[100] Sin embargo, esta técnica tiene también alguna limitación digna de tener en consideración: en un estudio publicado en 2002, sólo se pudo visualizar el vaso aferente a la endofuga en el 17 % de los casos (utilizando la ecografía dúplex estándar).^[29]

En los últimos tiempos, se dispone de materiales que, previa inyección en el torrente sanguíneo, resaltan durante un tiempo el plasma circulante en el interior de los vasos aumentando su ecogenicidad, por lo que en combinación con las técnicas

ecográficas clásicas se dispone de una prueba de sensibilidad aumentada y nuevas capacidades diagnósticas especialmente útil para detectar flujos lentos y atípicos como las endofugas tipo 2. Actualmente se suele utilizar un medio de contraste de segunda generación (SonoVue[®], Bracco, Milan, Italia) compuesto por un polvo estéril liofilizado cubierto de hexafluoruro de azufre en fase gaseosa, que una vez reconstituído con una ampolla de solución salina puede inyectarse a través de un acceso venoso periférico y permite resaltar la ecogenicidad de la sangre durante varios minutos. La **ecografía dúplex con ecocontraste (CEUS)** ofrece información ampliada sobre la hemodinámica de la endofuga^[101] y puede ser especialmente útil si hay crecimiento del saco y no se objetiva una endofuga en la tomografía computarizada con contraste. Algunas series muestran una sensibilidad del CEUS en torno al 90 % %, frente al 96 % de la tomografía contrastada y el 100 % de la resonancia magnética, pero añadiendo el beneficio de los datos hemodinámicos.^[98,102] En otros trabajos, sin embargo, la sensibilidad del CEUS se iguala a la de la tomografía contrastada en la detección de endofugas.^[103,104] Combinar el CEUS con la ecografía denominada 3D, que utiliza sensores magnéticos de posición de la sonda para renderizar imágenes de muy alta calidad, puede tener aún más sensibilidad que todas las técnicas anteriores, como algunos autores han descrito.^[105] Por todo ello, en el momento actual la ecografía dúplex estándar (no contrastada) se reserva para el seguimiento de los diámetros del aneurisma tras EVAR y es la ecografía con contraste (CEUS) la que disputa el papel diagnóstico que juega el *gold standard* tomográfico en el seguimiento del EVAR.^[106] Por ello cada vez más voces de

peso abogan por realizar menos tomografías y más ecografías,^[107,108] aunque esta evidencia aún no ha originado un cambio en las recomendaciones de las guías clínicas vigentes.

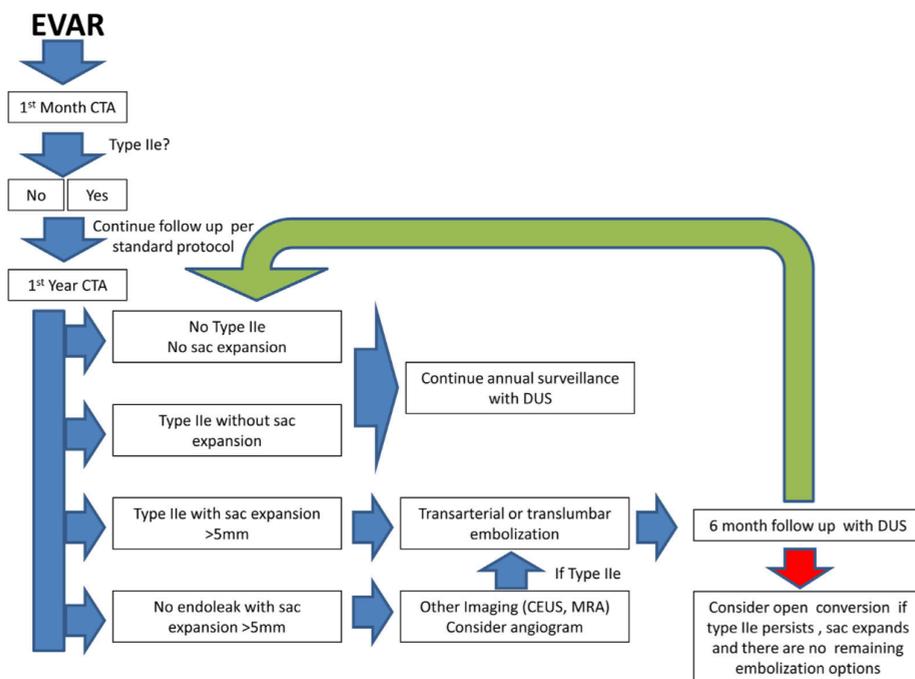


Figura 10

Protocolo de seguimiento de pacientes con endofuga tipo 2 propuesto por Eftymios D. Avgerinos y colaboradores a la luz de la evidencia más reciente. Tomado de Avgerinos ED, Chaer RA, Makaroun MS. Type II endoleaks. J Vasc Surg 2014;60(5):1386–91.

Resonancia magnética

Varios estudios soportan el uso de la resonancia magnética nuclear para el diagnóstico de endofugas tipo 2, con o sin contrastes intravenosos específicos.^[109] Un trabajo holandés publicado en 2015 consiguió elevar la tasa de diagnóstico de

endofugas tipo 2 del 28 % al 83 % en un grupo de 29 sujetos con crecimiento del saco aneurismático tras EVAR, utilizando esta técnica. Además, se pudieron identificar los vasos aferentes al saco en un 96 % de los casos.^[110] Pese a que la sensibilidad de la resonancia magnética parece ser superior a cualquier otra prueba en la detección de endofugas tipo 2, esta técnica tiene serios problemas de disponibilidad (al menos en nuestro medio), lo que de momento no permite un uso acorde a sus capacidades. Además, el componente metálico de las endoprótesis hace que no todas sean compatibles con la resonancia magnética; no todos los pacientes pueden someterse a ella, ni el contexto del sistema sanitario en algunos países permite un uso continuado y protocolizado de esta técnica.^[111]

Otras técnicas

Se ha descrito la utilización de la tomografía de emisión de positrones (PET), empleando como contraste la albúmina marcada con tecnecio 99 metaestable, para el seguimiento de endofugas tipo 2 ya tratadas. En estos casos, los controles postembolización pueden no permitir una adecuada visualización con otra técnica, al encontrarse el saco aneurismático ocupado por material radioluciente como coils u Onyx.^[112] Sin embargo, cuando se emplea para el seguimiento estándar tras el EVAR, la sensibilidad de esta técnica es inferior a la de la tomografía contrastada en tres fases.^[113]

La heterogeneidad en el manejo de las endofugas tipo 2 y la ausencia de factores predictores fiables de persistencia y crecimiento del saco a largo plazo ha motivado que se

desarrollen sistemas para medir la presión en el interior del saco aneurismático tras el EVAR, mediante sensores de lectura inalámbrica. Uno de ellos es el denominado EndoSure (CardioMEMs Inc., Atlanta, GA, USA), cuyo sistema de liberación puede servir además como ruta de acceso para tratar una endofuga detectada en el control final postprocedimiento.^[114] Hace algunos años el empleo de estos sensores fue objeto de un interesante debate,^[115,116] pero el corpus de evidencia generado a su alrededor no ha conducido a ninguna recomendación de uso al respecto.^[37]

Finalmente, cabe pensar que alguna sustancia detectable en una analítica pueda comportarse como un biomarcador de la presencia, persistencia o peligrosidad de una endofuga tipo 2. Un flujo de sangre mantenido en el interior de un saco aneurismático trombosado puede hacer aparecer en el plasma concentraciones detectables de productos de la degradación del trombo. Así, un estudio publicado en 2012 correlacionó los niveles sanguíneos de metaloproteinasa 9 con la presencia de endofugas tipo 2, mostrando un buen perfil de sensibilidad y especificidad.^[117] No obstante, el estudio no tuvo en cuenta los niveles preoperatorios de este marcador y se ha discutido su validez.^[118]

1.6 Manejo de las endofugas tipo 2

Las endofugas que ponen en contacto directo el flujo arterial aórtico con el saco aneurismático, como lo son los tipos 1 y 3, deben ser reparadas sin ninguna duda y con cierta presteza. Así se recomienda en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul ar más recientes (2011).^[37] En este mismo documento, se detalla que debido a la alta tasa de resolución espontánea de las endofugas tipo 2 en los primeros 6 meses tras el procedimiento EVAR, y debido también a un aura de benignidad cada vez más extendida en la comunidad científica, sólo deben tratarse aquellas en las que se advierta crecimiento del saco aneurismático. El crecimiento que sienta la **indicación de tratar** es aquel que suponga un incremento en 10 mm o más respecto al diámetro máximo preoperatorio.^[37]

En los primeros trabajos publicados, en los años 90,^[35,42] se realizaba un tratamiento directo y agresivo de todas aquellas endofugas que persistiesen a los seis meses del EVAR. En estos primeros momentos, el tratamiento consistía en acceder a la cavidad o nidus de la endofuga y depositar en su interior una cantidad variable de coils de distintos tamaños, lo que resultaba exitoso en un amplio porcentaje de casos pero requería hasta 3 intentos para conseguir la trombosis completa de la endofuga. En otras series, se trataba de forma invasiva a todos los pacientes con endofuga tipo 2 persistente más allá de la frontera de los 6 meses,^[119,120] sobre todo tras conocerse el peor perfil de riesgo en términos generales revelado por los resultados del estudio EUROSTAR.^[57] Sin embargo, en series

más tardías^[43] se identifica una tasa de resolución espontánea de las endofugas tipo 2 a los seis meses que oscila entre un 36^[29,60] y un 60 %, ^[43,121] lo que lleva a considerar el tratamiento sólo en caso de crecimiento significativo del saco o de endofugas persistentes en aneurismas muy grandes.^[70] A día de hoy, la necesidad de tratamiento de las endofugas tipo 2 continúa siendo objeto de controversia.^[122-126] y muchos autores abogan por un tratamiento conservador, basado en el seguimiento estrecho.^[127] Otros en cambio, reconociendo los pobres resultados del tratamiento de las endofugas tipo 2, su repercusión en los costes del EVAR y sus potenciales complicaciones, abogan por no restar importancia a la endofuga tipo 2 como problema de salud y declaran que el manejo óptimo aún está por llegar.^[128] En un estudio con un trabajo muestral grande publicado en 2015, no se encontraron diferencias en los pacientes con endofuga tipo 2 tratada y sin tratar con respecto a mortalidad global y relacionada con el aneurisma,^[74] por lo que se sugiere que en un futuro habrá que buscar otras indicaciones para el tratamiento de las endofugas no basadas exclusivamente en el crecimiento del saco aneurismático.

En cualquier caso, el tratamiento de las endofugas tipo 2 ofrece **resultados** dispares, necesitando con frecuencia varios procedimientos.^[72,129] Si bien algunos grupos ha reportado tasas aceptables de éxito,^[73,130] la mayor serie disponible hasta el momento -publicada por Timur C. Sarac de la Cleveland Clinic en 2012-^[131] mostró que se realizaron un promedio de 1,6 procedimientos de embolización por paciente en un total de 140 enfermos, de los que el 20 % necesitaron dos o más intentos. A cinco años tras la embolización, la supervivencia libre de

crecimiento del saco aneurismático sólo fue del 44 % (IC 95 % 30-50%) por lo que se sigue poniendo de manifiesto la necesidad de una vigilancia estrecha, se trate la endofuga o no. En otro estudio sobre 42 pacientes tratados por endofuga tipo 2 persistente, el tratamiento no supuso un cambio en la tasa de expansión del saco aneurismático, y un 72 % de los pacientes continuaba presentando una endofuga tipo 2 persistente o recurrente al finalizar el seguimiento.^[72] Además, una revisión sistemática realizada por D. A. Sidloff y colaboradores en 2013, y que incluyó estudios por una cifra total de 21744 pacientes, reportó endofugas tipo 2 tratadas en 393 casos (18,1 % del total de endofugas tipo 2), de las que un 28,5 % no tuvieron éxito. La embolización por vía translumbar mostró mejores resultados que la transarterial (81,0 % vs 62,5 %, $p=0,024$). En resumen, existe una indicación bien definida de tratamiento de una endofuga tipo 2 en el momento actual pero los resultados obtenidos con las distintas técnicas, que abordaremos a continuación, distan mucho de suponer una resolución única y definitiva del problema.

Al respecto de la necesidad de tratar o no las endofugas tipo 2, citamos un estudio curioso en el que se sugiere que incluso en presencia de endofugas tipo 1a (de presurización directa, por tanto) el procedimiento EVAR es beneficioso en poblaciones de alto riesgo no candidatas a cirugía abierta. Es decir, colocar la endoprótesis aún con un fallo “técnico” como es la endofuga tipo 1a ofrece beneficios a la supervivencia de los pacientes.^[132] La endofuga tipo 2 presuriza el saco de una manera completamente diferente y mucho más leve, pero tiene interés plantearse su importancia real en la evolución, sobre todo en

casos donde la indicación de tratamiento ofrezca dudas y teniendo en cuenta que algunas voces, como las que acabamos de citar, demuestran beneficio en el tratamiento EVAR incluso en presencia de endofugas del tipo que sean.

La recomendación de tratamiento en guía clínica más reciente data de 2011.^[37] Desde entonces, las **revisiones sistemáticas** que se han publicado continúan recomendando reservar los intentos de tratamiento para aquellas endofugas tipo 2 con crecimiento del saco aneurismático superior a 10 mm sobre el diámetro preoperatorio, pero añaden que siempre que esto ocurra deben agotarse las posibilidades diagnósticas para excluir una endofuga tipo 2 complicada con una tipo 1 o 3.^[126] Además, tras el tratamiento debe prolongarse el protocolo de seguimiento de alta intensidad dada la elevada tasa de fracaso terapéutico (recurrencia de la endofuga), que llega al 80 %.

Tipos de acceso para el tratamiento

No existe consenso sobre la modalidad de acceso óptima a una cavidad de endofuga tipo 2 para intentar trombosarla.^[77,133] Enumeramos a continuación las opciones descritas en la literatura con sus resultados y características:

- Embolización por vía **transarterial**, cateterizando de forma selectiva el vaso nutricional de la endofuga y/o el propio nidus. El acceso suele realizarse de forma bi o triaxial, posicionando un microcatéter a través de ramas del eje hipogástrica - glútea superior (de preferencia si la endofuga está alimentada por arterias lumbares),^[129] o bien a través del eje mesentérica

superior - cólica media (**Figura 11**) (si está alimentada por su homónima inferior, como describió Guido van Schie en 1997).^[134] El acceso con varios catéteres coaxiales permite sustituir el más interno en caso de que su luz resulte ocluida por el uso de materiales embolizantes espesos o adhesivos.^[135] En general, se han publicado mejores resultados para la embolización de la arteria mesentérica inferior que para el tratamiento de endofugas alimentadas por arterias lumbares, quizá porque muchas de estas últimas son endofugas complejas o retiformes (alimentadas por varios vasos) y un tratamiento exhaustivo precisa la embolización de todos y cada uno de ellos. La complicación fundamental de esta técnica es el vasoespasmó, prevenible en cierta medida mediante la infusión de vasodilatadores por el catéter, al tratarse de arterias de muy pequeño diámetro.



Figura 11

Acceso al nidus de una endofuga tipo 2 originada por arteria mesentérica inferior, utilizando el eje de la arteria mesentérica superior, la arteria cólica media y la arcada de Rioloano. Imagen de uno de los pacientes que conforman la muestra de este estudio.

- Embolización por punción **translumbar**, generalmente guiada por tomografía computarizada de haz cónico y con el paciente en decúbito prono (**Figura 12**). Para este abordaje se utiliza el mismo acceso empleado en 1929 por Reynaldo dos Santos al realizar la primera aortografía, técnica perfeccionada por Seldinger a principios de los años 50 y que ha llegado a nuestros días sin apenas modificaciones. Algunos equipos utilizan un sistema de doble aguja en paralelo para esta técnica.^[136] Como variante, puede realizarse un acceso transabdominal guiado por ecografía^[137,138] o por tomografía computarizada,^[139] o incluso un acceso a través del pedículo y el

cuerpo vertebral en casos muy seleccionados.^[140] La evidencia más reciente sugiere que puede tener tasas de éxito superiores a la embolización por vía transarterial.^[126] La punción translumbar asocia tasas de complicación superiores a la embolización transarterial. Puede producirse una punción accidental de la prótesis, provocando una endofuga tipo 3b, y también existe el riesgo de provocar un hematoma retroperitoneal al retirar la aguja, sobre todo en paredes de aneurisma poco elásticas por la presencia de calcificaciones.^[141]

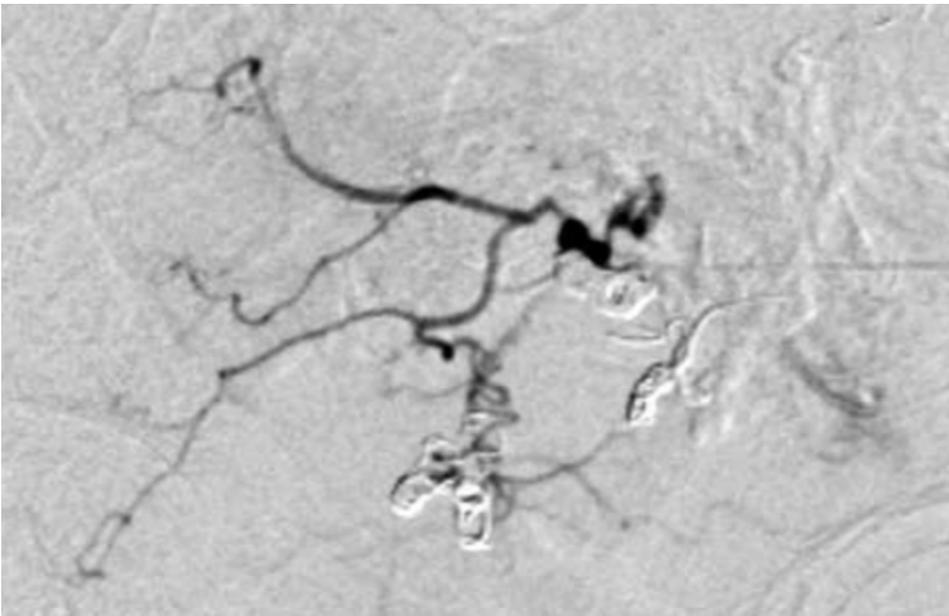


Figura 12

Acceso al nidus de una endofuga tipo 2 mediante punción translumbar (puede observarse la aguja de punción en la parte derecha de la imagen). Se identifica una lumbar izquierda aferente al saco, que se había intentado embolizar en otro intento anterior mediante coils colocados por vía transarterial (eje hipogástrica - glútea superior). Tomado de J Endovasc Ther 2013;20(1):34–8.

- Acceso venoso femoral o yugular y punción del saco aneurismático a través de la **vena cava inferior**, identificando la localización de la endofuga y su buena relación anatómica con la cava mediante equipos de tomografía computarizada de haz cónico. Esta técnica requiere una buena aposición del saco aneurismático contra la vena cava y, al tratarse de un acceso a favor de la presión venosa contra un segmento arterial trombosado, no plantea problemas de fistulización. Suele realizarse mediante la colocación de un introductor largo de grueso calibre en la zona (10F) y el empleo de un sistema de shunt portosistémico (TIPS)(**Figura 13**).^[142] Esta técnica ha reportado tasas de éxito similares a la punción translumbar.^[143,144]

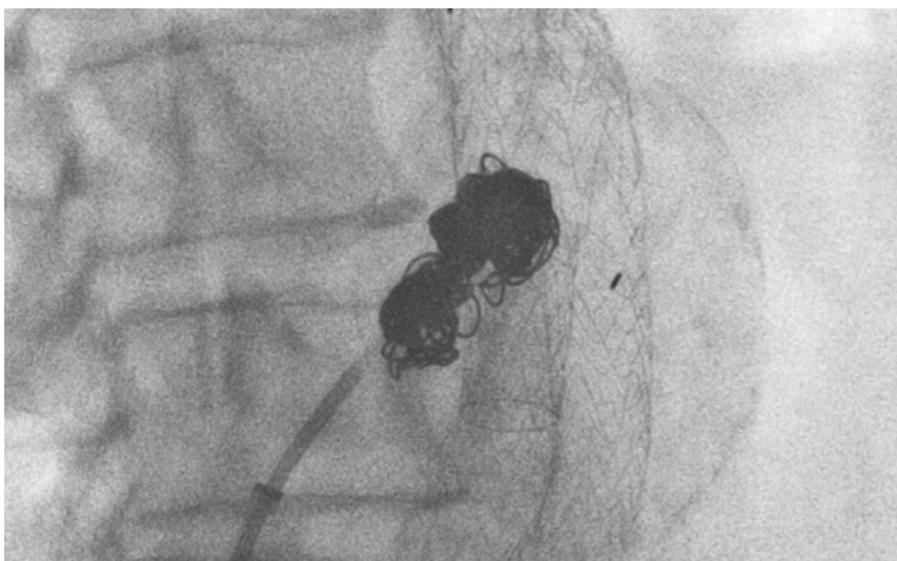


Figura 13

Acceso al nidus de una endofuga tipo 2 mediante punción a través de la cava con un sistema de shunt portosistémico (TIPS), con posterior deposición de coils. Tomado de J Vasc Surg 2015;61(5):1129–36.

- **Reacceso al saco** (“roadside technique” o “transealing”) a través del sellado distal, colocando un catéter apoyado en la zona en la que la aposición de la arteria ilíaca y la rama de la endoprótesis es menor. Una vez cateterizado el saco, puede procederse a su embolización con coils, trombina, material procoagulante morcelado u otros materiales.^[76,145] Para esta técnica, que parece ser factible en una mayoría de casos, se han utilizado catéteres de doble luz que permiten la inserción de una guía super-rígida para dar soporte y, simultáneamente, de una guía de trabajo para negociar el acceso.^[146] Es el caso de catéter Piton GC, diseñado para acceder de forma atraumática a los troncos supraaórticos (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA).

- Acceso **a través de la prótesis** con dispositivo de punción, embolización y colocación de un extensor o rama para contener la endofuga tipo 3b que se origina irremediamente.

- Tratamientos sin beneficio de la técnica endovascular, que implican el acceso a la cavidad abdominal. Entre ellos encontramos la **conversión** completa a cirugía abierta con explante de la prótesis y la ligadura de arterias lumbares (extraaórtica o intraaórtica, previa sacotomía manteniendo la endoprótesis en su lugar^[147]). Estas técnicas pueden realizarse mediante laparotomía abierta convencional o mediante un abordaje laparoscópico.^[148] En mayor o menor medida, todas ellas suponen asumir el fracaso de la técnica endovascular, con frecuencia en un perfil de pacientes con un riesgo muy superior al indicado para procedimientos de cirugía abierta de primera mano (edad y comorbilidades que hayan ido apareciendo desde

que se indicó el EVAR hasta el momento del tratamiento secundario). En la actualidad, se recomienda su empleo exclusivamente tras un fracaso de varios intentos de tratamiento endovascular, con crecimiento del saco aneurismático superior a 10 mm.

Materiales de embolización

Se ha empleado una amplia variedad de materiales para realizar la oclusión de los vasos aferentes al saco e inducir la trombosis del propio nidus de la endofuga. En muchos casos, se combinan varios de estos métodos en un mismo tratamiento, asociando por ejemplo el depósito de coils con sustancias adhesivas.^[149] Pueden enumerarse brevemente los siguientes:

- Coils de distintas medidas y con diferentes características de fibra, de liberación convencional o reposicionables/largables
- Líquidos adhesivos (n-butil-2-cianoacrilato (NBCA)-lipiodol). En las series de mayor tamaño, es el material más utilizado.^[131]
- Trombina recombinante humana, que en España se encuentra formando parte de un hemostático bicomponente denominado TissuCol (Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA)
- Partículas embólicas no adhesivas (copolímeros de alcohol con etileno de vinilo) como Onyx (ev3 Endovascular Inc., Plymouth, MN, USA)^[130] Su uso es frecuente, pero la evidencia que lo soporta se basa en series de casos reducidas, por lo que algunos autores aconsejan su empleo sólo asociado a otro agente embólico como los coils.^[150]

- Material procoagulante morcelado, como por ejemplo trozos de hemostático a base de celulosa tipo Surgicel (Ethicon Inc., Cincinnati, OH, USA)

Manejo preventivo

Como veremos en el siguiente apartado, la permeabilidad de ciertas ramas colaterales de la aorta infrarrenal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de endofugas tipo 2 tras un procedimiento EVAR. Según la evidencia actual, existen dudas al respecto del beneficio que puede ofrecer la **embolización preoperatoria** (o pre-despliegue de la endoprótesis) de dichas ramas colaterales.^[111,149,151-153] Algunos trabajos han reportado reducciones significativas en la tasa de endofugas tipo 2 y crecimiento de saco embolizando selectivamente la arteria mesentérica inferior en un grupo de pacientes.^[154-156] Por contra, un estudio de Terhi Nevala publicado en 2010 mostró la eficacia de embolizar la arteria mesentérica inferior antes del EVAR en términos de reducción significativa de la incidencia de endofugas tipo 2, pero la tasa de crecimiento del saco aneurismático fue similar a la del grupo control.^[157] Otro estudio de 2014 mostró una efectividad del 100% en la prevención de endofugas tipo 2 embolizando arterias lumbares, pélvicas, renales accesorias y glúteas mediante dispositivos de tipo Amplatzer.^[155] Ninguno de estos estudios hace referencia al incremento sustancial en los costes globales y el tiempo quirúrgico que se deriva de esta embolización preventiva, ni a qué grado de justificación puede tener esta técnica dada la incidencia y comportamiento que se ha descrito para las endofugas tipo 2.^[153]

Una excepción a este principio es la embolización preoperatoria de la arteria iliaca interna en caso de precisar alargar la cobertura EVAR hasta la iliaca externa homolateral.^[158] En el caso de condonar ambas arterias hipogástricas, existe un riesgo no despreciable de claudicación glútea, disfunción eréctil e incluso necrosis del colon sigmoide,^[159] aunque las ramas ilíacas en configuración acampanada,^[160] la técnica sandwich^[161] y las prótesis ramificadas o *branch* ilíacos^[162] permiten preservar el flujo hipogástrico cada vez con más frecuencia.

Una alternativa menos demandante técnicamente que la embolización selectiva es inducir la **trombosis del saco aneurismático** una vez se ha desplegado la prótesis. Varios grupos han descrito la colocación de un catéter en el saco , que se mantiene en posición durante toda la intervención, utilizándolo como ruta de acceso para una posterior inyección de coils,^[76,163-165] trombina^[166,167] u otros materiales, como una esponja de gelatina en el saco a través de un introductor de grueso calibre.^[133] Indudablemente, este tipo de procedimientos incrementan el coste global del procedimiento EVAR, si bien podrían tener un papel beneficioso en caso de ahorrar seguimientos posteriores o reintervenciones relacionadas con endofugas.^[149,168] Tampoco existe evidencia clara al respecto de qué características anatómicas exactas de los vasos aferentes (diámetro, número...) pueden sentar la indicación para realizarlos, por lo que su uso actual es muy operador-dependiente. Así, el equipo del hospital San Bartolo en Vicenza (Italia) consiguió que la tasa de endofugas tipo 2 en el control final del EVAR se redujese del 30% al 5% empleando esta técnica, si bien no se encontraron diferencias en el

comportamiento de los diámetros del saco a largo plazo.^[168] Otro estudio^[166] reportó diferencias entre ambos brazos de tratamiento del 15,2 % al 2,2 % sobre la ocurrencia de endofugas tipo 2 a lo largo del seguimiento, situando la hazard ratio a favor de de la trombización del saco en 0,13 (IC 95 % 0,05-0,36, $p < 0,0001$). Otro estudio más reciente con 83 pacientes redujo la tasa de endofugas tipo 2 en el primer control de imagen tras EVAR del 23 al 10 %, pero a 18 meses la tasa de regresión del saco y la tasa de endofugas persistentes no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.^[163] La evidencia más reciente confirma que esta técnica es segura y completamente efectiva en la prevención de endofugas tipo 2 en pacientes con factores de riesgo preoperatorios para su desarrollo,^[165] aunque sería ideal disponer de un estudio prospectivo y randomizado para valorar su éxito verdadero y su coste-efectividad.

1.7 Factores predictores de la aparición de endofugas tipo 2

Factores de riesgo para la aparición de una endofuga

Existen una serie de características intrínsecas tanto del paciente como de la anatomía del aneurisma que se comportan como predictores de la aparición de una endofuga tipo 2 con posterioridad al EVAR. (Tabla 6) Una de las más citadas en la literatura es la edad avanzada.^[49,169-171] El sexo también se ha asociado a una mayor incidencia de endofugas tipo 2, pero con resultados contradictorios: unos autores atribuyen mayor riesgo a los varones^[172] y otros a las mujeres.^[49] En probable correlación con la edad, que es el factor de riesgo no anatómico más citado, un riesgo quirúrgico elevado según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiistas (ASA) aumenta también la probabilidad de que aparezca una endofuga tipo 2.^[172]

Sin embargo, son los factores anatómicos los que muestran una mayor asociación con el desarrollo de endofugas tipo 2 postcirugía. La escasez de trombo mural se ha señalado como factor de riesgo en varios estudios;^[61,152,171,173] este hecho es completamente esperable, ya que entre la prótesis y la luz recubierta de trombo queda más espacio cuando menos trombo exista, con lo que el volumen a coagular una vez excluido el aneurisma es mucho mayor, favoreciendo así el desarrollo de *nidus* de endofugas. En relación con este hecho, los aneurismas

de mayor diámetro y volumen se han asociado a una mayor tasa de endofugas tipo 2 tras EVAR,^[49,163] cosa lógica ya que a mayor tamaño del aneurisma menor es su carga (relativa) de trombo. Por otra parte, un trabajo de Ali F. AbuRahma^[173] correlacionó el número total de ramas aórticas permeables (colaterales) con la aparición de endofugas tipo 2, resultado que también se ha observado en otros estudios.^[174] Recientemente, una revisión de 322 angiotomografías computarizadas mostró que el número de ramas aórticas permeables identificadas en el control de imagen preoperatorio y el área aórtica con contraste a la altura del ostium de la arteria mesentérica inferior (medida indirecta de la carga de trombo) se comportan como predictores independientes de la aparición de endofugas tipo 2,^[175] lo que corrobora todo lo enunciado anteriormente. En este estudio, por desgracia, no se analizó el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo ni los factores que se le pudieran asociar.

Tabla 6
Factores de riesgo para el desarrollo y persistencia de una endofuga tipo 2, así como para la aparición de eventos adversos asociados a ella (reintervención y/o crecimiento del saco aneurismático) que se han descrito en la literatura

Estudio	Aparición	Persistencia	Reintervención	Crecimiento del saco
Arko et al. 2001	-	Permeabilidad de ramas aórticas	-	-
Van Marrewijk et al. 2002	Edad	-	-	-
Timaran et al. 2004	-	-	-	Diámetro nidus > 15 mm
Lange et al. 2005	Edad	-	-	-
Boult et al. 2006	Sexo masculino Elevado riesgo ASA	-	-	-
Beeman et al. 2010	-	-	-	Patrón de flujo to-and-fro
Abularrage et al. 2010	Baja carga de trombo	Edad Permeabilidad de ramas aórticas Baja carga de trombo	-	Edad
Fujita et al. 2010	Baja carga de trombo	-	-	-
AbuRahma et al. 2011	Permeabilidad de ramas aórticas Baja carga de trombo	-	-	-
Broutzos et al. 2011	-	Número de colaterales Carga de trombo	-	-
Wisniewski et al. 2011	Permeabilidad de ramas aórticas	-	-	-
Marchiori et al. 2011	-	Permeabilidad de ramas aórticas	-	-
Keedy et al. 2011	-	-	Diámetro del nidus Calibre del vaso aferente	-
Nakai et al. 2012	-	Patrón circunferencial	-	-
Piazza et al. 2013	Volumen del saco > 125 cm3	-	-	-

El Batti et al. 2013	Edad Sexo femenino Volumen del saco	-	-	-
Sadek et al. 2013	Baja carga de trombo	-	-	Baja carga de trombo
Güntner et al. 2014	Baja carga de trombo Permeabilidad de ramas aórticas	-	-	-
Demehri et al. 2014	-	-	-	Volumen del nidus
Dudeck et al. 2014	-	-	Volumen del nidus > 2,4 mL Diámetro del nidus > 19 mm Nº de vasos aferentes al saco Endofugas "complejas"	-
Löwenthal et al. 2015	-	Diámetro del saco Permeabilidad de lumbares	-	-
Müller-Wille et al. 2015	-	-	-	Volumen del nidus Endofuga compleja (AMI + lumbares) Ø vaso aferente más grande
Álvarez Marcos et al. 2015	-	Sexo femenino Nº colaterales aferentes al saco	-	Edad
Mursalin et al. 2016	-	Tiempo aparición en angiografía Atenuación relativa en primer TC	-	-

Factores predictores de persistencia en el tiempo

Como ya hemos comentado al detallar la historia natural de las endofugas tipo 2, tienen condición de benignidad demostrada en caso de ser transitorias y, aunque su perfil de riesgo es claramente diferente en el caso de ser persistentes, el *outcome* que realmente interesa es si desencadenan o no crecimiento del saco aneurismático.^[176] Es, por tanto, este evento el que de verdad interesa predecir. No obstante, a lo largo de los casi 20 años en los que la comunidad científica ha realizado estudios sobre endofugas, identificar factores de riesgo asociados a su persistencia en el tiempo ha sido un objetivo prioritario y totalmente justificado al poder condicionar, como mínimo, cambios en el paradigma de seguimiento que se realiza en la actualidad. Además, resulta mucho más útil disponer de predictores clínicos o radiológicos de persistencia de la endofuga que de la aparición de la endofuga en si a lo largo del seguimiento.

Así, **Frank R. Arko** y colaboradores^[55] asociaron el hallazgo de una arteria mesentérica inferior permeable y/o más de dos arterias lumbares patentes con un riesgo incrementado de endofuga tipo 2 persistente en el tiempo, en el que puede considerarse como el primer trabajo en evidenciar posibles factores de riesgo asociados a este fenómeno. Otros trabajos más recientes, por el contrario, dieron mayor importancia a la permeabilidad de las arterias lumbares frente a la mesentérica inferior para el desarrollo de una endofuga tipo 2 persistente.^[177]

Un modelo de riesgos proporcionales de Cox que publicaron **Cristopher J. Abularrage** y sus colaboradores en 2010^[171] identificó varios predictores independientes de endofuga tipo 2 persistente, entre los que se incluían la permeabilidad preoperatoria de la arteria mesentérica inferior (HR 4,00, IC 95% 1,62-9,90, $p=0,003$), un número creciente de arterias lumbares permeables (HR 1,24, IC 95 % 1,10-1,41, $p=0,0006$), la edad (HR 1,04, IC 95 % 1,01-1,06, $p=0,005$) y un mayor diámetro de la luz intraaórtica libre de trombo (HR 1,03, IC 95 % 1,02-1,05, $p=0,001$). Como se puede observar, son todos ellos factores de riesgo comunes a la aparición misma de la endofuga tipo 2. En esta serie de 595 EVAR la incidencia de endofuga tipo 2 en el primer control postoperatorio se situó en el 20,3 % ($n=121$), y la persistencia a seis meses fue del 61,1 % de esas endofugas ($n=47$), detectándose en el transcurso del seguimiento otras 89 endofugas tipo 2 con persistencia superior a 6 meses. Debe destacarse que el grupo control lo constituyeron todos los pacientes ($n=459$) sometidos a EVAR, hubieran presentado una endofuga transitoria o no, por lo que en buena ley los factores de riesgo que se observan se refieren a endofugas persistentes en población EVAR, no a los factores que pueden hacer discriminar si una endofuga detectada al comienzo del seguimiento va a ser persistente en el tiempo o no, como en el estudio que motiva esta Tesis Doctoral. El único factor asociado al crecimiento del saco superior a 5 mm fue la edad, si bien con un perfil predictivo pobre (HR 1,06, IC 95 % 1,00-1,12, $p=0,048$).

Un trabajo de **André Marchiori** y colaboradores^[158] asoció la persistencia de la endofuga tipo 2 a encontrar cuatro o más ramas lumbares permeables, con la condición de que el calibre

de alguna de ellas superase los 2 mm. Si el diámetro de dichas arterias lumbares fuese inferior a 2 mm, se asociarían con endofugas transitorias (de resolución espontánea). En esta línea se orientan también los hallazgos de **Elias Brountzos** y colaboradores,^[178] que además correlacionaron de forma independiente la carga de trombo como factor protector de la persistencia de la endofuga.

Un estudio realizado por **Motori Nakai** y su equipo sobre 52 pacientes con endofuga tipo 2 en el primer control post-EVAR mostró que aquellas con un patrón circunferencial (definido como la ocupación de más de 180° del perímetro del aneurisma) asociaban mayor tasa de persistencia en un segundo control.^[179] Pese a que en este estudio se realizaron medidas volumétricas de los nidus de las endofugas, no se encontró asociación con la persistencia de la endofuga. El concepto de *patrón circunferencial* liga con el concepto de endofuga compleja, en la que se ven envueltos varios vasos de forma reticular o con patrones de entrada y salida; pueden verse algunos ejemplos en pacientes de nuestra población en la **Figura 9**.

El estudio más reciente que citamos en este trabajo corresponde a **Rafael Mursalin** y colaboradores, y en él se determina que el tiempo que tarda en visualizarse una endofuga tipo 2 en el control angiográfico post-EVAR y su atenuación relativa en el primer control por angiotomografía computarizada son predictores con buen perfil (sensibilidad y especificidad superiores al 80 % en todos los casos) de persistencia de la endofuga.^[180] La atenuación relativa es un parámetro que hace referencia al tiempo que tarda en verse la cavidad de la

endofuga y el nivel máximo de tinción que alcanza tras la inyección del contraste endovenoso. Estos resultados habrán de confirmarse en futuros trabajos, y deben ser contextualizados con otros estudios que ya hemos revisado en los que se resalta la poca utilidad de la angiografía de control post-EVAR en la detección de endofugas tipo 2.^[81]

Factores predictores de malignidad (crecimiento del saco, reintervención y ruptura)

Un trabajo relativamente temprano (2004) del equipo del doctor **Carlos Timaran** en el Montefiore Medical Center de Nueva York relacionó el diámetro máximo del nidus o cavidad de la endofuga con el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo. En este estudio se valoraron los controles de angiotomografía computarizada postoperatorios y se midió el diámetro máximo del nidus en los diversos cortes axiales en los que fuera visible la endofuga; todos los estudios de imagen se realizaron en fase arterial. Un diámetro del nidus superior a 15 mm asoció un crecimiento significativo del saco aneurismático (HR 1,12; IC 95 % 1,04 - 1,19; p=0,001). No obstante, este estudio reconoció posibles sesgos derivados del contenido número de sujetos analizados (32 pacientes con endofuga tipo 2) y del hecho de que aquellos pacientes sin crecimiento del saco siguieron un protocolo de seguimiento por imagen menos detallado. En este estudio, además, se encontró que el número de vasos permeables alimentando la endofuga fue más cuantioso en aquellos pacientes con crecimiento del saco, pero esta diferencia no se mostró como un predictor independiente en el modelo de riesgos proporcionales de Cox (HR 1,7; IC 95 % 0,9 - 3,2; p=0,07). Otros estudios posteriores tampoco

mostraron asociación entre el número de vasos colaterales visibles o la permeabilidad de la arteria mesentérica inferior y la necesidad de intervenir la endofuga.^[181] Por contra, esta última característica (la permeabilidad pre-EVAR de la arteria mesentérica inferior) sí se mostró como un predictor de ausencia de regresión del saco aneurismático a un año tras el procedimiento en un estudio realizado por **Jared Kray** y colaboradores.^[156] El 21,8 % de los pacientes sin arteria mesentérica inferior identificable, frente al 13,2 % de aquellos que la tenían permeable, experimentaron regresión del saco (shrink) un año tras el EVAR.

Aunque la gran mayoría de estudios con intención predictiva se basan en estudios tomografía computarizada con contraste, algunos han analizado los patrones de onda de flujo de las endofugas detectadas, concluyendo que son las endofugas múltiples (varias cavidades no comunicadas entre sí, alimentadas por vasos diferentes) y flujos bidireccionales (también llamados *to-and-fro*) los que mejor predicen el crecimiento del saco a largo plazo asociado con endofugas tipo 2 persistentes. Otros patrones de onda (bifásico o monofásico) asociaron, en estos trabajos, tasas de crecimiento similares a la población sin endofugas.^[99]

Un estudio de **Alexander W. Keedy** y colaboradores^[181] encontró factores predictores de reintervención en 59 endofugas tipo 2 halladas en tomografías contrastadas en fase arterial realizadas tras EVAR. Los que mejor perfil predictivo mostraron fueron el diámetro máximo del nidus (sensibilidad 74 % y especificidad 80 %) y el calibre del vaso que alimentaba la endofuga. Este último también se asoció con crecimiento del

saco aneurismático en un estudio de **René Müller-Wille**,^[88] conjuntamente con la complejidad de la endofuga (definida en este caso como la alimentación simultánea a través de arterias lumbares y mesentérica inferior, sin especificar el patrón de flujo).

Aunque mayoritariamente la baja carga de trombo intrasaco se haya asociado con la aparición de endofugas tipo 2 a lo largo del seguimiento, sin asociarla con posibles eventos adversos como crecimiento del saco o rotura del aneurisma, un estudio de 2013 realizado sobre 136 tratamientos EVAR mostró que una carga de trombo inferior al 50 % se asocia con crecimiento significativo del saco aneurismático.^[61] No obstante, este estudio tiene algunas limitaciones dignas de tener en cuenta como el bajo tamaño muestral, el definir *crecimiento significativo* del saco como un aumento de 3 mm de diámetro respecto al preoperatorio (todos los demás estudios sobre el particular ponen el límite en 5 mm de variación, y las guías clínicas en 10 mm^[37]), el haber realizado únicamente estadística univariante y el tener un seguimiento corto (11 meses).

Finalmente, el estudio con más proximidad con el que nosotros planteamos en este trabajo fue publicado en 2014 por **Shadpour Demehri** y colaboradores en la revista *Radiology*.^[87] En él se analizó desde el punto de vista volumétrico la capacidad predictiva del nidus de la endofuga respecto al crecimiento del saco aneurismático, renderizándolo en tres dimensiones sobre una fase retardada de la tomografía con contraste (70 segundos). Los resultados de este estudio colocan a la volumetría del nidus como el mejor predictor de crecimiento del saco en el seguimiento; no obstante, no se

especifica durante cuánto tiempo se prolongó ese seguimiento ni se realizó un análisis multivariante que tuviera en cuenta la variable *tiempo* para la aparición del crecimiento del saco (modelo de riesgos proporcionales de Cox). Otro equipo (**Oliver Dudeck** y colaboradores, de la Universidad de Magdeburgo) realizó un estudio similar, pero esta vez sobre la necesidad de intervenir sobre la endofuga.^[182] Aunque este trabajo encontró asociaciones dignas de tener en consideración, se limitó al análisis univariante e incluyó una muestra de tamaño contenido (62 pacientes). En la misma línea, otro trabajo sobre la anatomía de las endofugas tipo 2 observadas en el primer control postoperatorio^[88] no fue capaz de demostrar el beneficio predictivo de la volumetría de la endofuga. Sólo las endofugas de patrón complejo, definido en este caso como la existencia de arteria mesentérica inferior y lumbares aferentes de forma simultánea al nidus, así como el diámetro del vaso aferente más grande, se asociaron al crecimiento del saco aneurismático en el seguimiento. Este estudio incluyó un análisis multivariante pero se realizó sobre una muestra pequeña (56 pacientes).

1.8 Pregunta de investigación e hipótesis de trabajo

A la luz de lo expuesto anteriormente, queda establecida la necesidad existente (“investigational gap”) -en la comunidad científica en general y en la comunidad vascular en particular- de disponer de algún método predictivo para determinar qué endofugas tipo 2 pueden ser potenciales causantes de crecimiento del saco aneurismático a largo plazo y cuales no, con la finalidad fundamental de establecer para los pacientes de menor riesgo un protocolo de seguimiento menos deletéreo, costoso y tóxico del que se emplea en el momento actual. De acuerdo a esto, se enuncia la pregunta de investigación y la hipótesis de trabajo que fundamentan este estudio:

Pregunta de investigación

¿Existe algún factor anatómico en las endofugas tipo 2 detectadas en el primer control de angio-TC post-EVAR que permita predecir su persistencia en el segundo control y un eventual crecimiento a largo plazo del saco aneurismático?

Hipótesis de trabajo

Existen variables anatómicas que definen una endofuga tipo 2 hallada en el primer control post-implantación de una endoprótesis de aorta abdominal infrarrenal (EVAR) que se comportan como factores predictores de la persistencia de la endofuga en un segundo control, y pueden estratificar el riesgo de crecimiento de saco aneurismático a largo plazo

1.9 Objetivos

Se plantea, por tanto, la realización de un estudio retrospectivo sobre una población tratada mediante técnica EVAR, con los siguientes objetivos:

Objetivo principal

Identificar características morfológicas de las endofugas tipo 2 detectadas en el primer control post-EVAR que se comporten como predictores de persistencia de la endofuga en un segundo control y de crecimiento del saco aneurismático a posteriori

Objetivos secundarios

- Cuantificar la **incidencia** de endofuga tipo 2 en el primer control postimplantación de una endoprótesis de aorta abdominal infrarrenal en una población tratada por aneurisma aortoiliaco
- Cuantificar la **tasa de persistencia** en el siguiente control de imagen (6 meses) de una endofuga tipo 2 detectada en el primer control post-EVAR

- Cuantificar la tasa de **crecimiento significativo** (> 5 mm) del saco aneurismático en una población de pacientes con aneurisma de aorta abdominal infrarrenal tratados por técnica EVAR, y con endofuga tipo 2 detectada en el primer control postimplantación

No se ha considerado buscar factores predictivos de reintervención, como algunos estudios de la literatura,^[181] ya que la indicación de reintervención en los dos centros a lo largo de los años que comprende el estudio fue variable (la indicación de tratamiento sentada por guía clínica data de 2011^[37]) y siempre cirujano-dependiente. Al no tener un criterio estable, las asociaciones que se encontraran a este respecto podrían ser espurias y corromper la validez global de los hallazgos que se produjesen.

2. Pacientes, material y método



2.1 Diseño del estudio y marco temporoespacial

El **tipo de estudio** más adecuado a la consecución del objetivo principal enunciado en el apartado anterior necesita de la ocurrencia en el tiempo de un evento bien determinado (la persistencia de una endofuga tipo 2 como primera variable resultado y el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo como segunda variable resultado). Una vez definido este hecho, deberán buscarse variables al inicio del proceso, esto es, en el momento de aparición de la endofuga, que se asocien con la aparición de los dos eventos definidos y sean por tanto predictores válidos. El diseño que acomoda estas premisas es el **estudio de casos y controles**, un estudio de tipo observacional (al no haber intervención del investigador sobre la muestra a estudio) y retrospectivo (al ser necesario que tanto el evento inicial o causa como el final o consecuencia se hayan producido ya al comenzar el estudio)(Figura 14). La medida de riesgo asociada a este estudio es la razón de probabilidades u *odds ratio* (OR), aunque al plantearse un estudio en el que se tenga en cuenta la variable *tiempo* mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox, la medida de riesgo más adecuada será la *hazard ratio* (HR, o razón de probabilidades de ocurrencia de un evento, en este caso persistencia de la endofuga / crecimiento del saco aneurismático).

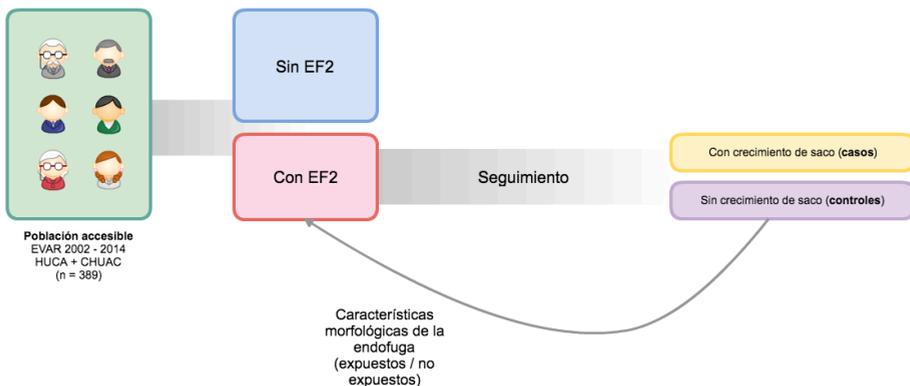


Figura 14
Esquema con el diseño del presente estudio

Sin embargo, la principal limitación de un estudio de casos y controles es que precisa de la existencia de un registro adecuado y completo.^[183] Si los datos son incompletos o no son comparables para todos los sujetos de estudio, éste carecerá de validez. En este caso se dispone de una base de datos que, como se detallará más adelante, comenzó a cumplimentarse antes de la fecha de inicio del marco temporal del estudio (enero de 2003) y que se ha mantenido en el tiempo hasta la actualidad.

El **marco espacial** del presente estudio es el área sanitaria de referencia de dos hospitales de tercer nivel del norte de España: el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).

El Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) nació de la fusión de la antigua Residencia Sanitaria *Nuestra Señora de Covadonga* (del INSALUD) y del Hospital General de Asturias

(de la Diputación Provincial de Oviedo) en los años 90 del pasado siglo, es el centro hospitalario de referencia del Principado de Asturias y, por tanto, el último nivel asistencial para una población de casi un millón cien mil habitantes. Constaba de un conjunto 17 edificios hasta su traslado a una nueva localización en el año 2014, (**Figura 15**) con un total de 1263 camas, lo que le sitúan a la cabeza de los hospitales españoles y europeos por su tamaño. Además, el Servicio de Cirugía Vascular del HUCA es el segundo en antigüedad en todo el país por detrás de los afincados en la ciudad de Barcelona, y nació en los años sesenta de la mano del doctor José María Capdevilla Miravet, discípulo a su vez del padre de la Cirugía Vascular española, el doctor Martorell. Dispone de 69 unidades de hospitalización y atiende 1356 ingresos y 10595 consultas anuales, realizando además 1570 intervenciones quirúrgicas.^[183]

El Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), conocido hasta 2008 como Hospital *Juan Canalejo*, fue inaugurado en 1972 como centro de referencia del INSALUD para el área de población de la ciudad herculina y sus alrededores. Fue el primer hospital de Galicia en realizar transplantes, a lo largo de los años 80. En 1992 pasó a depender del Servicio Gallego de Salud (SERGAS) y se integró con el Hospital Maternoinfantil *Teresa Herrera*, el antiguo hospital militar *Abente y Lago* y el Sanatorio Marítimo de Oza; estos dos últimos datan de 1626 y 1888 respectivamente. (**Figura 15**) En su conjunto, el Complejo dispone de 1448 camas y en él prestan servicio casi mil facultativos. El área de población de referencia para el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del CHUAC supera los 880000 habitantes; el Servicio dispone de 30 unidades de hospitalización y atiende 1092

ingresos y 8433 consultas, realizando además 751 intervenciones quirúrgicas.^[185]



Figura 15
Imágenes tomadas en 2014 del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (superior) y del núcleo central de edificios del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) (inferior)

El **marco temporal** elegido para el estudio comprende noventa y seis meses, los transcurridos entre **enero del año 2003 y diciembre del año 2011**. En esos nueve años, la evolución de las técnicas quirúrgicas ha pasado de una clara preponderancia de la cirugía abierta en el año 2003 al dominio claro de la opción endovascular en el año 2011. Por este motivo ha sido seleccionado ese período particular de tiempo, porque comprende hacia su mitad el punto de inflexión en que la técnica endovascular, siguiendo las tendencias mundiales al respecto, ha igualado y superado en número a las intervenciones abiertas de los aneurismas de aorta.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión

Pese a que la definición de los objetivos y el entorno espaciotemporal del estudio ya contienen de forma indirecta el perfil de paciente considerado para este estudio, conviene definir de forma específica los criterios seguidos para incluir los casos, así como los motivos para no hacerlo.

Criterios de inclusión

- Pertenecer al área de población de referencia de los dos centros que componen el estudio (Hospital Universitario Central de Asturias y Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña)
- Presentar un diámetro aórtico superior a 30 mm en el momento de indicar el tratamiento EVAR
- Haber sido sometido a EVAR indicado por aneurisma aórtico o aortoiliaco
- Haber sido sometido a un procedimiento EVAR en presencia de saco aneurismático íntegro, bien de forma programada o urgente (aneurisma sintomático íntegro)
- Haberse realizado un estudio de angiotomografía computarizada en el postoperatorio inmediato del tratamiento EVAR
- Disponer de al menos un segundo estudio contrastado durante el primer año tras el EVAR (para el cálculo de persistencia) y de una medida del diámetro del saco aneurismático a fin de seguimiento (para el cálculo de crecimiento)

Criterios de exclusión

- Presentar uno (o dos) aneurismas iliacos con aorta de tamaño y características normales
- Haber sido sometido a EVAR urgente por aneurisma de aorta abdominal con rotura confirmada (sangre en cavidad peritoneal, signos de inestabilidad del trombo o extravasación de contraste en la angiografía intraoperatoria)
- No disponerse de un estudio de angiotomografía computarizada con contraste realizado tras el procedimiento EVAR (criterio de exclusión para el cálculo de **incidencia**)
- No disponerse de un segundo estudio de angiotomografía computarizada con contraste realizado en el primer año postprocedimiento (criterio de exclusión para el cálculo de **persistencia**)
- No disponerse de un tercer estudio, bien tomográfico o ecográfico, para evaluar el comportamiento del saco aneurismático a fin de seguimiento (criterio de exclusión para el cálculo de **crecimiento** del saco)
- Haber sido diagnosticado con una endofuga de otro tipo (1, 3, 4 o 5) durante el seguimiento
 - * Este criterio no incluye aquellos casos en los que se diagnosticó una endofuga tipo 2, se indicó tratamiento por crecimiento del saco y, al realizar dicho tratamiento, se cambió el diagnóstico a otro tipo de endofuga

2.3 Caracterización anatómica de la endofuga

Una endofuga tipo 2 es una cavidad de forma variable en el interior de un magma trombótico, a veces en contacto con la endoprótesis, otras con el saco aneurismático y en ocasiones con ambas estructuras. Salvo en los casos poco frecuentes en los que la alimentación de sangre a la endofuga depende de los movimientos respiratorios o de las maniobras de Valsalva, la endofuga además está en permanente contacto con uno o varios vasos que ejercen funciones diferentes, como aferentes, eferentes o incluso combinando ambos papeles a lo largo del tiempo. Definir una endofuga desde el punto de vista morfológico tiene, por tanto, que tener en cuenta tanto los aspectos geométricos de su forma y posición como los vasos que están en comunicación con ella; la limitación propia de la angiotomografía computarizada, que es su carácter estático, impide aquilatar el papel del flujo que aporta cada vaso.

Para el estudio anatómico de las endofugas que comprenden este trabajo se empleó el software OsiriX 6.0 (Pixmeo, Ginebra, Suiza) en su versión para el sistema operativo Os X 10.9.1 (Apple Inc., Cupertino, CA, USA). El software OsiriX fue desarrollado como programa de código abierto, en 2004 y en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), aunque en la actualidad lo distribuye y comercializa una empresa suíza. Permite la importación y visualización de archivos de imagen DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine), el estándar más difundido en la actualidad para la transferencia de

imagenes médicas. Además de la visualización convencional de los estudios tomográficos en cortes axiales, puede estudiarse la imagen en tres dimensiones a través del modo de reconstrucción multiplanar curva (**Figura 16**) y de un modo de reconstrucción volumétrica (**Figura 17**). Si bien estas herramientas son muy útiles y permiten una medición precisa de distancias, ángulos, líneas centrales y áreas, tienen ciertas limitaciones par el cálculo de volúmenes. Por ello, para realizar la segmentación (extracción de información tridimensional de un área concreta) de las endofugas tipo 2 y el cálculo preciso de su volumen se utilizó el software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Bélgica). Mimics® (acrónimo de Materialise Interactive Medical Image Control System) es un programa de procesamiento tridimensional de imágenes orientado a los procesos de manufactura aditiva (impresión 3D), en el que una determinada región de interés (region of interest, ROI) se une a la siguiente mediante algoritmos de interpolación cúbica, generando modelos anatómicos de muy alta precisión. (**Figuras 18**)

En nueve casos de los incluidos en el estudio no se pudo conseguir el estudio de angiotomografía en formato DICOM, y sólo se tuvo acceso al estudio impreso en acetato. Para poder realizar las mediciones con precisión y realizar la volumetría de la endofuga, se digitalizaron los estudios suspendidos en un negatoscopio y empleando una cámara reflex digital sobre un trípode (Canon EOS 1000D con objetivo zoom Canon 70-300 mm estabilizado), procediendo a continuación a corregir el paralaje y el balance de blancos con el software Adobe Photoshop® versión CS5 (Adobe Systems Inc., San José, CA, USA). En el resto de casos se dispuso de un archivo DICOM que contenía las imágenes de una angiotomografía computarizada

en fase arterial realizada tras el EVAR. Se han considerado en todos los casos las fases arteriales del estudio ya que el primer control de imagen no incluía de rutina la realización de fases venosas o retardadas en muchos casos; la recomendación de hacer angiotomografía en tres fases (sin contraste, arterial y retardada / venosa) a los 30 días del EVAR data de 2011,^[37] y muchos de los pacientes de este estudio fueron intervenidos antes. Otros estudios han basado sus hallazgos anatómicos predictivos en las fases arteriales.^[31,181] En cualquier caso, la realización de estudios en fases retardadas puede hacer cambiar la sensibilidad de la prueba en su conjunto (detección / no detección de endofugas), pero no los diámetros y características de la endofuga tipo 2 una vez detectada.

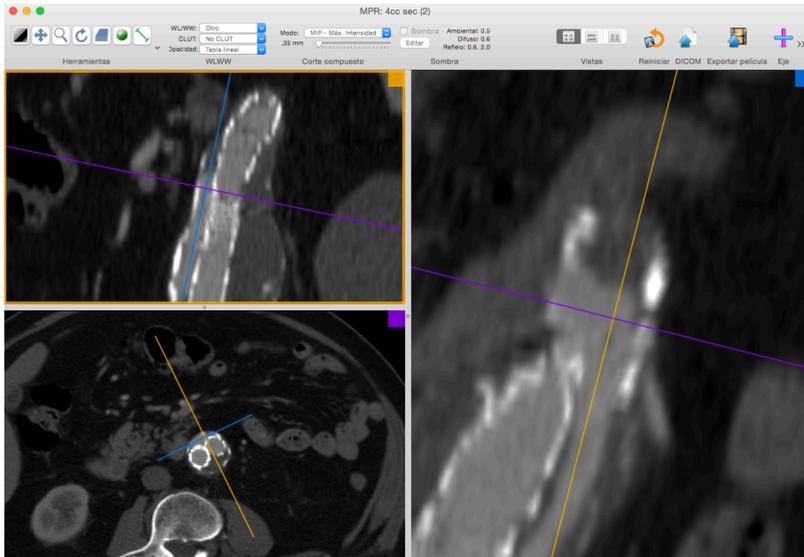


Figura 16

Captura de pantalla del software OsiriX (Pixmeo, Ginebra, Suíza) mostrando la reconstrucción multiplanar curva de una angiotomografía computarizada con contraste en la que se visualiza una endofuga tipo 2

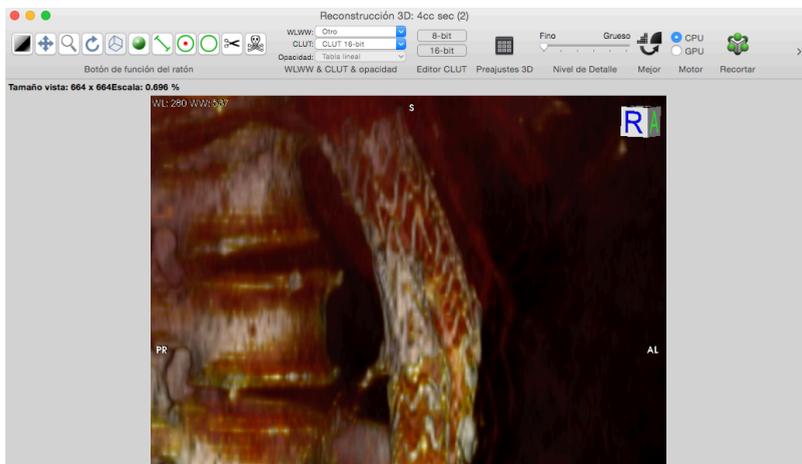


Figura 17

Captura de pantalla del software OsiriX (Pixmeo, Ginebra, Suíza) mostrando la reconstrucción volumétrica de una angiotomografía computarizada, en uno de los pacientes incluidos en este estudio

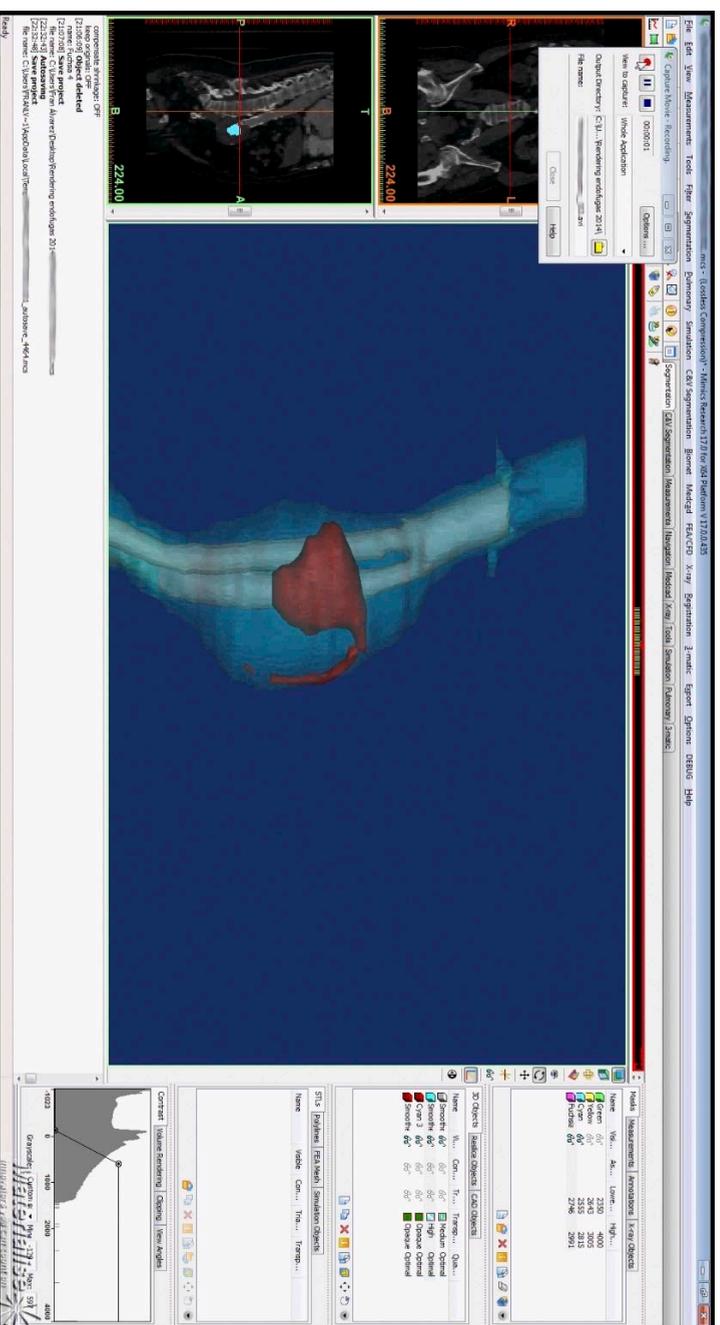


Figura 18

Captura de pantalla del software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Bélgica) mostrando la renderización de una endofuga tipo 2 por arteria mesentérica inferior en un paciente incluido en este estudio

En cada una de las endofugas encontradas en el primer control de imagen tras la implantación de la endoprótesis se realizaron las siguientes mediciones directas (**Figura 19**):

- *Diámetro axial máximo del nidus* - longitud del eje mayor de la silueta de la endofuga en los cortes axiales, tomada en aquel corte en el que el área del nidus de la endofuga fuese mayor
- *Longitud craneocaudal del nidus* - proyección de la silueta del nidus sobre el eje craneocaudal del paciente, midiendo la longitud entre el primer corte axial en el que se visualiza y el último
- *Área axial máxima del nidus* - área del nidus de la endofuga en el corte axial en el que presente una mayor superficie
- *Volumen del nidus* - previo renderizado en tres dimensiones con el software indicado anteriormente

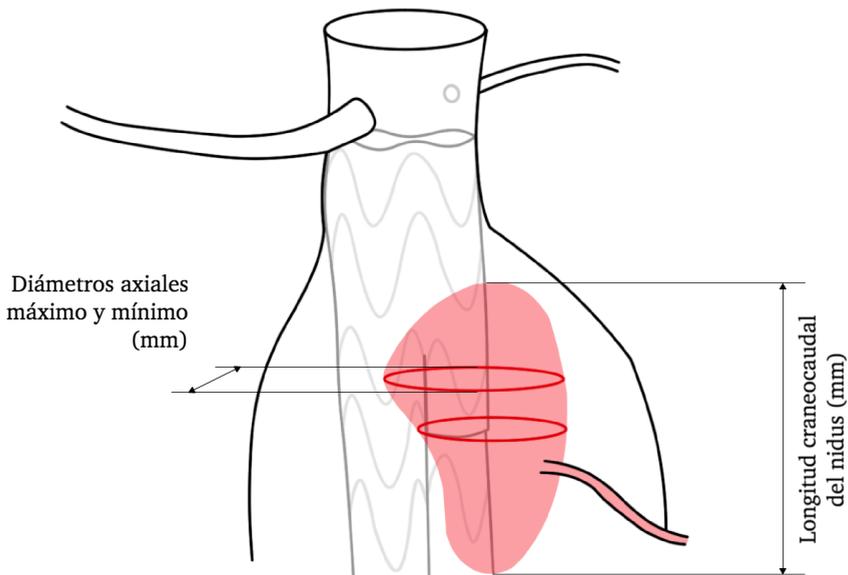


Figura 19
Medidas del nidus en los tres ejes del espacio

Además, se caracterizaron las endofugas según su forma y posición:

- *Nidus de forma cilíndrica* - aquel en el que los cortes axiales muestren sucesivamente áreas de sección circular
- *Nidus de forma semilunar* - aquel que, por su disposición anatómica entre la endoprótesis y el saco aneurismático, adopte una forma no cilíndrica (**Figura 20**)
- *Nidus de forma espiral* - aquel que circunde la endoprótesis (**Figura 9**)
- *Endofuga en posición anterior, posterior, derecha o izquierda* - aquella en la que el nidus se sitúe en los 90° correspondientes del perímetro circundante a la endoprótesis (ver **Figura 21**)
- *Endofuga en posición circundante* - aquella en la que el nidus se ubique en al menos tres (3) de los segmentos de 90° definidos en la **Figura 21**

Atendiendo al número y disposición de los vasos en contacto con el nidus, se definieron también las siguientes clasificaciones:

- *Endofuga compleja* - dicese de aquella en la que varios vasos colaterales permeables contactan con el nidus (sin que sea posible aquilatar su carácter aferente, eferente o mixto por la propia naturaleza de la tomografía)
- *Endofuga múltiple* - dicese de aquel paciente en el que coexisten al menos dos nidus de endofuga no conectados entre sí

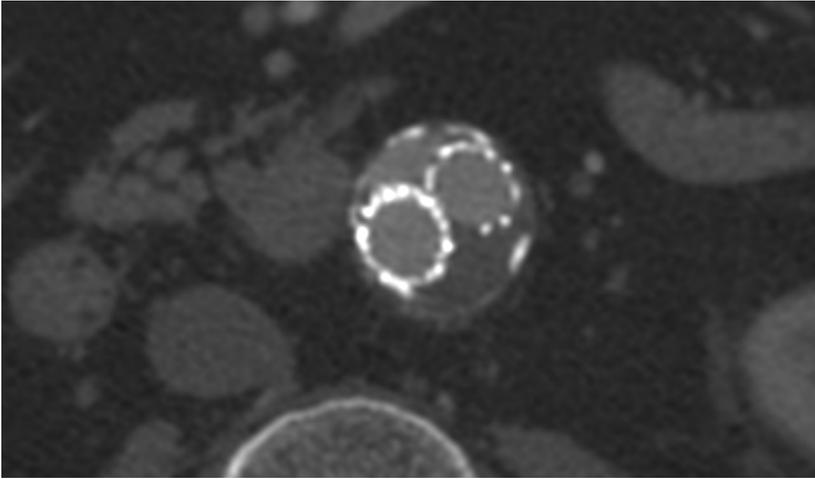


Figura 20
Ejemplo de endofuga tipo 2 con forma semilunar (dispuesta entre la endoprótesis y el saco aneurismático)

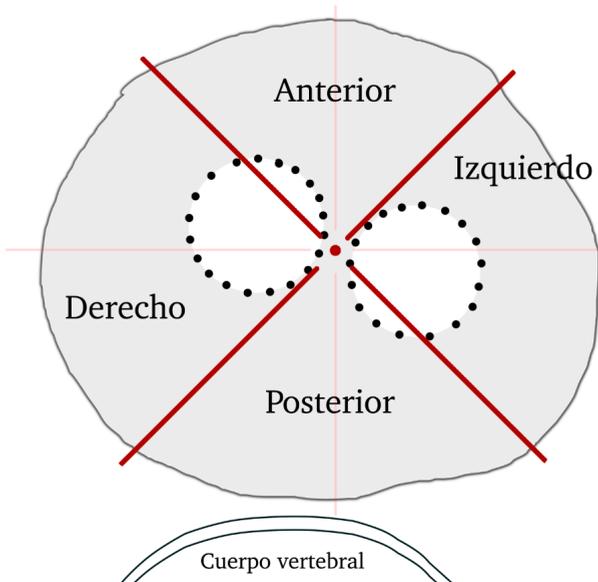


Figura 21
Segmentación del área de trombo circundante a la endoprótesis para caracterizar la posición del volumen principal del nidus de la endofuga

2.4 Variables y recogida de datos

Las variables recogidas en el presente estudio se resumen y detallan en la **Tabla 7**. Tanto para decidir sobre qué variables recoger como sobre cómo recogerlas se han seguido las pautas de la Sociedad Internacional de Cirugía Vascular (ISVS) en sus Reporting Standards.^[30]

De acuerdo a lo enunciado en los objetivos del estudio (**2.2**), se han considerado como **variables resultado principales** la presencia de endofuga en el segundo control de imagen (persistencia) y el crecimiento del saco aneurismático superior a 5 mm en el último control de imagen disponible (fin de seguimiento). Pese a que algunos estudios se han centrado en la necesidad de reintervención tras el EVAR motivada por una endofuga tipo 2 persistente y/o con crecimiento del saco aneurismático, no hemos considerado esta variable como resultado del estudio al ser completamente dependiente de la decisión clínica. El período de tiempo amplio en el que se intervinieron los pacientes incluidos (9 años) hace que los criterios para intervenir sobre una endofuga tipo 2 hayan variado notablemente, sobre todo en los primeros momentos, por lo que cualquier asociación encontrada en este territorio

tiene una validez limitada. Así lo han considerado también algunos estudios.^[182]

Sistema de recogida de datos

Para la recogida y captura de datos se han utilizado tres sistemas diferentes. El Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) mantuvo hasta julio de 2014 un archivo de historias clínicas y pruebas radiológicas en papel, por lo que la captura electrónica de los datos en ellos contenidos se basó inicialmente en un software estándar de la suite Microsoft® Office (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) a través de un formulario desarrollado y programado para mantener una base de datos de cirugías de la aorta abdominal en tiempo real.**(Figura 22)** A partir de 2011 se optó por desarrollar una aplicación basada en la web, para evitar los inconvenientes y potenciales riesgos para los datos que se derivaban de tener toda la información en un único archivo. El sistema empleado se basó en el software de código abierto ZoHo (ZoHo Inc., Chennai, India), y permitió integrar tanto la recogida de datos a través de un formulario como algunas herramientas básicas de análisis.**(Figura 23)**. En lo tocante al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), se utilizó un sistema electrónico de captura de datos (EDC) denominado SIMon (Sistema Integrado de Monitorización), con un protocolo específico del Servicio de

Angiología y Cirugía Vascular desarrollado al efecto. Este sistema cumple con la certificación de calidad ISO27001 e ISO9001 y ha sido auditado como compliant con la normativa de Buenas Prácticas Clínicas (Good Clinical Practice, GCP), título 21, CFR parte 11. (Figura 24). En ambos centros y previa consulta al Comité de Ética de la Investigación del Principado de Asturias y a la Fundación *Profesor Novoa Santos* (respectivamente), la naturaleza retrospectiva del estudio y la ausencia de riesgos potenciales de confidencialidad para los pacientes eximió de la evaluación y aprobación específica por parte de dichos comités.

Biometría	Datos de la cirugía	Evolución posterior	Función renal
F.nac: 08/12/1932	Fecha Cx: 27/12/2007	ADV post: NO	Cr preop: 1.05
Sexo: VARON	Edad Cx: 75	Detalle ADV: []	Cr postop: 1.14
Peso (kg): 82	Fecha alta: 04/01/2008	Reinterve: NO	Cr 12 h: 1.16
Talla (cm): 1.69	Tipo Cx: EVAR	F reint: []	Cr 24 h: 1.12
Factores de riesgo	Tamaño AA: 8.5	Detalle reint: []	Cr 36 h: 1.1
Fumador: EX	Tipo AAA: INFRARENAL	Tipo alta: DOMICILIO	Cr 48 h: 1.05
HTA: SI	Clínica AAA: SINTOMÁTICO	Muerte	Cr 60 h: 0.98
DM: NO	Tiempo Cx: 125	Mort periop: NO	Cr 72 h: 0.94
DLP: NO	Horas REA: 70	Muerte: NO	Comentarios y notas: []
Cardiopatía: NO	Vía Cx: EVAR	F muerte: []	<input checked="" type="checkbox"/> Caso completo
Cp. isq: NO	Glasgow*: 75	Causa mue: []	
ICC: NO	Anestesia: GENERAL	+ rel AAA?: NO	
ACFA: NO	Sangre Cx: 0	F ult con: 08/10/2008	
Rev. coron: NO	Prótesis: EXCLUDER		
Flenopat: NO			
Detalle reno: []			
EPOC: NO	PVC: 1.96 FEV1: 1.37 IT: 69.89		
ADV: NO			
PAD: NO			
Riesgo ASA: 2	* GAS (Glasgow Aneurysm Score): edad + 7 (si cardiopat. isq) + 10 (si ACV) + 14 (si Cr > 1.5)		
	(entre 2, escoger el mayor)		
NHC: []	Nombre: []	Teléfono: []	

Figura 22
 Formulario del software Microsoft® Access programado específicamente para recoger datos sobre cirugías de aorta abdominal en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)

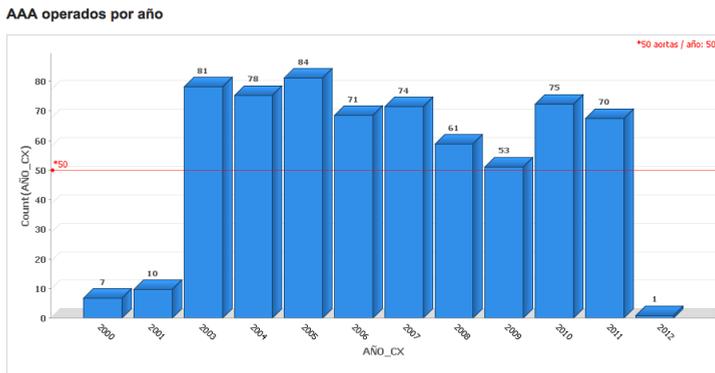


Figura 23

Página de acceso al sistema electrónico de captura de datos basado en ZoHo Applications (ZoHo Inc., Chennai, India) programado para el Hospital Universitario Central de Asturias

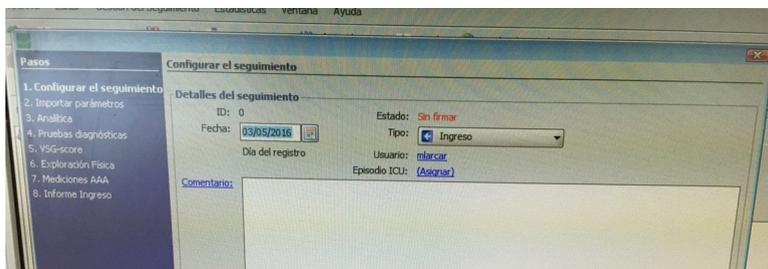


Figura 24

Sistema Integrado de Monitorización (SiMon) programado por el Servicio de Informática del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña con un formulario específico para ser utilizado como sistema electrónico de captura de datos (EDC) en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, y como sistema de visualización de indicadores en tiempo real

Tabla 7
Variables recogidas en este trabajo

<i>Variable</i>	<i>Tipo</i>	<i>Origen y unidad</i>	<i>Codificación y categorías</i>
Identificación de caso	-	DA	-
Fecha de nacimiento	Fecha	DA, día del año	Formato fecha
Centro	CLD	DA	Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) / Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)
BIOMETRÍA Y ANTECEDENTES			
Sexo	CLD	DA	Varón / mujer
Talla	CTC	DGP, centímetros	-
Peso	CTC	DGP, kilogramos	-
Índice de masa corporal (IMC)	CTC	Calculada, sin unidad	-
Obesidad (índice de masa corporal > 30)	CLD	Calculada	Sí / No
Tabaquismo	CLM	HC	Fumador activo / exfumador / no fumador
Hipertensión arterial	CLD	Antecedentes HC	Hipertenso / no hipertenso
Diabetes mellitus	CLD	Antecedentes HC	Diabético / no diabético
Cardiopatía	CLD	Antecedentes HC	Presencia / ausencia de algún tipo de patología cardiológica (isquemia, arritmia, miocardiopatía...)
Cardiopatía isquémica	CLD	Antecedentes HC	Antecedentes de síndrome coronario sí / no
Revascularización coronaria	CLM	Antecedentes HC	No / angioplastia / stent / bypass
Insuficiencia cardíaca	CLD	Antecedentes HC	Algún episodio previo de insuficiencia cardíaca sí / no
Fibrilación auricular crónica	CLD	Antecedentes HC	Fibrilación auricular crónica sí / no
Patología renal previa	CLD	Antecedentes HC	Presencia / ausencia de patología renal previa
Creatinina sérica preoperatoria	CTC	DGP, mg/dL	-
EPOC	CLD	Antecedentes HC	Diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica sí / no
Enfermedad cerebrovascular	CLD	Antecedentes HC	Presencia de algún evento cerebrovascular sí / no
Enfermedad arterial periférica	CLD	Antecedentes HC	Presencia de claudicación intermitente o revascularización de miembros inferiores sí / no
Riesgo quirúrgico ASA	CTD	DGP, sin unidad	Riesgo quirúrgico según la American Society of Anesthesiology

DATOS DEL ANEURISMA Y LA CIRUGÍA			
Diámetro máximo del AAA pre-cirugía	CTC	HC, milímetros	-
Aneurisma sintomático	CTD	HC	Aneurisma con clínica / sin clínica
Fecha de la cirugía	Fecha	HO, día del año	Formato fecha
Edad en la cirugía	CTD	Calculada, años	-
Modelo de endoprótesis	CTM	HO	GORE Excluder / Medtronic Talent o Endurant / Vascutek Anaconda / otros
Configuración de la endoprótesis	CTD	HO	Aortobiilíaca / aortomonoilíaca
Tiempo quirúrgico	CTC	HO, minutos	-
Transfusión intraoperatoria	CTD	HA	Precisó transfusión durante la cirugía / no
Número de concentrados	CTD	HA	Número de bolsas de concentrados de hematies que precisó (si "Transfusión intraoperatoria" tiene valor "Si")
Tipo de anestesia	CTD	HA	General / raquídea / local
Tiempo en reanimación	CTC	HO, horas	-
Fecha de alta	Fecha	IA, día del año	-
Antiagregación al alta	CTM	IA	Salicilatos / triflusal / clopidogrel / doble antiagregación
Estancia postoperatoria	CTC	Calculada, días	-
VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENDOFUGA			
Diámetro máximo nidus (axial)	CTC	Renderización, mm	-
Diámetro menor nidus (axial)	CTC	Renderización, mm	-
Longitud craneocaudal del nidus	CTC	Renderización, mm	-
Área mayor del nidus (axial)	CTC	Renderización, mm ²	-
Volumen del nidus	CTC	Renderización, mL/mm ³	-
Forma del nidus	CTM	Primer estudio TC postop.	Cilíndrico / semilunar / espiral
Localización de la endofuga	CTM	Primer estudio TC postop.	Anterior / posterior / derecha / izquierda / circundante
1er vaso colateral permeable en contacto con el nidus	CTM	Primer estudio TC postop.	Lumbar derecha / lumbar izquierda / mesentérica inferior / hipogástrica / polar renal
2º vaso colateral permeable en contacto con el nidus	CTM	Primer estudio TC postop.	Lumbar derecha / lumbar izquierda / mesentérica inferior / hipogástrica / polar renal
3er vaso colateral permeable en contacto con el nidus	CTM	Primer estudio TC postop.	Lumbar derecha / lumbar izquierda / mesentérica inferior / hipogástrica / polar renal
Diámetro 1er vaso colateral permeable	CTC	Primer estudio TC postop., mm	-
Diámetro 2º vaso colateral permeable	CTC	Primer estudio TC postop., mm	-

Diámetro 3er vaso colateral permeable	CTC	Primer estudio TC postop., mm	-
Diámetro del vaso colateral más grande	CTC	Primer estudio TC postop., mm	
Suma diámetros vasos aferentes	CTC	Calculada, mm	-
Tipo endofuga	CLD	Primer estudio TC postop.	Simple / compleja
VARIABLES RESULTADO Y SEGUIMIENTO			
Endofuga en el segundo control de imagen	CLD	Segundo estudio TC postop	Sí / No
Fecha último control de imagen disponible	Fecha	PC, día del año	-
Diámetro máximo aneurisma último control	CTC	Último estudio postop, mm	-
Crecimiento > 5 mm en último control	CLD	Calculada	Sí / No
Tiempo hasta crecimiento > 5 mm	CTC	Calculada, meses	-
Tratamiento de endofuga	CLD	PC	Sí / No
Fecha tratamiento endofuga	Fecha	PC, día del año	-
Diámetro máximo aneurisma al tratamiento	CTC	Estudio pre-tratamiento, mm	
Tratamiento exitoso	CLD	PC	Sí / No
Mortalidad	CTD	REG	Muerto a lo largo del seguimiento sí / no
Fecha de la muerte	Fecha	REG, día del año	-
Mortalidad perioperatoria (30 días)	CLD	Calculada	Muerte en los primeros 30 días tras la cirugía sí / no
Muerte relacionada con el aneurisma	CLD	HC	Muerte causada por rotura del aneurisma sí / no
Fecha del último contacto	Fecha	HC, día del año	Fecha del último contacto (si la variable "Mortalidad" tiene valor "No")
Seguimiento	CTD	Calculada, meses	Tiempo hasta el evento "Mortalidad" o hasta "Fecha del último contacto"
Complicaciones mayores	CLD	HC	Aparición de complicaciones mayores (ver Definiciones) sí / no
Aclaración de complicación mayor	Texto	HC	-
Complicaciones menores	CLD	HC	Aparición de complicaciones menores (ver Definiciones) sí / no
Aclaración de complicación menor	Texto	HC	-
Reintervención	CLD	HC	Necesidad de reintervención relacionada con el procedimiento EVAR sí / no

CLD, variable cualitativa dicotómica; CLM, variable cualitativa multicotómica; CTD, variable cuantitativa discreta; CTC, variable cuantitativa continua; DA, datos administrativos; DCP, datos de consulta preanestésica; HC, historia clínica; ESP, espirometría preoperatoria; HO, hoja operatoria; IA, informe de alta; HA, hoja de anestesia; PC, portal clínico informatizado del HUCA/CHUAC; REG, registro del HUCA/CHUAC; AAA, aneurisma de aorta abdominal

2.5 Definiciones útiles

EVAR (Endovascular Aneurysm Repair)

Reparación de un aneurisma, concretamente de la aorta abdominal infrarrenal o el sector ilíaco, mediante el implante de una endoprótesis

Endofuga tipo 2

Condición asociada al tratamiento endovascular, en la que persiste flujo sanguíneo fuera de la endoprótesis pero dentro del segmento arterial tratado, y que se debe a la presencia de vasos colaterales

Endofugas tipo 1, 3, 4 y 5

Condiciones asociadas al tratamiento endovascular, en las que persiste flujo sanguíneo fuera de la endoprótesis pero dentro del segmento arterial tratado, y que se deben a mal sellado, migración, fallos de la aposición entre componentes o entre la endoprótesis y el aneurisma, pero nunca a la presencia de vasos colaterales (ver **Tabla 4**)

Índice de masa corporal

Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo, ideada por Adolphe Quetelet, y que se calcula como el cociente de la masa (en kg) entre el cuadrado de la estatura (en cm)

Obesidad

Presencia de un índice de masa corporal igual o superior a 30

Tabaquismo

Intoxicación provocada por el consumo continuo y abusivo de tabaco, definida en nuestra población como el consumo activo (en cualquier cantidad) o el consumo en períodos vitales pasados superiores a 10 años

Cardiopatía isquémica

Conjunto de patologías provocadas problemas de perfusión del miocardio, definidas en nuestra población como el haber presentado al menos un episodio diagnosticado de ángor coronario, haya precisado o no un tratamiento revascularizador

Riesgo quirúrgico ASA

Sistema de clasificación del riesgo quirúrgico usado por la American Society of Anesthesiologists, que utiliza la siguiente escala de gravedad:

- Riesgo ASA 1 - paciente saludable no sometido a cirugía electiva

- Riesgo ASA 2 - paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante (relacionada o no con la causa de la cirugía)

- Riesgo ASA 3 - paciente con enfermedad sistémica grave no incapacitante (por ejemplo, diabetes mellitus descompensada o con mal control, infarto de miocardio antiguo...)

- Riesgo ASA 4 - paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye una amenaza para la vida y no siempre se puede corregir por medio de la

cirugía (por ejemplo, angina coronaria persistente o insuficiencia renal crónica descompensada)

- Riesgo ASA 5 - enfermo terminal o moribundo, con expectativa de vida inferior a 24 horas independientemente del resultado de la cirugía

Diámetro máximo del aneurisma precirugía

Medida del diámetro aórtico más grande, en el corte axial de una tomografía computarizada en el que la sección de la aorta ocupe mayor área

Mortalidad perioperatoria

Ocurrencia del óbito en los primeros 30 días siguientes al procedimiento quirúrgico

Mortalidad relacionada con el aneurisma

Ocurrencia del óbito en cualquier momento del seguimiento postoperatorio del paciente, pero debida a hemorragia masiva por rotura del segmento aórtico tratado, a pesar del tratamiento

Complicaciones mayores

Ocurrencia de eventos adversos para la salud del paciente que entrañen, directa o indirectamente, riesgo vital o de incapacidad severa. En este trabajo se han considerado como complicaciones mayores las detalladas a continuación:

- MACEs (Major Adverse Cardiovascular Events, o eventos adversos cardiovasculares mayores), conjunto de enfermedades de árbol vascular que comprende:
 - . Muerte de origen cardiovascular
 - . Síndrome coronario agudo

- . Insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón
- . Arritmia cardíaca severa
- . Accidente cerebrovascular isquémico, sea transitorio o no (ictus)
- . Isquemia mesentérica
- Fallo hepático agudo
- Sepsis de cualquier origen
- Insuficiencia renal aguda
- Isquemia aguda de miembros inferiores
- Complicación hemorrágica de la incisión en el postoperatorio que requiera reintervención inmediata
- Trombosis terminoaórtica
- Trombosis de rama de la endoprótesis

Complicaciones menores

Ocurrencia de eventos adversos para la salud del paciente que no entrañen riesgo directo e inmediato para su vida, y que no hayan sido definidos como complicaciones mayores

Crecimiento del saco aneurismático a largo plazo (también *crecimiento significativo del saco*)

Incremento en la medida del diámetro aórtico más grande igual o superior a 5 mm, respecto al diámetro máximo del aneurisma precirugía, medido en el corte axial de una tomografía computarizada en la que la sección aórtica ocupe mayor área

Regresión del saco aneurismático

Disminución de la medida del diámetro aórtico más grande igual o superior a 5 mm, respecto al diámetro máximo del aneurisma precirugía, medido en el corte axial de una

tomografía computarizada en la que la sección aórtica ocupe mayor área

2.6 Protocolo de seguimiento

El seguimiento estándar tras la realización de un procedimiento EVAR en ambos centros consistió, como primer paso, en la realización de una tomografía computarizada con contraste endovenoso en el margen de un mes tras la intervención. Sobre este extremo debe comentarse que la práctica totalidad de los pacientes del Hospital Universitario Central de Asturias realizaron dicho estudio en el marco de la primera semana postoperatoria, mientras se mantenían hospitalizados (antes del alta). En el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por el contrario, la solicitud de realización de dicho estudio se cumplimentó en la primera visita de seguimiento en Consultas Externas, por lo que aunque una amplia mayoría de los pacientes del centro realizaron la tomografía dentro del primer mes, en algunos casos el estudio pudo demorarse al segundo.

En todos los pacientes, el primer estudio de control realizado tras el EVAR fue -como se ha indicado en anteriores apartados- una tomografía contrastada centrada en la **fase arterial**. En caso de detectarse una endofuga tipo 2 y a criterio tanto del cirujano solicitante como del radiólogo responsable de la prueba, los estudios posteriores (control de persistencia a seis meses y sucesivos) sí se realizaron con dos o tres fases, pero siempre de forma discrecional y no protocolizada.

Todos aquellos pacientes en los que se detectó una endofuga tipo 2 en el primer control postoperatorio fueron recitados para un segundo control por tomografía computarizada entre seis y doce meses después. El seguimiento posterior fue también

discrecional, a criterio del médico responsable; en función del comportamiento de la endofuga (negativización) y del saco aneurismático, algunos pacientes fueron seguidos con tomografías semestrales, anuales o por ecografía Doppler color (dúplex). En casos seleccionados se utilizó contraste ecográfico endovenoso, pero no de forma protocolizada.

2.7 Plan de análisis estadístico

Al finalizar el período de recogida de datos del presente estudio, se dispuso de un total de 71 variables para cada paciente incluido. (Tabla 7) El análisis descriptivo de estas variables empleó la media y la desviación típica como medidas de tendencia central y dispersión, en caso de que las variables fuesen cuantitativas y siguieran una distribución asumible a una normal de Gauss. Si existieron dudas sobre la normalidad de la distribución de una determinada variable, se testó ésta mediante el empleo de histogramas y mediante el test de Kolmogorov-Smirnov; la hipótesis nula para este test asume que la distribución de los datos que se le introducen no es diferente a una distribución normal modelo, por lo que un p-valor inferior a 0,05 indica una distribución no asumible a una normal. En este caso, se utilizó la mediana y el rango para describir la variable. Por otro lado, las variables cuantitativas discretas o cualitativas se describieron mediante el empleo de frecuencias, y se graficaron a través de diagramas de sectores y diagramas de barras.

A la hora de aplicar los tests estadísticos inferenciales, se asumió el teorema central del límite para muestras con tamaño superior a setenta pacientes. Este teorema clásico en la bioestadística actual, postula que independientemente de la bondad de ajuste a una normal de Gauss de la distribución de una determinada variable, si el tamaño muestral es grande (por encima de setenta individuos para algunos autores, de treinta para otros) pueden emplearse sobre ella tests paramétricos sin perder poder estadístico ni aumentar el riesgo de error. Con

esta premisa, se empleó el test χ^2 (χ^2) para comparar frecuencias entre variables cualitativas; para comparar dos medias se empleó el test t de Student. Si la comparación tuvo lugar entre una variable cuantitativa continua y otra categórica dicotómica que no entrase dentro del citado teorema central, se empleó el test U de Mann y Whitney. Además, si el conteo de frecuencias alguna de las casillas de la tabla de contingencia fuese igual o inferior a 5, se utilizó el test exacto de Fischer en lugar del test χ^2 .

Finalmente, la supervivencia se testó empleando la función clásica de Kaplan y Meier.^[186] Las funciones obtenidas por este método se compararon empleando el test log rank de Mantel y Cox. Para realizar todas estas funciones se empleó principalmente el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA); algunos cálculos auxiliares se realizaron con el programa Stata® versión 11 (StataCorp LP., College Station, TX, USA).

Análisis multivariante

El análisis multivariante permite dilucidar la contribución de un grupo de variables independientes a las variables resultado principales que se plantean en este estudio (persistencia de la endofuga en un segundo control y crecimiento del saco en más de 5 mm a fin de seguimiento). En ambos casos, se trata de *outcomes* binarios y, en el segundo, se añade además la variable *tiempo* (supervivencia), por lo que los métodos estadísticos apropiados son en primer lugar la regresión logística binaria y en segundo lugar el modelo de riesgos proporcionales de Cox. En estos modelos se introdujeron aquellas variables que se

habían comportado como factores de riesgo de persistencia y/o crecimiento en los estudios previos revisados y, además, aquellas que mostraron una asociación estadística significativa en el análisis univariante del presente estudio. Son las siguientes:

- Edad^[171]
- Sexo femenino^[187]
- Diámetro máximo del aneurisma pre-cirugía^[61,171,178]
- Transfusión durante la cirugía (incluida de acuerdo a resultados del análisis univariante)
- Antiagregación con salicilatos (incluida de acuerdo a resultados del análisis univariante)
- Diámetro del vaso aferente más grande^[181]
- Patrón circundante de la endofuga (**Figura 21**)
- Volumen del nidus.^[87] Aunque inicialmente se introdujo en el modelo multivariante la variable cuantitativa continua, tras los resultados obtenidos en el estudio de determinación del punto de corte óptimo en nuestra muestra se categorizó esta variable en base a los puntos de corte de 2,4 mL (para persistencia) y 2,1 mL (para crecimiento del saco). La heterogeneidad en la distribución de la variable *volumen* podría actuar como un factor de confusión en este caso, por lo que se introdujeron las variables ya categorizadas en el modelo.
- Diámetro máximo del nidus en cortes axiales^[31]
- Longitud craneocaudal del nidus (incluida de acuerdo a resultados del análisis univariante)

No se incluyó deliberadamente el número de colaterales permeables ya que es un parámetro a determinar en el estudio de imagen preoperatorio,^[55,158,171,177,178,187] y no en el primer

control de imagen tras el EVAR, lo que sitúa a esta variable fuera del objetivo de este estudio.

Como ya se ha dicho, para el evento *persistencia a 6 meses* se planteó una regresión logística binaria, al ser un evento con un margen de tiempo definido e igual para todos los pacientes. Se utilizó el test de Hosmer y Lemeshow para mostrar la bondad de ajuste al modelo de regresión calculado; recordamos que el test de Hosmer y Lemeshow utiliza como hipótesis alternativa que el modelo **no** se ajusta a la realidad, por lo que un p-valor superior a 0,05 implica que lo que observamos se ajusta suficientemente a lo esperado. Por contra, para el evento *crecimiento del saco > 5 mm a fin de seguimiento* se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, al tratarse de un evento dependiente del tiempo; la bondad de ajuste se testó mediante la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitudes, denominada coloquialmente prueba *omnibus*, cuya distribución es la del estadístico χ^2 . Al contrario que para el test de Hosmer y Lemeshow, un p-valor por debajo de 0,05 indica un buen ajuste del modelo propuesto a la realidad.

Perfil de sensibilidad - especificidad y determinación de puntos de corte óptimos

Trasladar una variable continua a una aplicación clínica real exige determinar un valor de corte y estratificar a los pacientes en grupos de acuerdo a él. Para este fin se han propuesto diversos métodos, la mayoría basados en la minimización sucesiva del p-valor o en la combinación de valores óptimos de sensibilidad y especificidad. El método más conocido es el empleo de curvas de **características operativas del**

receptor (COR), una representación gráfica con la sensibilidad en el eje de abscisas y (1 - especificidad) en el eje de ordenadas según se varíe el umbral de discriminación o punto de corte. Las curvas COR fueron desarrolladas por ingenieros eléctricos para medir la eficacia de la detección de objetos enemigos en el campo de batalla a través de pantallas de radar,^[188] y ofrecen la ventaja de que el área bajo la curva (area under curve, **AUC**) se correlaciona con la bondad predictiva de la variable a estudio. El valor de dicho área oscila entre 0,5 (que corresponde a una diagonal recta) y 1, considerándose de razonable utilidad cuando el valor es superior a 0,6.

El punto de corte óptimo para una variable cuantitativa continua se corresponde, en una curva COR, con el que esté más próximo a la esquina superior izquierda del gráfico (**Figura 25**). Pese a que pueden tabularse los valores, la determinación de ese punto con frecuencia se hace de forma no sistemática y causa un bajo nivel de reproducibilidad entre estudios. Para ello, se debe emplear el **índice de Youden** o estadístico J de William John Youden,^[189] que corresponde a la simple fórmula *sensibilidad + especificidad - 1*. El estadístico J, desarrollado en los años 50 del pasado siglo, corresponde a la recta que une la diagonal con cada punto de la curva COR. Su valor oscila entre -1 y +1, y es igual a cero en el caso de que el test diagnóstico o variable a estudio arroje la misma proporción de resultados positivos se padezca o no la enfermedad (esto es, que la prueba sea completamente inútil). El punto de corte óptimo corresponderá, por tanto, al mayor valor del índice de Youden.

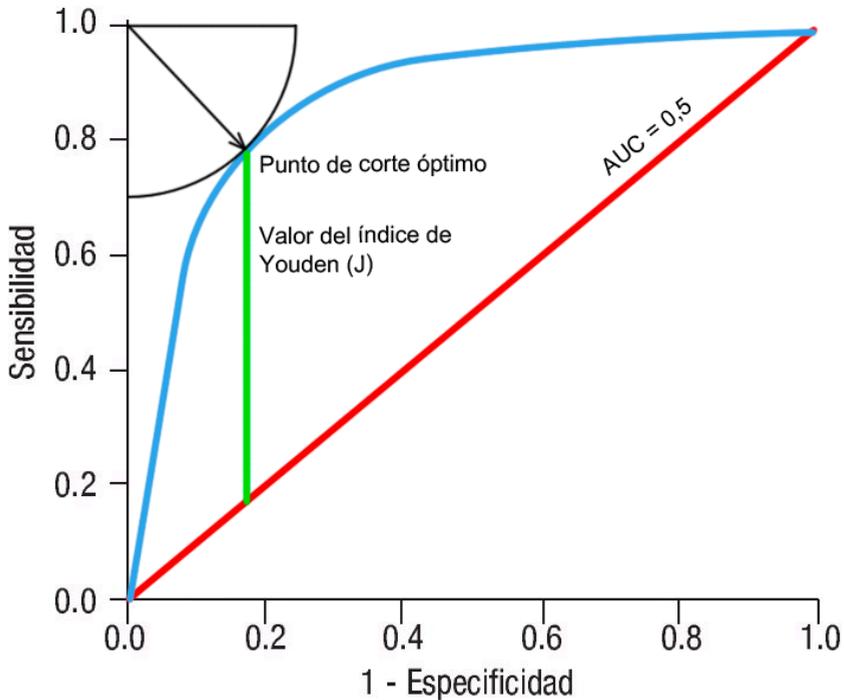


Figura 25

Curva de características operativas del receptor (COR) ejemplificando el valor de la línea diagonal y del punto de corte óptimo (mejor perfil sensibilidad - especificidad). Ilustración del autor

Uno de los inconvenientes asociados al uso de curvas COR e índice de Youden en la determinación de puntos de corte óptimos es que no permiten integrar la variable *tiempo* en su flujo de trabajo, no siendo compatibles por tanto con el modelo de riesgos proporcionales de Cox que se propone como eje central de este trabajo. Para ello, el equipo de Jan Budczies y colaboradores, de la Facultad de Medicina Charité de Berlín, ha desarrollado una herramienta online basada en el paquete de

software estadístico R, de código fuente abierto.^[190] Esta herramienta ofrece cinco métodos diferentes de cálculo y optimización de puntos de corte, de los que son de aplicabilidad para este estudio el basado en curvas COR y el de significación de correlación con supervivencia, que calcula el punto de corte con mayor separación entre las curvas de supervivencia del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizarán ambos y se compararán sus resultados en este trabajo.

3. Resultados



3.1 Caracterización general de la población

En el período de tiempo que comprende este trabajo (enero de 2003 - diciembre de 2011, 9 años) se realizaron en los dos centros hospitalarios un total de 1016 procedimientos programados de reparación de aneurisma de aorta abdominal infrarrenal. De ellos, un 38,3 % (n=389) se realizaron mediante la técnica EVAR, con diferencias significativas entre el Hospital Universitario Central de Asturias (55,5 %) y el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (17,2 %) ($\text{Chi}^2 p < 0,001$). Por lo tanto, 389 pacientes conforman la población accesible sobre la que calcular la incidencia de endofuga tipo 2 en el primer control post-EVAR; sin embargo, 22 pacientes fueron excluidos de este cálculo de incidencia por diversos eventos que impidieron realizar el primer estudio por tomografía computarizada con contraste durante el primer mes postoperatorio, como establecen las guías clínicas.^[37] Estos motivos fueron:

- En 5 casos, se precisó conversión a cirugía abierta durante el procedimiento
- En 7 casos, se produjo el fallecimiento del paciente antes del alta hospitalaria, sin llegar a realizarse el primer control por imagen post-EVAR
- En 6 casos, se produjo el fallecimiento del paciente tras el alta hospitalaria pero antes de realizar el primer control de imagen (mortalidad perioperatoria, antes de los 30 días)

- En 4 casos, los pacientes tenían un diagnóstico de alergia a los contrastes yodados, por lo que se optó por realizar el escáner de control sin contraste endovenoso

La población EVAR sobre la que calcular la incidencia de endofuga tipo 2 queda conformada, por tanto por **367 pacientes**. En el estudio de angiotomografía computarizada practicado en tiempo y forma, durante el primer mes postoperatorio como se ha definido previamente, se identificaron un total de **113 endofugas tipo 2**. La incidencia de este evento se sitúa por tanto, en el **30,8 %**. Esta incidencia fue mayor en el grupo de pacientes del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (39,4 % vs 28,7 %), aunque no llegó a alcanzar la significación estadística (Chi² p=0,079).

Por lo tanto, la muestra sobre la que se realiza este estudio queda conformada por 113 pacientes sometidos a EVAR programado por aneurisma infrarrenal aórtico o aortoiliaco, en los que se encontró una endofuga tipo 2 en el primer control de imagen postprocedimiento. Sin embargo, teniendo en cuenta que las variables resultado principales son la persistencia de la endofuga en un segundo control de imagen (realizado a los 6 meses) y el crecimiento del saco aneurismático a fin del seguimiento, es necesario que los pacientes hayan sido seguidos de forma protocolizada y correcta y se disponga de los estudios correspondientes con los que comparar tanto persistencia como mediciones del saco. Por este motivo, se excluyeron 12 pacientes en el cálculo de persistencia de la endofuga en el segundo control, al carecer de él. La muestra disponible para este cálculo se reduce, por tanto, a **101 pacientes**, y es sobre ellos sobre los que se realiza toda la estadística descriptiva que a

continuación se expone. Además, en otros 14 pacientes no se dispuso de un tercer estudio al final del seguimiento con el que poder establecer el crecimiento del saco aneurismático, por lo que el cálculo de dicho parámetro se realiza sobre una muestra final de 87 enfermos, como se explica en el apartado 3.3.(**Figura 26**, pág. 148)

La edad media de la población a estudio (101 pacientes) fue de $75,6 \pm 7$ años (**Figura 27**), y estuvo compuesta en su inmensa mayoría por varones (93,1 %). Se indicó el tratamiento endovascular del aneurisma en base a un diámetro de la aorta infrarrenal superior a 50 milímetros en 80 casos (79,2 %), mientras que en el resto la indicación se vio forzada por la coexistencia de un aneurisma ilíaco. Sólo 8 pacientes (7,9 %) presentaron diámetros aórticos inferiores a 40 mm. El procedimiento se realizó de forma programada en todos los casos, si bien seis de los pacientes (5,9%) presentaban un aneurisma sintomático y fueron ingresados y programados para reparación no diferible por este motivo.

La distribución de factores de riesgo y comorbilidades en la población puede observarse en la **Figura 28**. Cabe destacar la elevada prevalencia de obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30, y que alcanzó al 76,2 % (n=77) de la muestra estudiada. Los factores de riesgo para la aterosclerosis tienen una importante representación (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia), excepción hecha de la diabetes mellitus, cuya prevalencia fue sólo del 12,9 % (n=13).

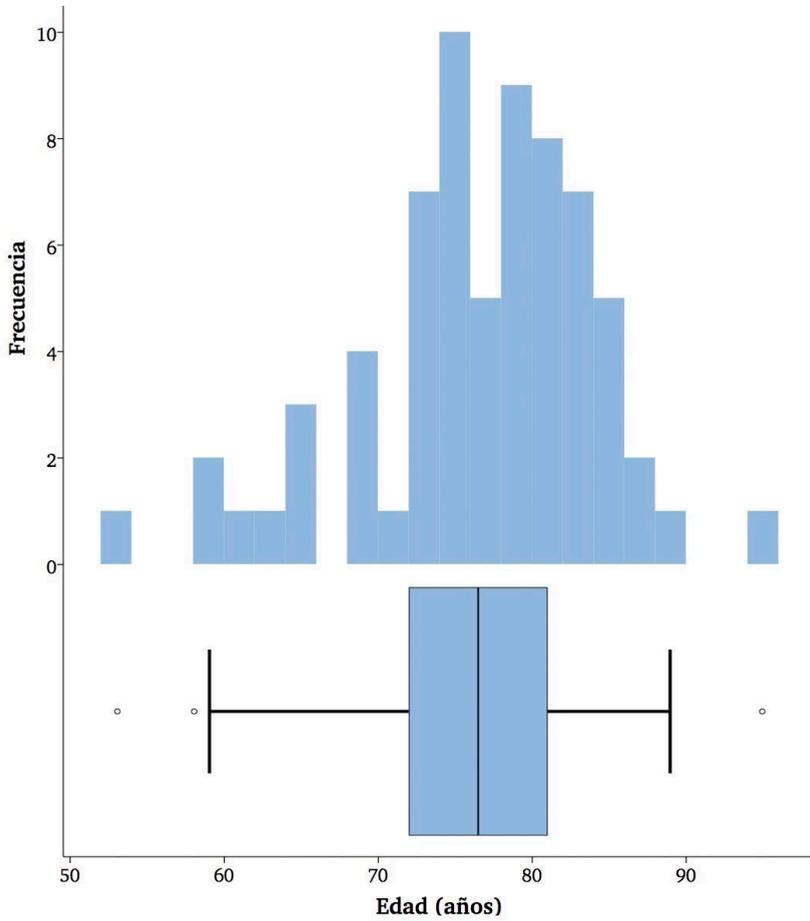


Figura 27
Histograma y diagrama de caja y bigotes con la distribución de la edad en la población a estudio

Tabla 8
Caracterización general de la muestra a estudio y variables resultado principales a lo largo del seguimiento

<i>Variable</i>	<i>Parámetro</i>
Edad	75,6 ± 7 años (rango 53-95 años)
Sexo femenino	6,9 % (n=7)
Diámetro aórtico medio preoperatorio	57,2 ± 12 mm (rango 34-90)
Endoprótesis en configuración bifurcada	88,1 % (n=89)
Mediana de estancia hospitalaria	6 días (rango 1 – 36)
Seguimiento medio	41,5 ± 28 meses
Mortalidad perioperatoria	0
Mortalidad a fin de seguimiento	15,8 % (n=16)
Mortalidad relacionada con el aneurisma	1 (1%)
Complicaciones mayores	3 (3, %)
Complicaciones menores	18 (17,8 %)
Reintervenciones	19 (18,8 %)
Persistencia en el segundo control a 6 meses	59,4 % (n=60)
Crecimiento de saco (> 5 mm) a fin de segtº	37,9 % (n=33/87)
Regresión de saco (> 5 mm) a fin de segtº	34,5 % (n=30/87)
Supervivencia libre de crectº (> 5 mm) a 4 años	58 %
Supervivencia libre de crecimiento (> 5 mm) para los grupos con volumen del nidus de la endofuga mayor y menor de 2,1 mL, a 4 años	72 vs 47 % (log-rank Mantel-Cox p < 0,001)

Para la reparación endovascular del aneurisma se escogió una configuración de endoprótesis bifurcada en 89 casos (88,1 %), optándose por una endoprótesis aortomonoilíaca, la colocación de un ocluser ilíaco contralateral y la realización de un bypass fémoro-femoral en otros 12 casos.(**Tabla 8**) Se indicó el tratamiento con cinco modelos de endoprótesis diferentes: Gore® Excluder (WL Gore and Associates, Flagstaff, AZ, USA), Medtronic® Talent (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA), Medtronic® Endurant (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA), Terumo-Vascutek® Anaconda (Vascutek LTD, Glasgow, Reino Unido) y Cook® Zenith (Cook Medical Inc., Bloomington, IN, USA).(Figura 29) La endoprótesis Gore® Excluder fue una de las primeras en obtener la aprobación de la norteamericana Food and Drug Administration (FDA) gracias al ensayo clínico PIVOTAL; sin embargo, en el seguimiento derivado de dicho estudio se observó una tasa de expansión del saco aneurismático anormalmente elevada en ausencia de endofugas (endotensión),^[191] por lo que se diseñó una nueva versión para sustituir a la primera y se la denominó Excluder *low - permeability* (LP). En nuestra muestra, por tanto, podrá encontrarse alguna subpoblación de pacientes tratados con este modelo en su generación más primitiva, sin que haya sido posible identificarlos. Todos los modelos de Excluder constan de un armazón de nitinol y dos capas (interna y externa) de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE), sin fijación activa en el área infrarrenal. Por su parte, la endoprótesis Talent de Medtronic® consta de una estructura también de nitinol y un recubrimiento textil interno de poliéster, con un stent desnudo de fijación suprarrenal comúnmente denominado *free-flow*. Igual configuración tiene el modelo más moderno de Medtronic, la endoprótesis Endurant®, y su homólogo Zenith de Cook

Medical®. La endoprótesis Anaconda, por su parte, también se fabrica con stents de nitinol y tela de poliéster, si bien su estructura es ligeramente diferente al disponer de un anclaje proximal ovalado con ganchos de fijación activa a la aorta.(Figura 30)

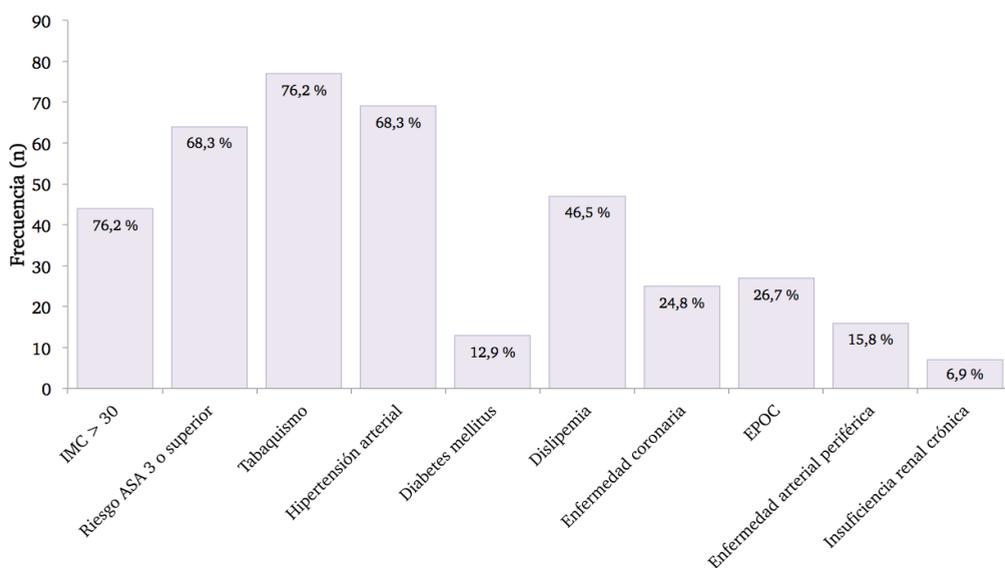


Figura 28
Distribución de factores de riesgo y comorbilidades en la muestra a estudio

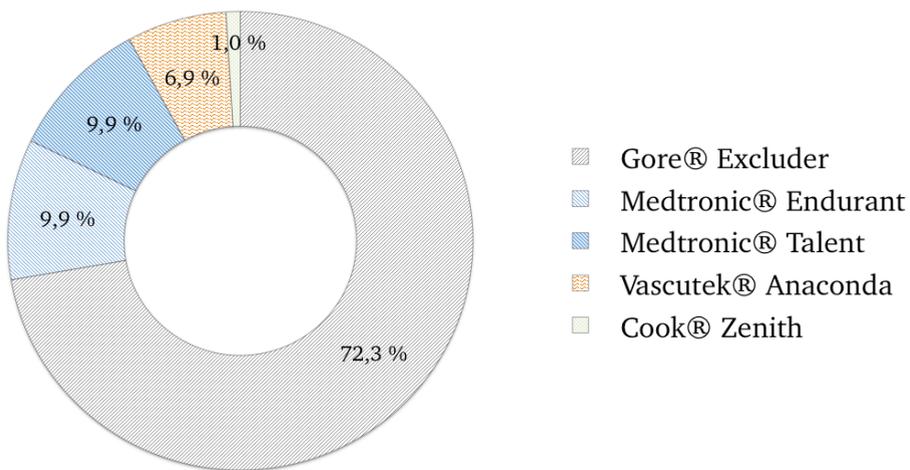


Figura 29
 Modelos de endoprótesis utilizados en los procedimientos EVAR de la muestra a estudio

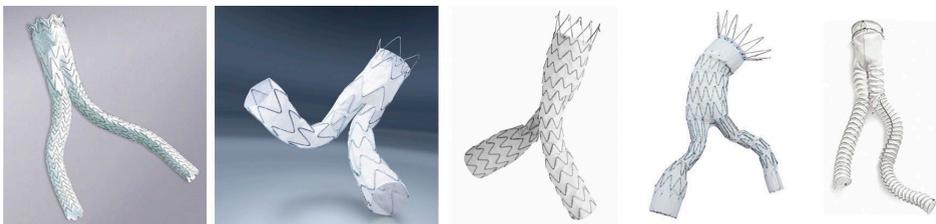


Figura 30
 Modelos de endoprótesis implantados en los pacientes que conforman el estudio. De izquierda a derecha, Gore® Excluder (WL Gore and Associates, Flagstaff, AZ, USA), Medtronic® Talent (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA), Medtronic® Endurant (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA), Terumo-Vascutek® Anaconda (Vascutek LTD, Glasgow, Reino Unido) y Cook® Zenith (Cook Medical Inc., Bloomington, IN, USA)

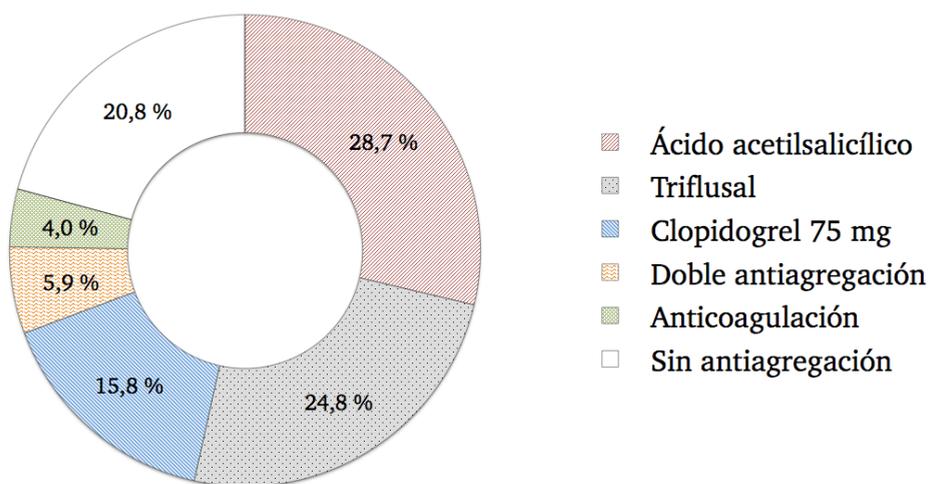


Figura 31
*Fármacos antiagregantes que recibieron los
 pacientes en el momento del alta*

El procedimiento quirúrgico se realizó bajo anestesia general en el 86,1% de los casos (n=87), empleando anestesia raquídea combinada con sedación en los 14 casos restantes. Todos los casos en los que se utilizó anestesia raquídea corresponden al Hospital Universitario Central de Asturias. La mediana de duración del procedimiento se situó en 162,5 minutos, lo que equivale a 2 horas y 40 minutos de tiempo quirúrgico, con un rango de 80 a 410 minutos (para el procedimiento más duradero). No se encontraron diferencias en la mediana de duración del procedimiento entre los dos centros (U de Mann y Whitney $p = 0,527$). Hubo necesidad de transfusión intraoperatoria de concentrados de hematíes en 22 casos (21,8 %), por pérdidas hemáticas durante la cirugía; en 10 casos se transfundió un único concentrado, en seis casos se transfundieron 2, en tres casos se transfundieron 3 y en un

único caso se transfundieron cuatro concentrados de hematíes. Finalmente, la mediana de estancia hospitalaria tras el procedimiento fue de 6 días (rango 1 - 36 días); tampoco se encontraron diferencias que alcanzasen la significación estadística entre ambos centros en este aspecto (U de Mann y Whitney $p = 0,138$).

Previamente al ingreso, 66 pacientes (65,3 %) recibían **tratamiento antiagregante** en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, de acuerdo a las recomendaciones estandarizadas más actuales.^[37] Al alta, se asoció un tratamiento antiagregante *de novo* en 10 pacientes más, totalizando 76 pacientes antiagregados tras el EVAR (75,2 %). Cuatro pacientes recibían tratamiento anticoagulante oral, que se sustituyó por heparinas de bajo peso molecular durante el ingreso y se reintrodujo después del procedimiento quirúrgico; la indicación para dicho tratamiento fue una fibrilación auricular crónica en tres casos y una fibrilación auricular paroxística en uno. Al alta, se indicó tratamiento antiagregante con 100 mg de ácido acetilsalicílico cada 24 horas en 25 pacientes, con 150 mg en 3 pacientes y con 300 mg en un paciente más. 16 enfermos (15,8 %) recibieron 75 mg diarios de clopidogrel; se ha encontrado justificación para su empleo en lugar de los salicilatos en 2 casos de hipersensibilidad y en 7 pacientes coronarios con indicación por parte del Servicio de Cardiología para su empleo. Además, 5 pacientes recibían doble antiagregación antes del procedimiento en relación con eventos coronarios previos; en todos ellos se mantuvo dicho tratamiento y se añadió el clopidogrel a un paciente tratado previamente con salicilatos que sufrió un episodio de ángor coronario (infarto no Q) en el postoperatorio inmediato. Se empleó

triflusal 300 mg/día como antiagregante en 25 casos (24,8 %). Sin que haya podido encontrarse contraindicación específica para recibir el tratamiento, 21 pacientes no recibieron ningún antiagregante al alta (20,8%).(Figura 31)

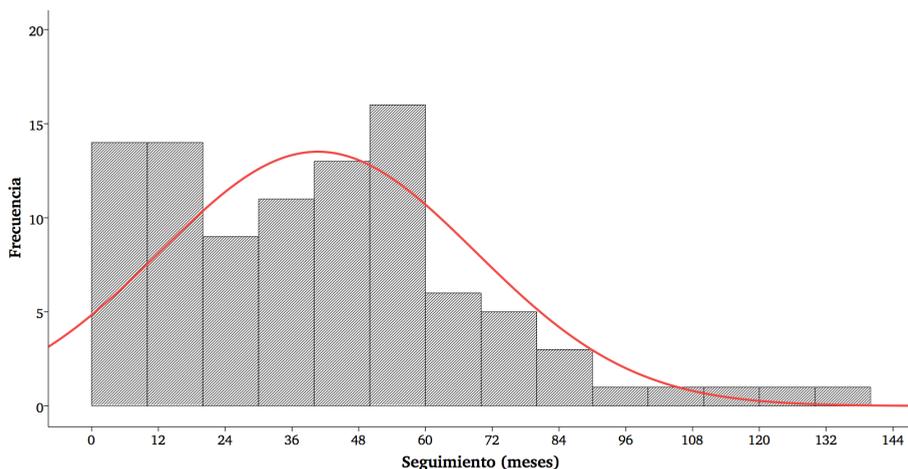


Figura 32
*Histograma del tiempo de seguimiento (en meses)
para los pacientes incluidos en el estudio*

El seguimiento postoperatorio se prolongó una media de $41,5 \pm 28$ meses (**Figura 32**). Un total de 16 pacientes fallecieron a lo largo de él, sin que se registrara ninguna muerte perioperatoria (en los primeros 30 días) y con un único caso de mortalidad relacionada con el aneurisma. Éste se debió a una endofuga tipo 2 persistente y con crecimiento del saco aneurismático, que precisó varios intentos de tratamiento por embolización que resultaron infructuosos, y a quien se decidió no tratar en más ocasiones de común acuerdo con la familia, dada la avanzada edad del paciente y una demencia senil tipo Alzheimer también avanzada. En cuanto al resto de pacientes fallecidos, sólo se

pudo identificar la causa de la muerte en nueve casos: un infarto agudo de miocardio, una neumonía severa, dos casos de neoplasia de origen digestivo, una neoplasia de origen prostático, tres casos de deterioro general no especificado y dos pacientes que fueron encontrados por sus familiares una vez ocurrido el óbito, sin que se practicase autopsia alguna. La supervivencia global de la población fue del 75 % a 5 años. (Figura 33)

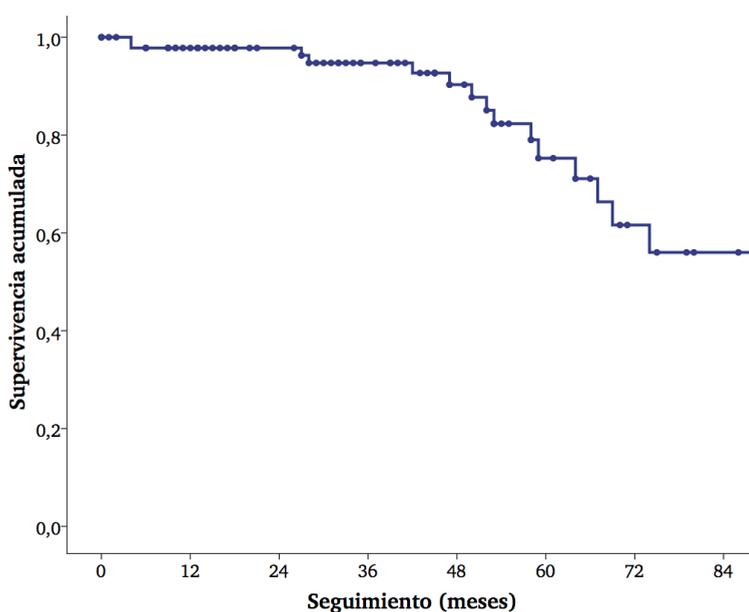


Figura 33
Función de supervivencia global de la población a estudio (Kaplan - Meier)

A lo largo del seguimiento se registraron tres casos de complicaciones mayores (3,9%): un sangrado importante a través del acceso femoral izquierdo que precisó reintervención inmediata, un caso de ángor coronario postoperatorio (infarto no Q) y un edema agudo de pulmón. Asimismo, se registraron

18 casos de complicaciones menores: 4 hematomas inguinales (de los cuales uno precisó reintervención), 3 linforreas a través de la herida quirúrgica (una precisó reintervención para limpieza y exéresis linfática), 5 síndromes de exclusión aórtica, 1 infección de herida quirúrgica, 1 infección protésica que requirió la retirada del bypass fémoro-femoral y la realización de uno nuevo, 1 infección inguinal, 1 trombosis venosa profunda, 1 gastroenteritis aguda y 1 síndrome confusional.

3.2 Anatomía de las endofugas a estudio

Para realizar el estudio anatómico de cada una de las 101 endofugas se utilizaron tanto los estudios de angiotomografía computarizada en cortes axiales como la renderización tridimensional de cada endofuga, con el programa Mimics® (Materialise, Leuven, Bélgica). Los datos derivados de este estudio anatómico pueden encontrarse en la **Tabla 9**. Como puede observarse, el volumen medio de las endofugas estudiadas no siguió una distribución normal (test Kolmogorov-Smirnov $p=0,001$) (**Figura 34**) y por tanto no sería correcto describirlo utilizando la media aritmética. La mediana de volumen del nidus reconstruido tridimensionalmente se sitúa en torno a los 2,1 mL, si bien este parámetro tiene una gran heterogeneidad entre endofugas. Pueden verse ejemplos de caracterización anatómica de nidus de endofuga en la **Figura 35** y en la **Figura 36**.



Figura 35

Medición de área máxima del nidus en cortes axiales, diámetro máximo del nidus y renderizado tridimensional de la cavidad de endofuga, con el software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Bélgica)

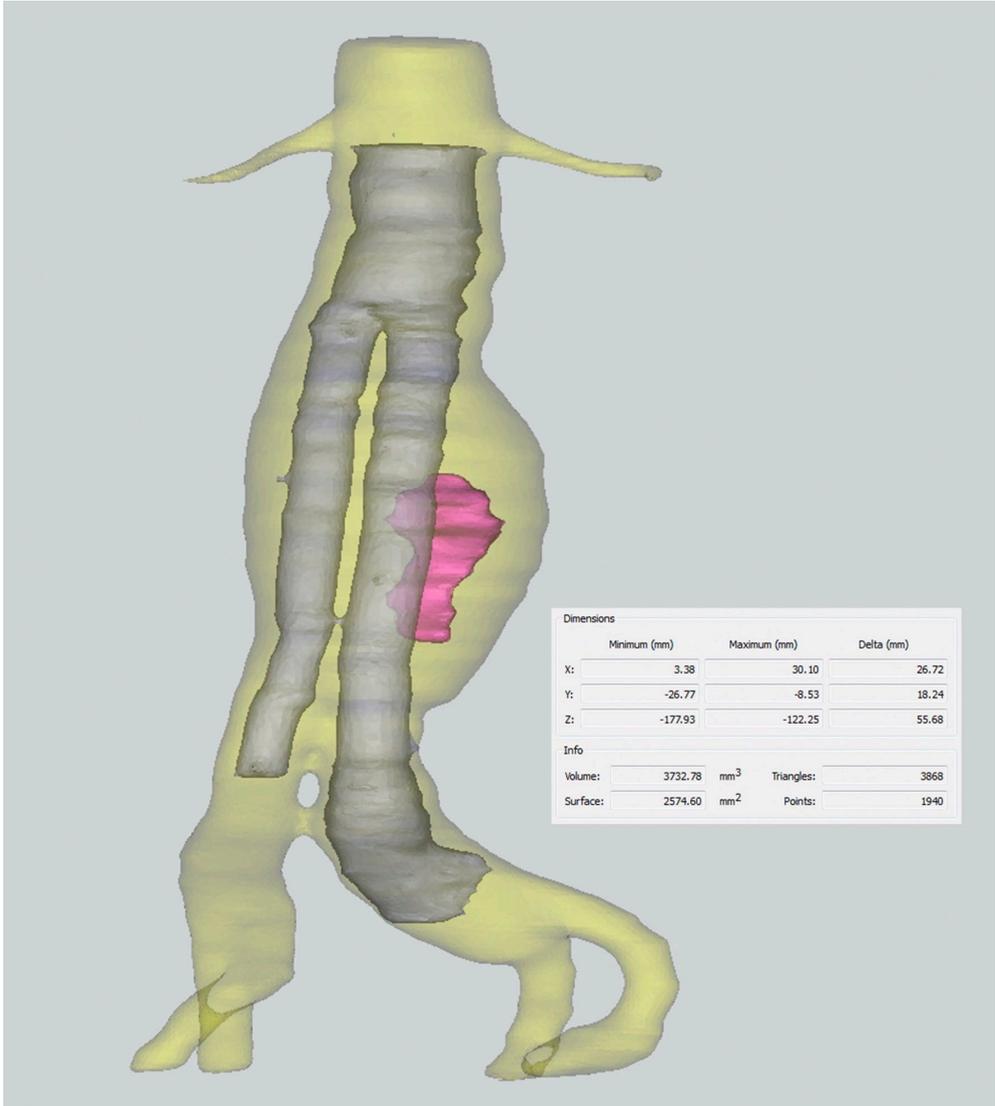


Figura 36

Renderizado tridimensional completo de un eje de aorta infravisceral con la prótesis EVAR colocada en su interior y albergando un nidus de endofuga tipo 2. Volumetría de dicho nidus utilizando el software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Bélgica)

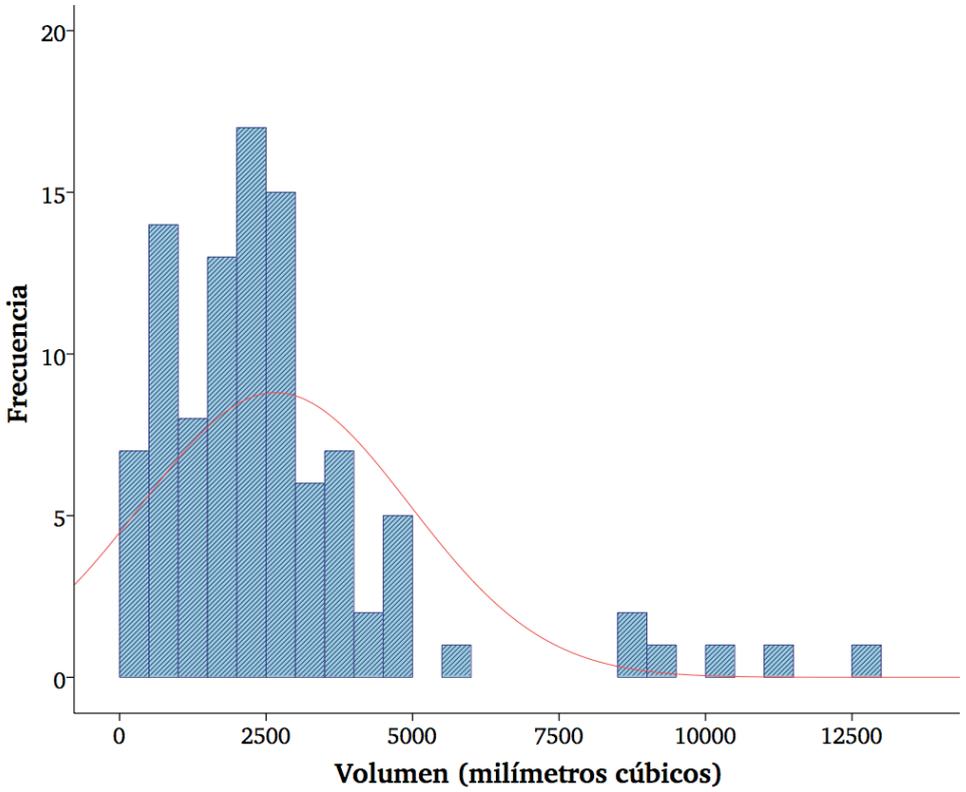


Figura 34
Histograma sobre el volumen del nidus de endofuga renderizado tridimensionalmente

Tabla 9
Características anatómicas de las endofugas tipo 2 estudiadas

<i>Variable</i>	<i>Parámetro</i>
Diámetro axial medio del nidus	15,6 ± 7 mm
Longitud craneocaudal media del nidus	30,3 ± 23 mm
Área axial media del nidus	176,6 ± 130 mm ²
Mediana de volumen del nidus renderizado en 3D	2751,2 ± 2320 mm ³ (rango 75,1 – 12687,8)
Número medio de colaterales permeables por paciente	1,46 ± 0,4
Número total de nidus de endofuga independientes	113
Número medio de colaterales permeables por nidus	1,49 (total 169 colaterales permeables)
Forma del nidus	Cilíndrica n = 63/113 (55,7 %) Semilunar n = 37/113 (32,7 %) Espiral n = 13/113 (11,6 %)
Localización del nidus (Figura 37)	Anterior n=31/113 (27,4 %) Derecho n=15/113 (13,3 %) Izquierdo n=4/113 (3,5 %) Posterior n=50/113 (44,4 %) Circundante n=13/113 (11,5%)
Endofugas complejas	29 (28,7 %)
Endofugas múltiples	9 (8,9 %)
Colaterales permeables (Figura 38)	Mesentérica inferior n=55 Hipogástrica n=10 Lumbar derecha n=49 Lumbar izquierda n=52 Renal polar / accesoria n=2 No identificable n=1
Tratamientos de endofuga tipo 2	17 (16,8 %)
Tratamientos con resultado exitoso	9 (52,9 %)

En total, se identificaron 113 nidus de endofuga, sin conexión entre sí, en los 101 pacientes que componen la muestra del estudio. Esto quiere decir que en 95 pacientes se encontró un único nidus de endofuga, mientras que en otros 9 casos se encontraron dos nidus de endofuga en el mismo enfermo (*endofuga múltiple*). Los nidus tenían mayoritariamente forma cilíndrica (55,7 %) y se ubicaban preferentemente en los sectores anterior (27,4 %) y posterior (44,3 %) del perímetro del aneurisma. (**Figura 37**)

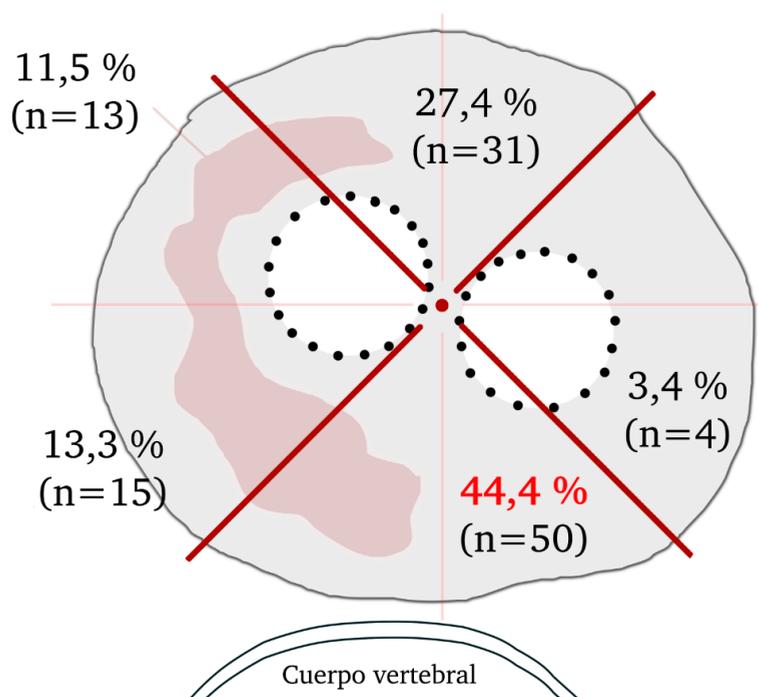


Figura 37
Localización de los nidus de endofuga identificados según la segmentación en arcos de 45° del perímetro de trombo circundante

Se identificaron un total de 169 vasos colaterales permeables en la muestra a estudio, en comunicación visible con los 113 nidus de endofuga anteriormente descritos. (**Figura 38**) El vaso colateral permeable más frecuente fue una arteria lumbar (59,8 %), seguido por la arteria mesentérica inferior (32,5 %). En un único caso se visualizó un segmento de vaso en contacto con el nidus de la endofuga pero no fue posible identificarlo anatómicamente. 29 de los pacientes (28,7 %) presentaban más de un vaso colateral en contacto con cada nidus de endofuga, sin que sea posible establecer el papel que juegan en su perfusión al tratarse la tomografía contrastada de una prueba estática; no cabe por tanto atribuir el nombre de “vaso nutricio” o “vaso de salida” a estas colaterales, sino hablar simplemente de *endofuga compleja* al definir como tal el tener varios vasos en contacto con la cavidad. El número medio de vasos colaterales por cada nidus de endofuga fue de $1,46 \pm 0,4$.

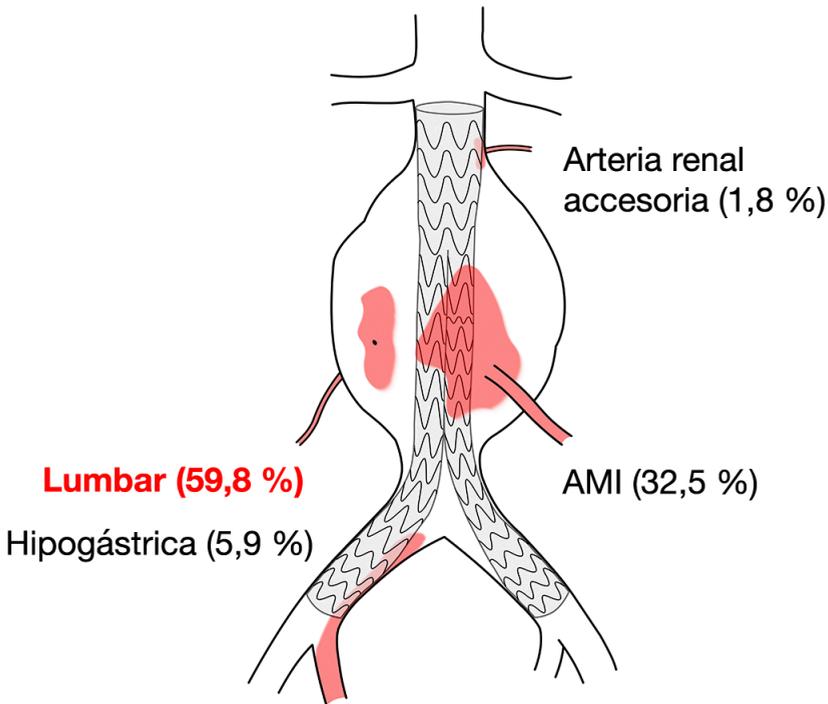


Figura 38

Ramas colaterales de la aorta infrarrenal encontradas permeables y en contacto con los nidus de endofuga tipo 2

Diecisiete de las 101 endofugas tipo 2 detectadas en el primer control se consideraron susceptibles de ser tratadas a lo largo del seguimiento. En todas ellas se cumplió la premisa de persistir en los controles subsiguientes; sin embargo, de los 17 tratamientos indicados sólo 7 (41 %) asociaron crecimiento de saco superior a 10 mm, que es la indicación considerada adecuada en el momento actual.^[37] En otros cuatro casos el aumento de tamaño del saco se situó entre 5 y 10 mm respecto al diámetro preoperatorio, y en los seis casos restantes no hubo crecimiento significativo, por lo que se trataron en base exclusivamente a su persistencia en controles sucesivos. Todos

los casos en los que se indicó tratamiento sin cumplir la indicación actual corresponden a procedimientos realizados entre 2003 y 2006, donde la necesidad de tratar una endofuga persistente en el tiempo era objeto de controversia y no se disponía de evidencia sólida al respecto de la benignidad o malignidad de las endofugas tipo 2. La mediana de tiempo transcurrido desde la intervención hasta el tratamiento fue de 38 meses (rango 6 - 69 meses), lo que corresponde a 3 años y 2 meses después de la cirugía.(Figura 39)

En todos los casos se indicó primero un intento de embolización endovascular, por vía transarterial en 9 ocasiones y translumbar en otros 6. En dos casos más se identificó una endofuga tipo 1 en el estudio angiográfico, bien desencadenada por la endofuga tipo 2 o relacionada con ella por comunicación con la arteria colateral como vaso eferente, y se consiguió tratar con éxito. En conjunto, la tasa de éxito del primer tratamiento de las 17 endofugas tipo 2 fue del 52,9 % (n=9), definiendo el éxito como conseguir negativizar la visualización de la endofuga en la angiografía de control final del procedimiento. En tres casos de fracaso técnico del tratamiento se consiguió a posteriori éxito clínico, al estabilizarse el crecimiento del saco asociado a la endofuga, pese a continuarse visualizando ésta. Un caso precisó ligadura abierta de las ramas colaterales tras laparotomía y exposición retroperitoneal; tras el procedimiento abierto, apareció una nueva endofuga por arterias lumbares, más proximal a la que se había conseguido tratar exitosamente. En otros dos casos se intentó sin éxito la embolización por acceso translumbar al saco, tras fracasar el intento por vía transarterial. Y finalmente, en otros tres casos se identificó posteriormente otra endofuga tipo 2 sin relación con la primera (tratada con

éxito) en los controles de seguimiento posterior. Como ya se ha indicado previamente, en un caso se intentó infructuosamente el tratamiento transarterial, y tras él lo que inicialmente se identificaba como endofuga tipo 2 simple se filió como una endofuga compleja que implicaba a arterias lumbares, mesentérica inferior y sacra media. Se descartaron nuevos procedimientos terapéuticos debido a la avanzada edad del paciente y a un deterioro cognitivo también muy marcado, por lo que el aneurisma continuó su crecimiento hasta los 120 mm y llevó al exitus por rotura del mismo.

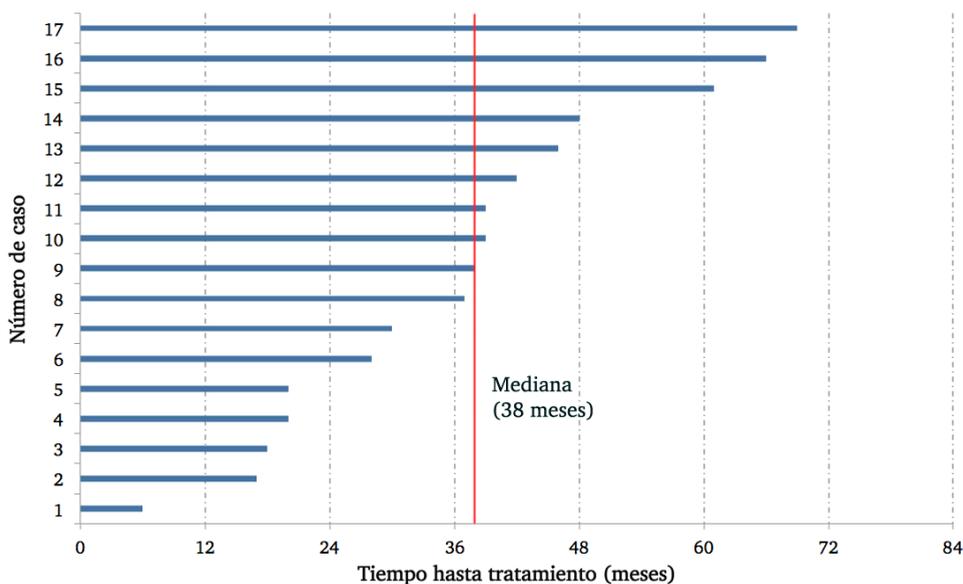


Figura 39
Tiempo (en meses) hasta el tratamiento de una endofuga tipo 2 en los 17 pacientes que lo recibieron

3.3 Variables resultado y estadística inferencial

Factores predictores de persistencia de la endofuga tipo 2

Como ya se ha indicado previamente, de las 113 endofugas tipo 2 detectadas en el primer control sólo 101 se consideraron válidas para el estudio de persistencia en un segundo control, ya que las 12 restantes carecían de dicho estudio. **(Figura 26)** La tasa de persistencia de las endofugas tipo 2 a seis meses fue del 59,4 % (n=60). **(Tabla 8)** Como era esperable, la tasa de crecimiento del saco aneurismático a fin de crecimiento fue significativamente superior en el grupo con endofugas persistentes (45 %, n=27) frente al grupo con endofugas transitorias (14,6 %, n=6) (Chi² p=0,001). Presentar una endofuga tipo 2 persistente, sin embargo, no se asoció a un riesgo elevado de sufrir complicaciones mayores o mortalidad. **(Tabla 10)**

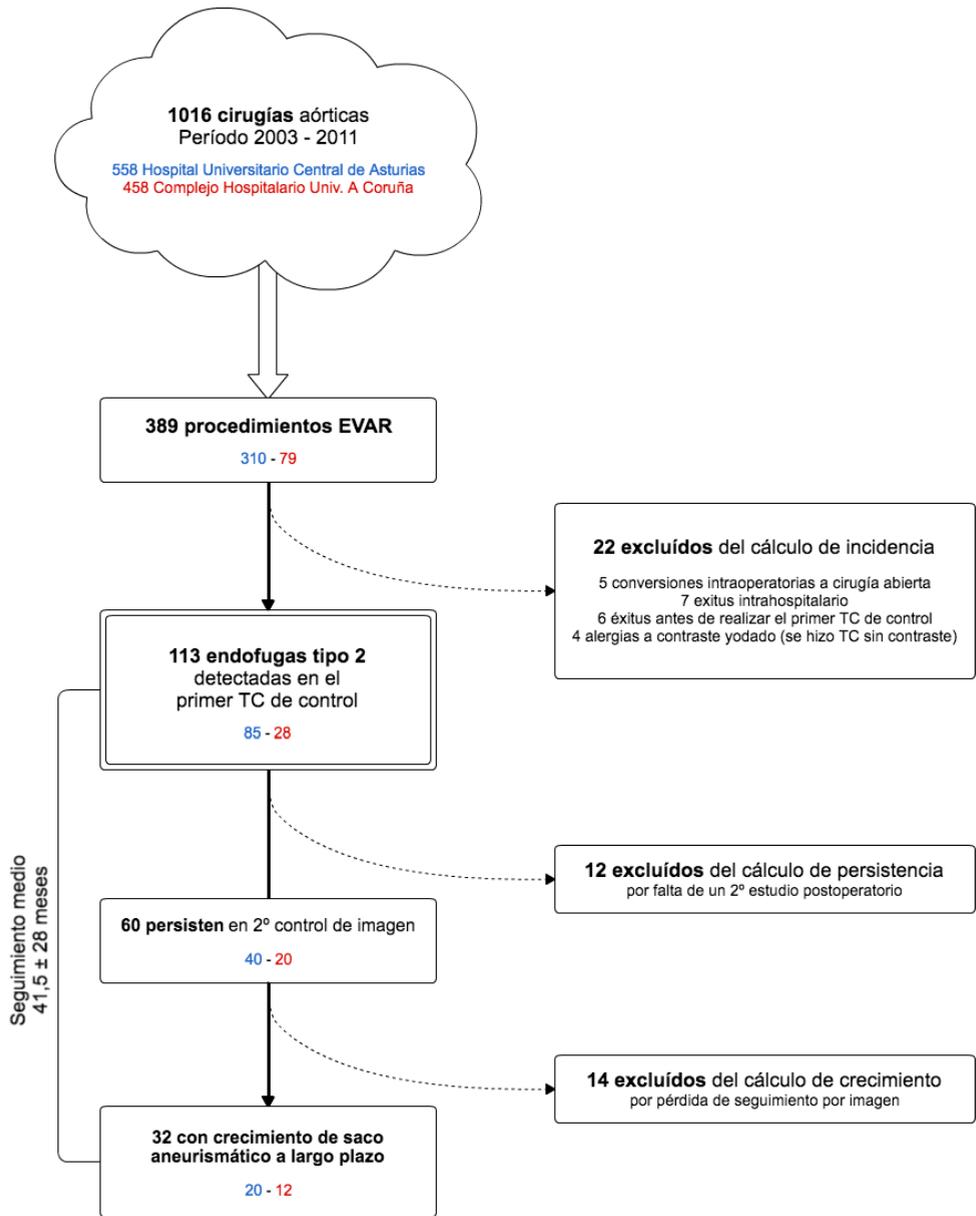


Figura 26
Esquema general del estudio con expresión de pacientes incluidos y excluidos en cada paso

Ninguna variable biométrica, factor de riesgo, comorbilidad o condición previa se asoció de forma significativa a la persistencia de la endofuga en un segundo control de imagen. **(Figura 40)(Tabla 10)** Tampoco hubo diferencias significativas en el diámetro máximo medio del aneurisma en el estudio preoperatorio ($57,8 \pm 14$ en el grupo con persistencia vs. $56,3 \pm 8$ en el grupo con endofuga transitoria, Chi^2 $p=0,460$), ni entre los distintos modelos de endoprótesis utilizados. La transfusión de concentrados de hematíes durante la cirugía y la antiagregación con salicilatos (frente a otros fármacos) se comportaron como factores protectores frente a la persistencia de la endofuga, con tasas de persistencia respectivamente del 15,0 y del 20,0 % (recordemos que la tasa general fue del 59,4 %). **(Figura 41)**

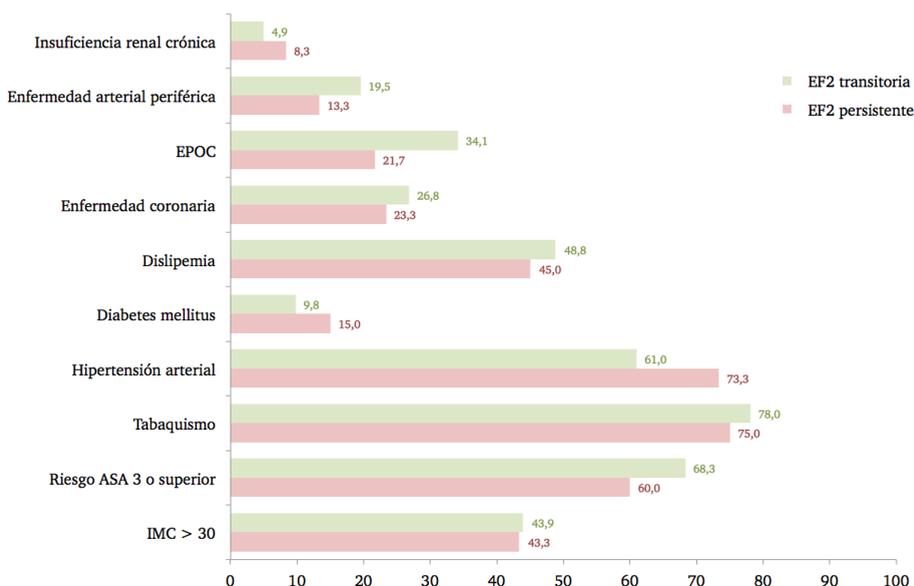


Figura 40
Comparativa de la distribución de factores de riesgo entre los pacientes con endofuga tipo 2 transitoria y persistente

La **morfometría de la endofuga** sí mostró varios parámetros que se comportaron como factores predictores de persistencia. Así lo hicieron la longitud craneocaudal del nidus de la endofuga, el volumen del nidus renderizado en tres dimensiones, la suma de diámetros de los vasos colaterales aferentes y el diámetro del vaso aferente más grande. La localización del nidus de la endofuga, su forma o el vaso colateral más grande en conexión con él no mostraron asociación estadísticamente significativa, como tampoco lo hicieron las endofugas complejas y las endofugas múltiples. (**Tabla 11**) Utilizando los valores con asociación univariante significativa y otros definidos por la literatura como factores de riesgo de persistencia (ver **apartado 2.10**) se construyó un modelo de regresión logística binaria. En este análisis no se incluyeron como covariables ni el sexo femenino ni el patrón circundante de la endofuga por su baja representación en nuestra muestra (7 casos para ambas variables). Se incluyó además el volumen del nidus de la endofuga en detrimento del diámetro máximo en cortes axiales y de la longitud craneocaudal del nidus, al tratarse de variables dependientes entre sí que podrían actuar como factores de confusión. Se obtuvo un modelo con regular bondad de ajuste según el test de Hosmer y Lemeshow ($p=0,451$); este modelo fue capaz de predecir correctamente el 68,8 % de los casos de persistencia; (**Tabla 12**) recordemos que el test de Hosmer y Lemeshow utiliza como hipótesis alternativa que el modelo **no** se ajusta a la realidad, por lo que un p-valor superior a 0,05 implica que lo que observamos se ajusta suficientemente a lo esperado bajo el modelo. El único predictor independiente de persistencia fue el presentar un volumen del nidus de la endofuga superior a 2,4 mL (OR 5,602, IC 95 % 1,90 - 16,43,

p=0,002). La justificación para el empleo de este punto de corte en la categorización se expone en el apartado siguiente (3.4).

Tabla 12

Resultados de la regresión logística binaria realizada con respecto a la persistencia de la endofuga (Hosmer - Lemeshow p=0,451, bondad de ajuste 68,8 %)

Variable	Significación	Odds ratio	Intervalo de confianza al 95 %
Edad	0,570	1,019	0,95 – 1,09
Diámetro máximo del aneurisma pre-cirugía	0,347	1,020	0,98 – 1,06
Transfusión intraoperatoria	0,224	0,470	0,14 – 1,59
Antiagregación con salicilatos	0,146	0,454	0,16 – 1,31
Diámetro del vaso aferente más grande	0,219	1,207	0,89 – 1,63
Volumen del nidus > 2,4 mL	0,002	5,602	1,90 – 16,43

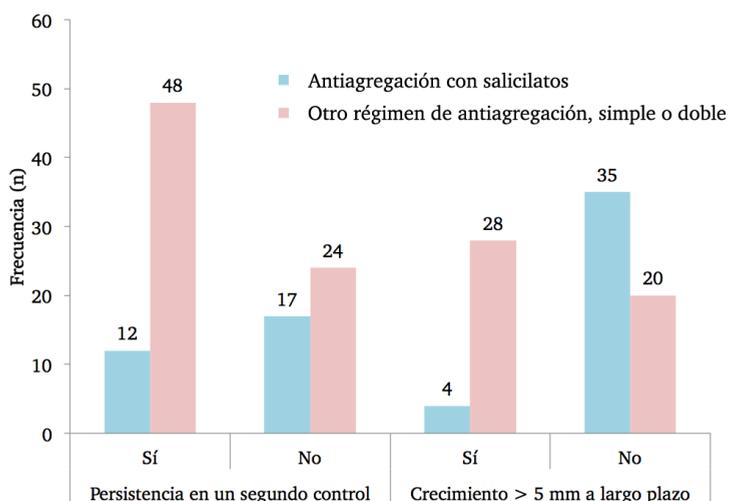


Figura 41

Comparativa de las tasas de persistencia en el segundo control y de crecimiento del saco a fin de seguimiento entre los pacientes antiagregados con salicilatos y los antiagregados con otros fármacos

Tabla 10

*Asociaciones univariantes entre los distintos factores de riesgo (comorbilidades y características del pacientes) con las variables resultado: persistencia y crecimiento del saco. IMC, índice de masa corporal; ASA, Asociación Americana de Anestesiología; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *, test exacto de Fisher*

Variable	Persistencia en el segundo control de imagen			Crecimiento del saco > 5 mm a fin de seguimiento		
	Sí (n=60)	No (n=41)	p-valor	Sí (n=32)	No (n=55)	p-valor
Edad	76,1 ± 7	74,8 ± 7	0,389	77,7 ± 7	75,1 ± 7	0,111
Sexo femenino	4 (6,7%)	3 (7,1%)	0,598*	3 (9,4%)	4 (7,3%)	0,705*
IMC > 30 (obesidad)	26 (43,3%)	18 (43,9%)	0,955	13 (40,6%)	23 (41,2%)	0,913
Riesgo ASA 3 o superior	36 (60,0%)	28 (68,3%)	0,396	21 (65,6%)	36 (65,4%)	0,987
Tabaquismo	45 (75,0%)	32 (78,0%)	0,724	23 (71,2%)	43 (78,2%)	0,507
Hipertensión arterial	44 (73,3%)	25 (61,0%)	0,190	26 (81,2%)	37 (67,3%)	0,160
Diabetes mellitus	9 (15,0%)	4 (9,7%)	0,552*	5 (15,6%)	4 (7,3%)	0,280*
Dislipemia	27 (45,0%)	20 (48,8%)	0,708	17 (53,1%)	23 (41,2%)	0,308
Enfermedad coronaria	14 (23,3%)	11 (26,8%)	0,689	8 (25,0%)	16 (29,1%)	0,681
Revascularización coronaria	8 (13,3%)	3 (7,1%)	0,518*	2 (6,2%)	8 (14,5%)	0,313*
EPOC	13 (21,7%)	14 (34,1%)	0,164	5 (15,6%)	17 (30,9%)	0,132*
Enfermedad arterial periférica	8 (13,3%)	8 (19,5%)	0,404	5 (15,6%)	10 (18,2%)	0,503*
Insuficiencia renal crónica	5 (8,3%)	2 (4,9%)	0,582*	2 (6,2%)	6 (10,1%)	0,705*
Creatinina sérica	1,25 ± 1,4	1,09 ± 0,3	0,477	1,09 ± 0,2	1,28 ± 1,4	0,516
Diámetro máximo medio preoperatorio del aneurisma	57,8 ± 14	56,3 ± 8	0,538	59,4 ± 13	55,6 ± 11	0,160
Endoprótesis modelo GORE® Excluder	45 (75,0%)	28 (68,3%)	0,460	27 (84,4%)	35 (63,6%)	0,039
Endoprótesis Medtronic®	11 (18,3%)	9 (21,9%)	0,654	5 (15,6%)	14 (25,4%)	0,420*
Endoprótesis aorto-uniiliaca	6 (10,0%)	6 (14,6%)	0,480	4 (12,5%)	7 (12,7%)	0,627*
Transfusión intraoperatoria	9 (15,0%)	13 (48,1%)	0,046	5 (15,6%)	14 (25,4%)	0,420*
Antigregación con salicilatos	12 (20,0%)	17 (41,5%)	0,019	4 (12,5%)	21 (38,2%)	0,014*
Antigregación con clopidogrel	10 (16,6%)	6 (14,6%)	0,784	8 (25,0%)	8 (14,5%)	0,225
Antigregación con triflusal	16 (26,6%)	9 (21,9%)	0,590	9 (28,1%)	14 (25,4%)	0,785
Complicaciones mayores	1 (1,6%)	2 (4,9%)	0,565*	1 (3,1%)	2 (3,6%)	0,699*
Mortalidad global	13 (21,6%)	3 (7,1%)	0,058*	8 (25,0%)	5 (9,1%)	0,062*
Persistencia en el 2º control de imagen	-	-	-	27 (84,4%)	24 (43,6%)	< 0,001
Crecimiento del saco aneurismático a fin de seguº	3,5 ± 12	-3,9 ± 16	0,015	12,3 ± 8	-6,8 ± 12	< 0,001

Tabla 11

*Asociaciones univariantes entre las características anatómicas y morfológicas de las endofugas estudiadas con las variables resultado: persistencia y crecimiento del saco. *, test exacto de Fischer*

Variable	Persistencia en el segundo control de imagen			Crecimiento del saco > 5 mm a fin de seguimiento		
	Sí (n=60)	No (n=41)	p-valor	Sí (n=32)	No (n=55)	p-valor
Diámetro axial medio del nidus (mm)	15,9 ± 7	14,4 ± 7	0,301	16,3 ± 8	14,8 ± 7	0,387
Longitud craneocaudal media del nidus (mm)	33,5 ± 26	22,6 ± 16	0,018	34,4 ± 28	25,3 ± 18	0,071
Área axial media del nidus (mm ²)	180,6 ± 145	237,7 ± 495	0,405	187,1 ± 164	227,5 ± 433	0,619
Volumen del nidus renderizado en 3D (mm ³)	3422,6 ± 2596	1544,4 ± 1004	<0,001	3670,1 ± 2874	2123,6 ± 1889	0,003
Número de colaterales permeables por paciente	1,57 ± 0,7	1,34 ± 0,6	0,098	1,56 ± 0,7	1,45 ± 0,7	0,489
Suma de diámetros de colaterales aferentes (mm)	5,2 ± 4	3,5 ± 2	0,013	4,9 ± 3	4,6 ± 4	0,652
Diámetro del vaso aferente más grande (mm)	3,65 ± 2,0	2,07 ± 1,2	0,011	3,38 ± 1,7	3,29 ± 1,9	0,829
Nidus cilíndrico	26 (43,3 %)	24 (58,5 %)	0,133	15 (46,9 %)	28 (50,9 %)	0,717
Nidus espiral	9 (15,0 %)	4 (9,7 %)	0,552	5 (15,2 %)	7 (12,7 %)	0,753*
Nidus en localización posterior	26 (43,3 %)	14 (34,1 %)	0,354	11 (34,2 %)	23 (41,8 %)	0,493
Nidus en localización anterior	11 (18,3 %)	13 (31,7 %)	0,121	10 (31,2 %)	12 (21,8 %)	0,329
Nidus circundante	3 (5,0 %)	4 (6,7 %)	0,598*	3 (9,4 %)	3 (5,4 %)	0,665*
Endofuga tipo 2 compleja	20 (33,3 %)	9 (21,9 %)	0,214	11 (34,2 %)	13 (23,6 %)	0,280
Endofuga tipo 2 múltiple	26 (43,3 %)	12 (29,2 %)	0,152	14 (43,7 %)	19 (34,5 %)	0,394
Endofuga por arteria lumbar	33 (55,0 %)	21 (51,2 %)	0,708	14 (43,7 %)	33 (60,0 %)	0,143
Endofuga por arteria mesentérica inferior	18 (30,0 %)	20 (48,8 %)	0,056	15 (46,9 %)	17 (30,9 %)	0,136

Factores predictores de crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento

El análisis predictivo del crecimiento del saco aneurismático a largo plazo precisó de la exclusión de 14 pacientes que sí se habían tenido en cuenta para el análisis de persistencia. **(Figura 26, pág. 148)** En todos estos casos, se dispuso de un primer estudio postoperatorio y de un segundo estudio a los seis meses, pero no se contó con un estudio posterior a esa fecha para analizar la evolución del saco aneurismático. La muestra para este análisis queda conformada, por tanto, por 87 pacientes. La mediana de crecimiento en este grupo fue de 0 mm (no variación respecto al diámetro preoperatorio), con un rango que oscila entre 53 mm de regresión y 47 de crecimiento. 27 (31,0 %) pacientes experimentaron una regresión del saco superior a 5 mm, 28 pacientes (32,2 %) mantuvieron estable el diámetro entre -5 y +5 mm, y finalmente **32 pacientes (36,8 %) experimentaron aumento en el diámetro preoperatorio superior a 5 mm**, lo que constituye la variable resultado principal de este estudio. **(Figura 42)** Este último grupo aumentó el diámetro máximo del aneurisma una media de $12,3 \pm 8$ mm.

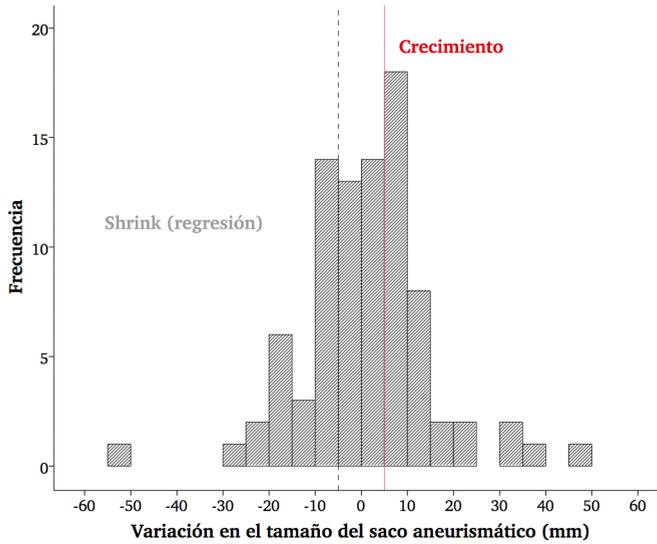


Figura 42
Histograma con la distribución del crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento

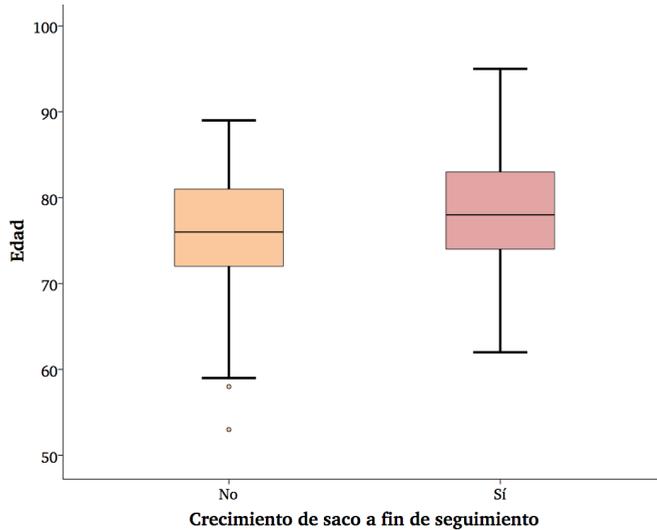


Figura 43
Diagramas de caja y bigotes con la distribución de la edad poblacional en los grupos con y sin crecimiento del saco aneurismático

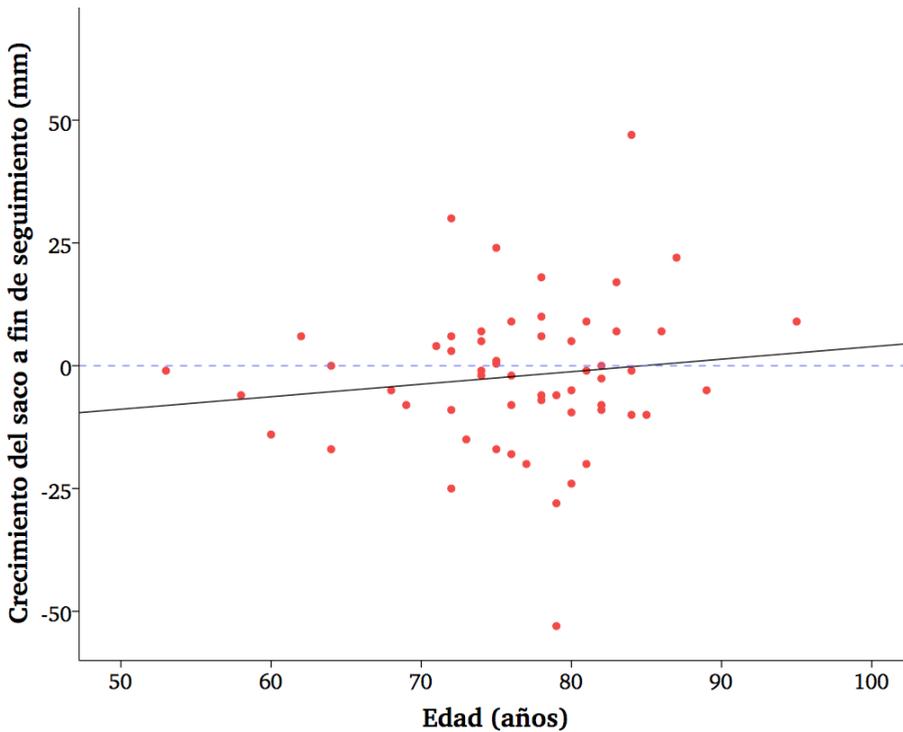


Figura 44

Correlación entre edad de la población y crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento. Se observa una correlación débilmente positiva (Rho de Spearman = 0,106) y que no alcanza la significación estadística (p=0,433)

Al igual que en la persistencia de la endofuga, ninguna variable biométrica, factor de riesgo, comorbilidad o condición previa de los pacientes se asoció de manera significativa a un crecimiento del saco aneurismático superior a 5 mm. **(Figura 40)(Figura 43)** La edad, factor de riesgo que algunos estudios apuntan como relacionado con el crecimiento del saco, no mostró diferencias significativas y una correlación sólo débilmente positiva con el crecimiento (Rho de Spearman = 0,106), que no llegó a alcanzar la significación estadística (p=0,433). **(Figura**

44) Por otro lado y de forma notable, los pacientes tratados con endoprótesis del modelo GORE® Excluder tuvieron una tasa de crecimiento > 5 mm significativamente superior a los tratados con cualquier otro dispositivo (84,4 % vs 63,6 %, Chi2 p=0,039). De nuevo y al igual que para la persistencia de la endofuga, la antiagregación con salicilatos se comportó como un factor protector frente al crecimiento del saco aneurismático a largo plazo, siendo la tasa en el grupo tratado con estos fármacos del 12,5 % frente a un 38,2 % para los que recibieron cualquier otro antiagregante (Fischer p=0,014). **(Tabla 10)(Figura 41)** La supervivencia libre de crecimiento fue significativamente inferior en el grupo tratado con antiagregantes diferentes al ácido acetilsalicílico (a 5 años, 48 % vs 78 %, log-rank Mantel y Cox p = 0,038). **(Figura 45)** Por último y como es obvio, en consonancia con toda la evidencia existente hasta la fecha, las endofugas persistentes se asociaron al crecimiento del saco aneurismático de forma significativa: un 84,4 % de los pacientes con crecimiento las presentaban, frente a un 43,6 % de los pacientes sin crecimiento (Chi2 p<0,001)

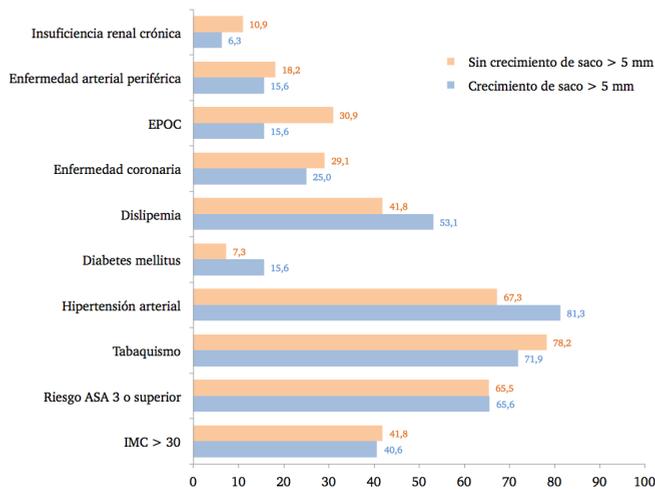


Figura 46

Comparativa de la distribución de factores de riesgo entre los pacientes con endofuga tipo 2 detectada en el primer control, con y sin crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento

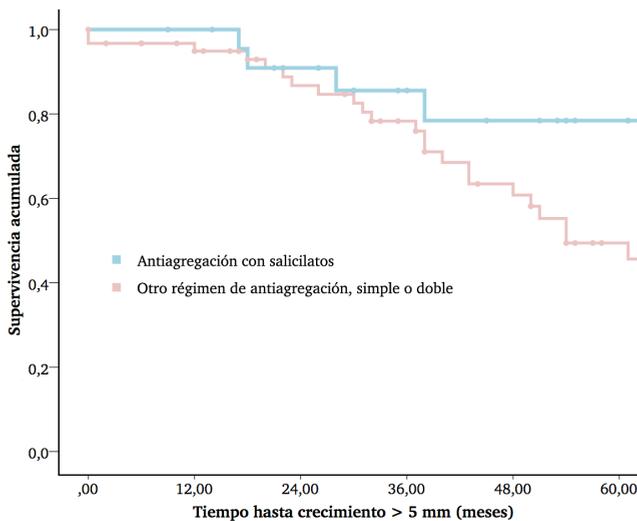


Figura 45

Comparativa de las funciones de supervivencia de Kaplan y Meier entre pacientes antiagregados con salicilatos y pacientes antiagregados con otros fármacos. A cinco años (60 meses), la diferencia en la supervivencia libre de crecimiento fue del 78 % vs. 48 %. Log-rank Mantel-Cox $p = 0,038$

La única variable anatómico - morfométrica de la endofuga que se relacionó de forma significativa con un crecimiento del saco superior a 5 mm fue el volumen del nidus renderizado en 3 dimensiones (t de Student $p=0,003$). Ni los diámetros longitudinal o craneocaudal, ni el número de colaterales y su diámetro, la forma y posición del nidus o el vaso responsable de la endofuga mostraron diferencias entre los grupos con y sin crecimiento del saco. De forma similar a la empleada en el análisis de persistencia, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se incluyeron las variables reseñadas en el **apartado 2.10** y, además, las que mostraron asociación significativa univariante en nuestro análisis (endoprótesis modelo GORE® Excluder, antiagregación con salicilatos y volumen del nidus reconstruido en 3D). De acuerdo a los cálculos de ajuste del punto de corte que se exponen en el siguiente apartado (**3.4**), el volumen del nidus de la endofuga se categorizó tomando como referencia un valor de 2,1 mL. Se obtuvo un modelo con ajuste estadísticamente significativo, medido a través de la prueba del logaritmo del cociente de verosimilitudes (prueba *omnibus*), cuyo p-valor fue de 0,030.(**Tabla 13**) El único predictor independiente de crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento fue el presentar un volumen del nidus de la endofuga superior a 2,1 mL (HR 4,221 IC 95 % 1,54 - 11,58, $p=0,005$).(**Figura 47**)

Tabla 13

Resultados del modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox realizado con respecto al crecimiento del saco aneurismático > 5 mm a fin de seguimiento (omnibus p=0,030)

Variable	Significación	Hazard ratio	Intervalo de confianza al 95 %
Edad	0,571	1,016	0,96 - 1,07
Diámetro máximo del aneurisma pre-cirugía	0,527	1,009	0,98 - 1,04
Diámetro del vaso aferente más grande	0,085	0,754	0,55 - 1,04
Endofuga tipo 2 compleja	0,286	1,537	0,70 - 3,38
Endoprótesis modelo GORE® Excluder	0,205	2,001	0,68 - 5,85
Antiagregación con salicilatos	0,420	0,651	0,23 - 1,85
Volumen del nidus > 2,1 mL	0,005	4,221	1,54 - 11,58

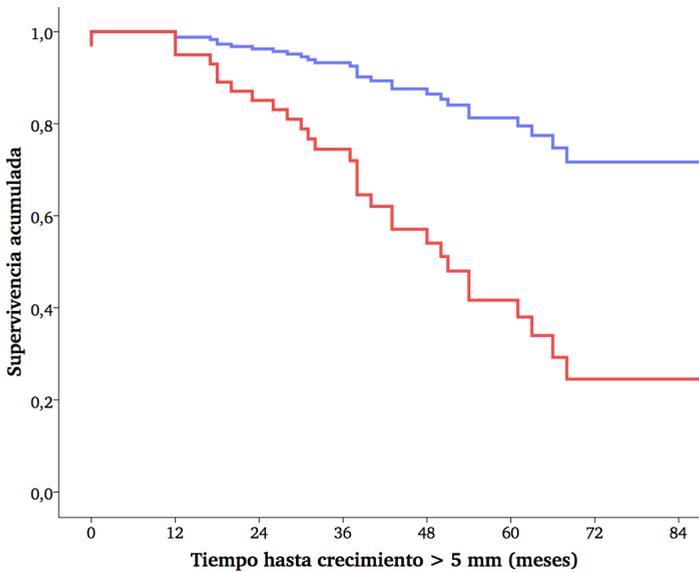


Figura 47

Funciones de supervivencia de Kaplan y Meier para los resultados del análisis multivariante por modelo de riesgos proporcionales de Cox anterior (Tabla 13), donde se visualiza en azul la función de supervivencia para la mediana de covariables y en rojo la correspondiente a un volumen del nidus superior a 2,1 mL

3.4 Determinación del punto de corte óptimo

En el apartado precedente ya se han utilizado valores de categorización procedentes del cálculo que a continuación se desarrolla, y que deliberadamente han sido presentados con antelación al ser imprescindibles para el análisis multivariante (tanto por regresión logística binaria como por modelo de riesgos proporcionales de Cox). Ambos apartados se imbrican y, por tanto, establecer el orden de ambos en el conjunto del texto tiene cierto componente de arbitrariedad. En cualquier caso, el análisis fundamental de este trabajo se centra en las características anatómicas y volumétricas de las endofugas tipo 2 detectadas en el primer control postimplantación y son estas variables las que se analizan a continuación en busca del punto de corte óptimo que permita categorizarlas y dividir la muestra en dos subgrupos con diferente riesgo de persistencia de la endofuga y crecimiento del saco aneurismático superior a 5 mm a fin de seguimiento.

Categorización respecto a la persistencia de la endofuga en el segundo control de imagen

Tres variables mostraron puntos de corte con áreas bajo la curva (AUC) superior a 0,6 en lo tocante a predecir la persistencia de la endofuga. (**Tabla 14, Figura 48 y Figura 49**) Puede observarse en el gráfico de odds - ratio de la volumetría del nidus (séptimo a contar desde el ángulo superior izquierdo en la **Figura 49**) cómo los valores de la odds ratio y el límite inferior

del intervalo de confianza se mantienen siempre por encima de la unidad. El punto de corte que se ha tomado como óptimo (2394 mm³, aproximando 2,4 mL) ofrece simultáneamente el valor de odds ratio más alto para el intervalo de confianza al 95 % más estrecho. Además, presenta el mayor área bajo la curva (AUC), según se observa en el gráfico inmediatamente inferior y en la **Figura 50**. Según los datos que se presentan en la **Tabla 14**, este valor tiene también el índice de Youden más alto.

Tabla 14

Perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente a la persistencia en el siguiente control de imagen

<i>Variable</i>	<i>Area bajo la curva (AUC)</i>	<i>Punto de corte óptimo</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Índice de Youden</i>	<i>p-valor</i>
Diámetro máximo del nidus (mm)	0,57	12,6 mm	68,3 %	46,3 %	0,146	0,15
Longitud craneocaudal máxima del nidus (mm)	0,66	27,5 mm	50,0 %	75,6 %	0,256	0,013
Área máxima del nidus en cortes axiales (mm ²)	0,53	190,1 mm ²	37,3 %	73,2 %	0,105	0,29
Volumen del nidus renderizado (mL)	0,79	2,4 mL	65,0 %	80,5 %	0,455	< 0,001
Número de vasos en contacto con el nidus	0,58	1,5	43,3 %	70,7 %	0,140	0,21
Suma de los diámetros de vasos en contacto con el nidus (mm)	0,63	4,8 mm	44,6 %	79,5 %	0,241	0,017

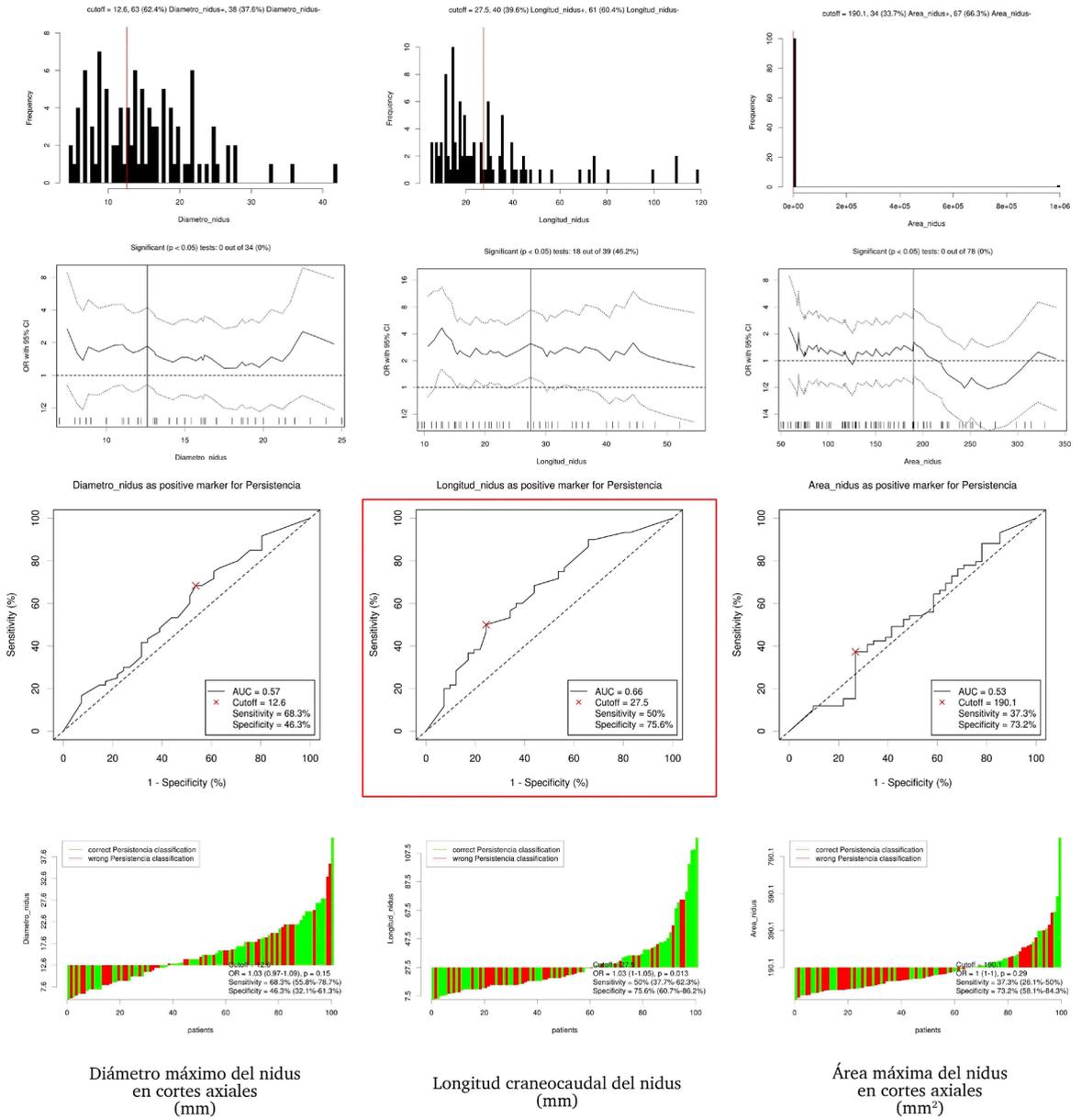


Figura 48

Graficación de los cálculos para determinar el perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente a la persistencia en un segundo y posterior control de imagen (parte 1).[continúa...]

[...viene de página anterior] De superior a inferior se observa el valor de corte respecto al histograma de distribución de la variable independiente en la población, la evolución de la odds ratio y su intervalo de confianza al 95 % para los distintos valores de corte posibles, la curva de características operativas del receptor y el gráfico de cascada sobre los valores de la variable independiente. En este último se dispone la muestra ordenada por los valores crecientes de la variable independiente, el color verde muestra acuerdo entre sus valores y la clasificación de referencia y el rojo, por contra, muestra desacuerdo.

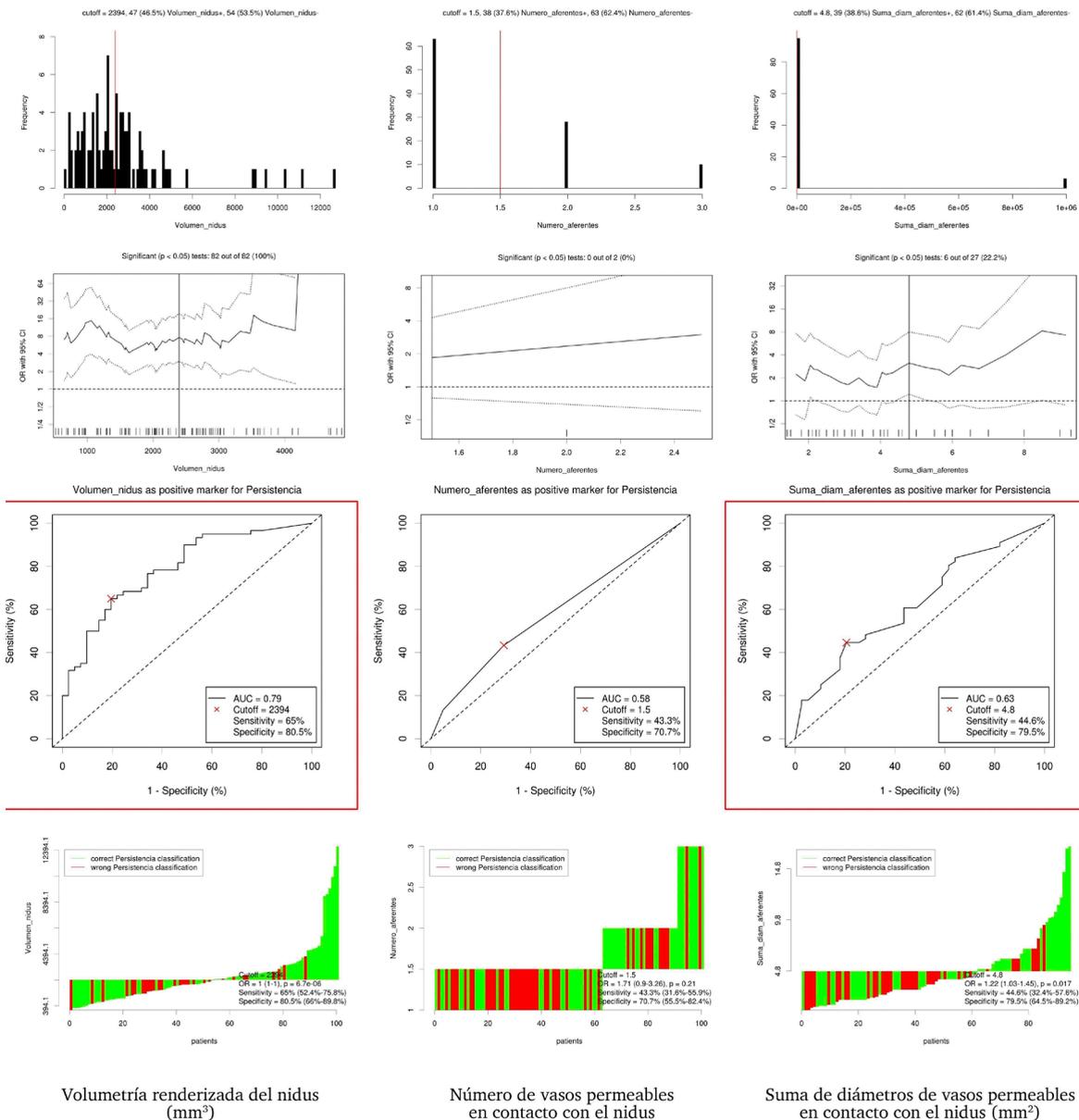


Figura 49

Graficación de los cálculos para determinar el perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente a la persistencia en un segundo y posterior control de imagen (parte 2). Los gráficos son similares a los ya descritos en la Figura 48

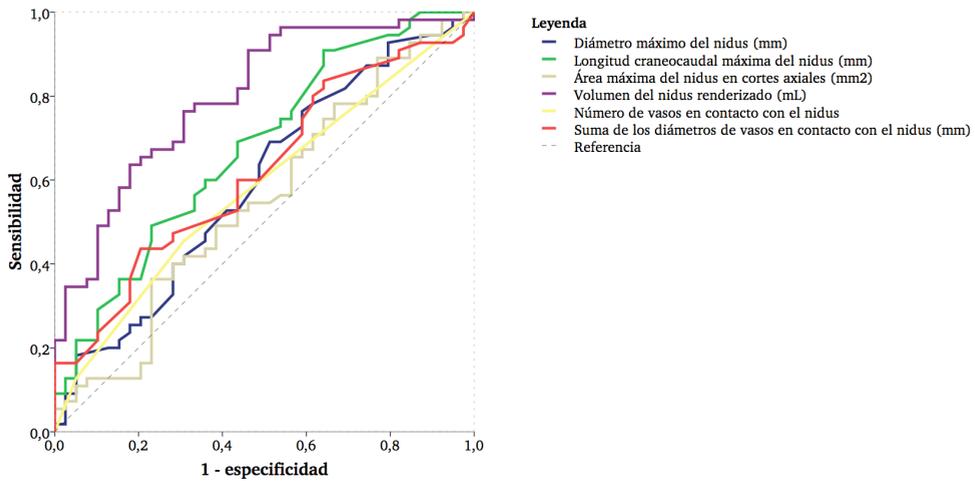


Figura 50

Curvas de características operativas del receptor (COR) sobre las características morfométricas de la endofuga tipo 2 y respecto a su persistencia en el segundo control de imagen

Categorización respecto al crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento

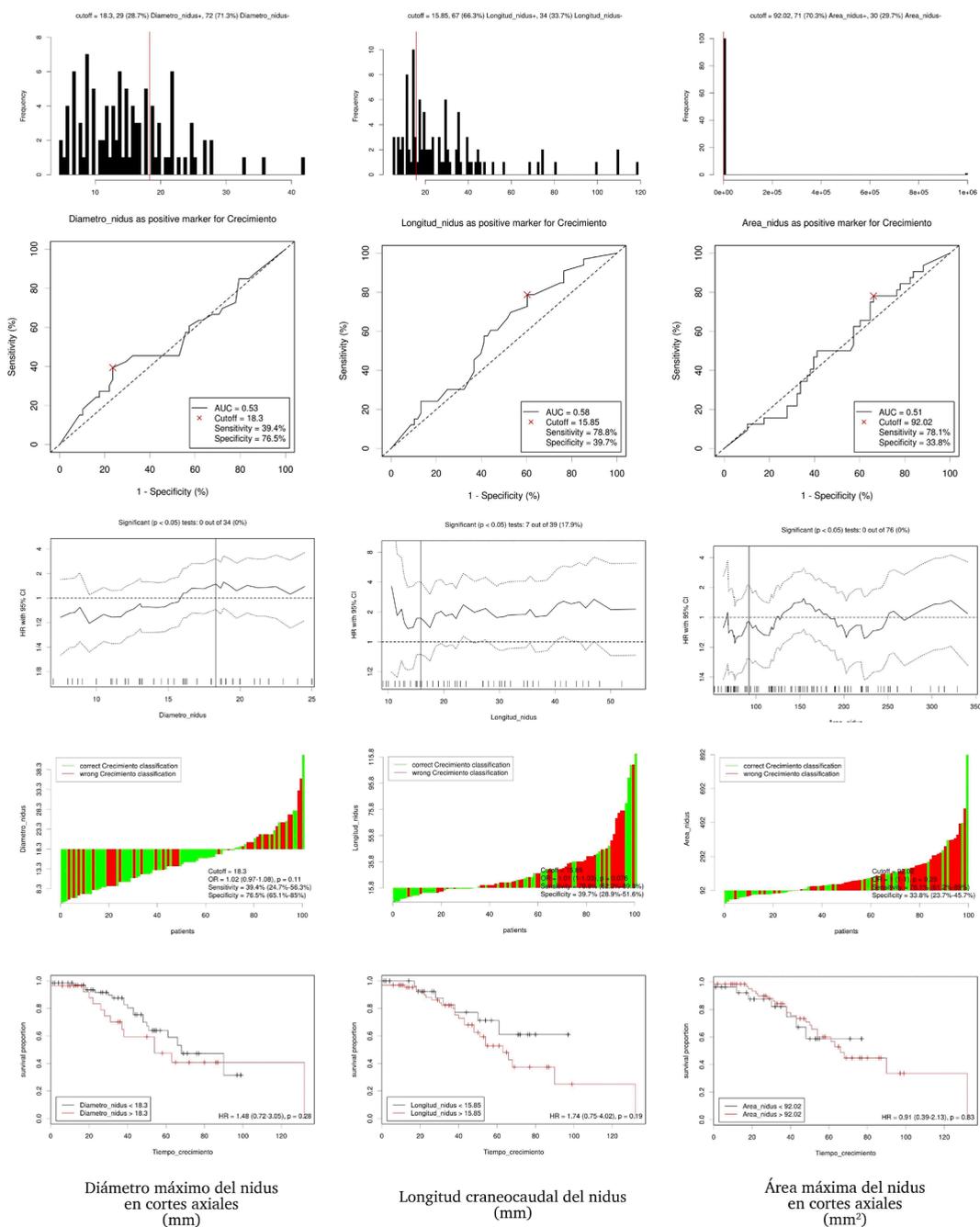
Una única variable mostró un área bajo la curva (AUC) superior a 0,6 en lo tocante a predecir el crecimiento del saco aneurismático superior a 5 mm a fin de seguimiento. (Tabla 15, Figura 51 y Figura 51) En el gráfico de odds - ratio de la volumetría del nidus (séptimo a contar desde el ángulo superior izquierdo en la Figura 51) se observa que no todos los valores de la odds ratio y el límite inferior del intervalo de confianza se mantienen siempre por encima de la unidad, sobre todo para volúmenes del nidus por debajo de 2 mL. El punto de corte que se ha tomado como óptimo (aproximando 2,1 mL) ofrece simultáneamente el valor de odds ratio más alto para el

intervalo de confianza al 95 % más estrecho. Además, presenta el mayor área bajo la curva (AUC), según se observa en el gráfico inmediatamente inferior y en la **Figura 52**. Según los datos que se presentan en la **Tabla 15**, este valor tiene también el índice de Youden más alto (0,310).

Tabla 15

Perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente al crecimiento del saco aneurismático, teniendo en cuenta la supervivencia libre de crecimiento mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox

<i>Variable</i>	<i>Área bajo la curva (AUC)</i>	<i>Punto de corte óptimo</i>	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Índice de Youden</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>p-valor (log rank)</i>
Diámetro máximo del nidus (mm)	0,53	18,3 mm	39,4 %	76,5 %	0,159	1,48 (IC 95 % 0,72-3,05)	0,28
Longitud craneocaudal máxima del nidus (mm)	0,58	15,8 mm	78,8 %	39,7 %	0,185	1,75 (IC 95 % 0,75-4,02)	0,19
Área máxima del nidus en cortes axiales (mm ²)	0,51	92,0 mm ²	78,1 %	33,8 %	0,119	0,91 (IC 95 % 0,39-2,13)	0,83
Volumen del nidus renderizado (mL)	0,66	2,1 mL	72,2 %	58,8 %	0,310	3,24 (IC 95 % 1,45-7,26)	0,0025
Número de vasos en contacto con el nidus	0,54	1,5	42,4 %	64,7 %	0,071	1,58 (IC 95 % 0,78-3,18)	0,2
Suma de los diámetros de vasos en contacto con el nidus (mm)	0,55	6,2 mm	29,0 %	85,9 %	0,149	2,24 (IC 95 % 1,0-5,0)	0,044



Diámetro máximo del nidus en cortes axiales (mm)

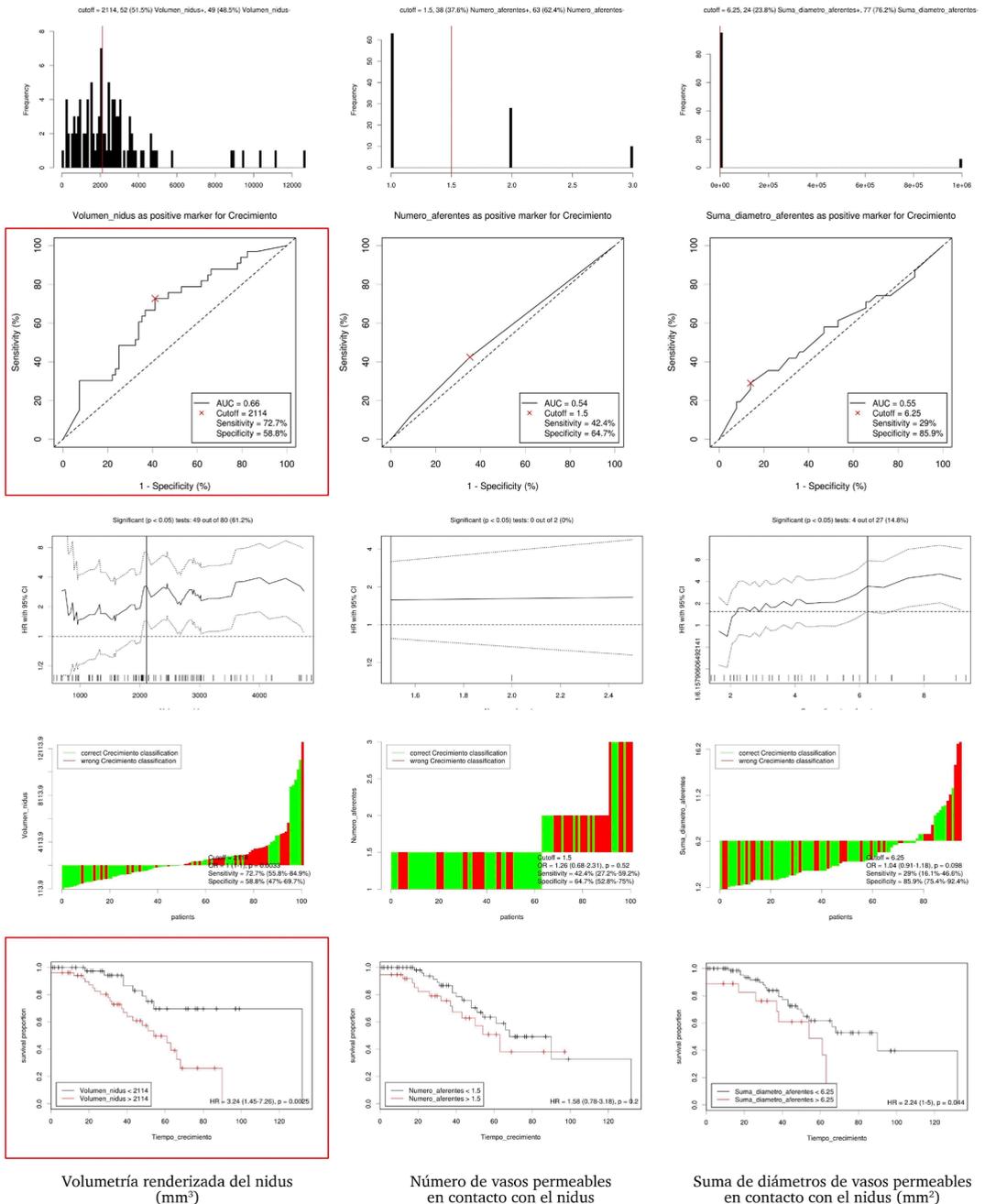
Longitud craneocaudal del nidus (mm)

Área máxima del nidus en cortes axiales (mm²)

Figura 53

Graficación de los cálculos para determinar el perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente [continúa...]

[...viene de página anterior] al crecimiento del saco aneurismático en más de 5 mm a fin de seguimiento (parte 1). De superior a inferior se observa el valor de corte respecto al histograma de distribución de la variable independiente en la población, la curva de características operativas del receptor, la evolución de la odds ratio y su intervalo de confianza al 95 % para los distintos valores de corte posibles, el gráfico de cascada sobre los valores de la variable independiente y la comparativa de las funciones de supervivencia de Kaplan y Meier para las subpoblaciones por encima y por debajo del valor de corte óptimo.



Volumetría renderizada del nidus (mm²)

Número de vasos permeables en contacto con el nidus

Suma de diámetros de vasos permeables en contacto con el nidus (mm²)

Figura 51

Graficación de los cálculos para determinar el perfil predictivo de las variables anatómicas que caracterizan la endofuga frente al crecimiento del saco aneurismático en más de 5 mm a fin de seguimiento (parte 2).

Los gráficos son similares a los ya descritos en la Figura 53

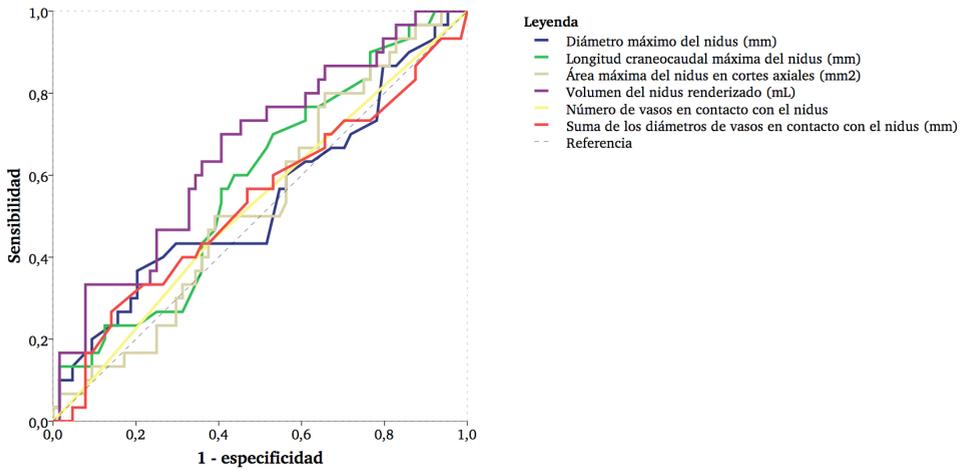


Figura 52

Curvas de características operativas del receptor (COR) sobre las características morfológicas de la endofuga tipo 2 y respecto al crecimiento del saco aneurismático en más de 5 mm a fin de seguimiento

A la luz de todos estos datos, es la volumetría del nidus de la endofuga la única variable con un perfil predictivo aceptable y común tanto para anticipar la ocurrencia tanto del evento *persistencia* como del evento *crecimiento*, si bien para éste ofrece un rendimiento diagnóstico ligeramente inferior.

4. Discusión



4.1 Factores geográficos.

Características generales de la muestra a estudio

Contexto general y diferencias entre centros

Para poder valorar adecuadamente la relevancia de los resultados obtenidos, es imprescindible contextualizar el entorno sociosanitario y administrativo en el que se han producido. Tanto el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) como el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) son dos centros de tercer nivel y de referencia en sus respectivas áreas sanitarias, atendiendo en su conjunto a una población cercana al millón y medio de habitantes; sin embargo y como es natural, ambos son entes dinámicos en los que tanto la población de referencia como la implantación de las técnicas endovasculares han sufrido una evolución desde el año en que comienza el estudio (2003) hasta el año en que termina (2011).

En el caso del Hospital Universitario Central de Asturias, al inicio del estudio se constituía como el único centro con atención en Angiología y Cirugía Vascular del Principado de Asturias, ofreciendo servicio por tanto a una población de un millón de habitantes (1.044.481 habitantes según los datos de población del Instituto Nacional de Estadística en 2005).^[192] En aquel momento, funcionaban en el mismo centro dos unidades

separadas de Angiología y Cirugía Vascul ar, una en el Hospital *Nuestra Señora de Covadonga* y otra en el Hospital General de Asturias, aglutinando un total de 25 cirujanos vasculares y 10 Médicos Internos Residentes. A partir del 1 de marzo de 2003, sin embargo, comienza a funcionar el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del Hospital Universitario de Cabueñes (Gijón), asumiendo progresivamente un área de población creciente de las áreas V, VI y VII (Gijón, Arriendas y Langreo respectivamente) del Servicio de Salud del Principado de Asturias. En 2008, esas áreas suponían un total de 434.041 habitantes, a descontar del total de población de referencia para el Servicio de Angiología y Cirugía Vascul ar del HUCA,^[184] por lo que esto explica una disminución paulatina del número total de intervenciones aórticas practicadas. En el caso del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña no se produjo ningún cambio notable en el área de población de referencia en los años que comprende el estudio, ni tampoco en los inmediatamente anteriores y posteriores, manteniéndose estable en torno a los 800 mil pacientes.^[185]

Es mucho más complejo explicar la evolución de la técnica endovascular frente a la cirugía abierta en ambos centros. (**Figura 54**) En el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), cuyo volumen de procedimientos aórticos se mantiene ligeramente superior al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) durante toda la serie, el número de tratamientos endovasculares superó al de procedimientos abiertos en el año 2005 y se mantuvo por encima hasta experimentar, en los años 2010 y 2011, lo que podríamos considerar un “empate técnico” a casi 40 casos para

cada técnica. En el centro coruñés, por contra, la cirugía abierta representa casi el 90 % de los procedimientos durante el período 2003 - 2011, siendo muy baja la penetración del EVAR y ascendiendo a porcentajes superiores al 25 % sólo en los dos últimos años (2010 y 2011). El *sorpasso* en la ciudad atlántica se ha producido en fechas recientes y, desde luego, con posterioridad a la fecha de cierre del presente trabajo. Justificar este hecho es complejo, ya que en su explicación deben tenerse en cuenta variables como el equipamiento técnico disponible en cada centro, la tradición quirúrgica, el espíritu innovador, la penetración de la nueva evidencia a favor del tratamiento endovascular y la confianza de los equipos en sus propios resultados en cirugía abierta.

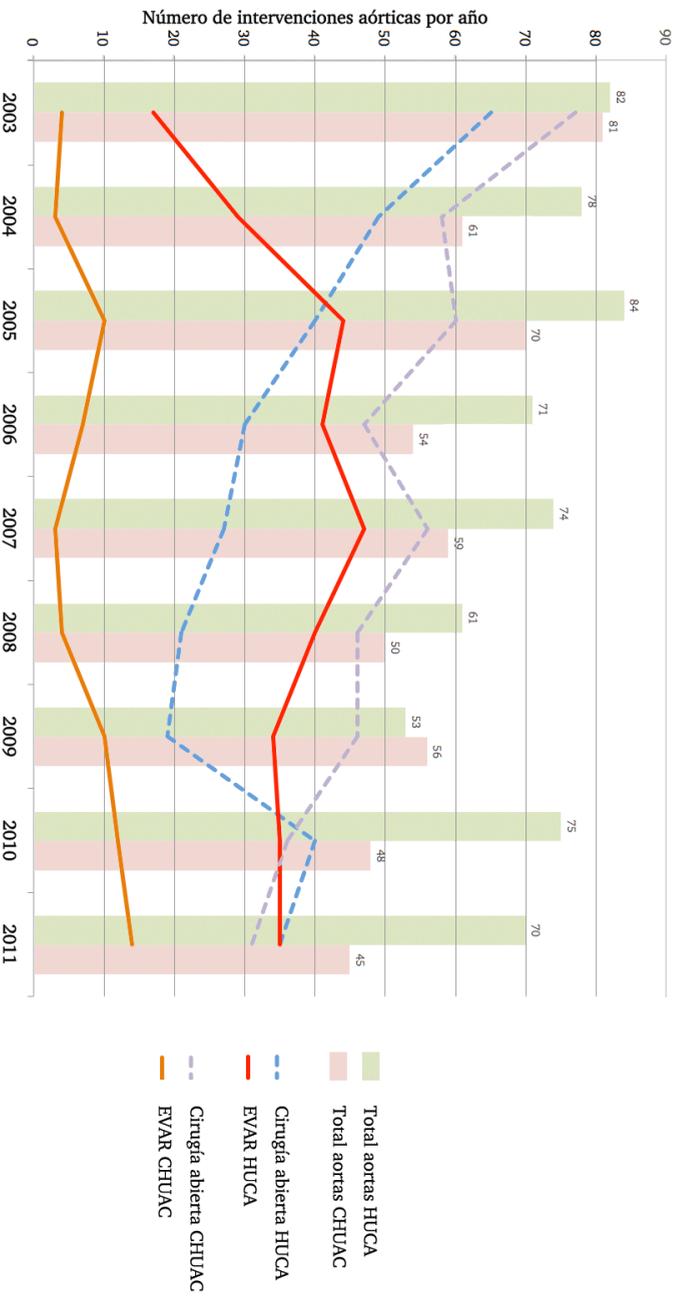


Figura 54

Evolución del volumen de pacientes y técnica en cirugías de reparación de aneurisma de aorta abdominal en los dos centros participantes: Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Los datos que sustentan este gráfico no excluyen los procedimientos realizados de forma urgente (aneurismas sintomáticos o rotos)

Factores de riesgo y comorbilidades de la muestra a estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron en su inmensa mayoría de sexo masculino (93,1 %), con una alta prevalencia de hipertensión arterial (68,3 %), dislipemia (46,5 %) y enfermedad coronaria (24,8 %, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes). Estos datos están en consonancia con el perfil epidemiológico del paciente con aneurisma de aorta abdominal.^[191] Así, los datos que se desprenden del registro internacional REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) ponen de manifiesto que, en poblaciones con enfermedad cardiovascular sintomática o con al menos tres factores de riesgo, existe una asociación significativa de la



Idea importante

La implantación de la técnica EVAR es diferente en los dos centros del estudio, pero tiene tendencia al alza en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC)

presencia de un aneurisma de aorta abdominal con una edad más avanzada, el sexo masculino y el consumo de tabaco. También existe una asociación positiva, aunque más débil, con la hipertensión arte-

rial y la hipercolesterolemia.^[193] Pese a que sólo cinco pacientes de la muestra fueron mujeres y no sea posible realizar un análisis comparativo de dicho subgrupo, sí conviene recordar que las mujeres con aneurisma de aorta tienen un perfil de riesgo cardiovascular peor que los hombres, y que la frecuencia

de rotura de dicho aneurisma es hasta cuatro veces superior para diámetros aórticos inferiores a 55 mm.^[194]

La etiopatogenia del aneurisma de aorta es compleja, cobrando fuerza en la actualidad las teorías que lo describen como un proceso inflamatorio crónico relacionado con un desequilibrio entre la síntesis y la lisis de proteínas de la matriz extracelular, lo que debilita progresivamente la pared del vaso.^[195] Los dos factores de riesgo asociados con más fuerza con el desarrollo de aneurismas de aorta abdominal son el tabaquismo y la hipertensión arterial, y ambas son enfermedades con un perfil proinflamatorio.^[196] En un estudio reciente realizado en el Reino Unido, que es el único país europeo con un programa sistematizado de *screening* de aneurismas en mayores de 50 años, se encontró una prevalencia del 90 % para el hábito tabáquico, del 50 % para la hipertensión arterial, del 34 % para la hipercolesterolemia y del 21 % para la enfermedad coronaria de origen isquémico, sobre una población de 24891 pacientes con aneurisma de aorta abdominal.^[197] Además, la relación entre aneurisma de aorta y coronariopatía es bien conocida y bidireccional: los pacientes con enfermedad coronaria tienen más aneurismas de aorta que la población general,^[198] e inversamente los pacientes con aneurisma de aorta tienen tasas de enfermedad coronaria también superiores.^[199,200]

Esta distribución de factores de riesgo es totalmente concordante con nuestra muestra, en la que, si bien los antecedentes de tabaquismo fueron algo menos frecuentes, la hipertensión y la dislipemia tuvieron una prevalencia superior al tratarse de una cohorte de edad más avanzada y con la enfermedad aneurismática ya en rango de tratamiento. Un

estudio reciente realizado aplicando un modelo multivariante de efectos mixtos sobre un grupo de más de setecientos pacientes mostró la importancia del hábito tabáquico y la hipertensión arterial diastólica sobre la tasa de expansión anual de los aneurismas de aorta abdominal.^[201] De algún modo, parece que estos dos factores de riesgo no sólo hacen que aparezcan más aneurismas de aorta sino que, una vez establecidos, pueden hacer que se expandan más deprisa.

El 76,2 % (n=77) de los pacientes de nuestra muestra se definieron como obesos al presentar un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30. Un metaanálisis reciente mostró tendencias hacia una asociación positiva



Idea importante

La población tratada puede considerarse de alto riesgo de acuerdo a la elevada incidencia de obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia y coronariopatía

entre el índice de masa corporal (IMC) elevado y la presencia de un aneurisma de aorta abdominal, si bien esa asociación no alcanzó la significación estadística.^[202] En ese mismo estudio, que incluía más de 3700 pacientes, no se encontró asociación directa entre el índice de masa corporal y la tasa de crecimiento de los aneurismas ya establecidos, si bien la obesidad ya asocia una mayor incidencia de dislipemia, hipertensión arterial y enfermedad coronaria como para justificar la asociación positiva con la enfermedad aneurismática infrarrenal. Sin embargo, y pese a tratarse de una población con una edad media avanzada

y con dos pilares del síndrome metabólico sólidamente representados (obesidad y dislipemia), la prevalencia de diabetes mellitus fue especialmente baja (12,9 %). La relación negativa entre la diabetes mellitus y el aneurisma de aorta fue descrita en 1997^[203,204] y tiene que ver fundamentalmente con la glicación y rigidez de la matriz extracelular que origina la hiperglucemia, reduciendo así el estrés de la pared.^[205] La hiperglucemia mantenida incrementa la presencia de productos finales de la glicosilación en el espacio extracelular, lo que provocaría una proliferación de células musculares lisas y colágeno en la matriz.^[206] De este modo, se incrementa el balance proteogénesis/proteolisis y se reduce tanto el riesgo de aparición de aneurismas como el riesgo de rotura^[207] una vez establecidos. Además, los pacientes diabéticos presentan niveles reducidos de metaloproteinasas MMP-2 y MMP-9, contribuyendo así a que dicho balance se decante a favor de la génesis de colágeno extracelular.^[208]

Indicación y manejo quirúrgico

La indicación de tratamiento endovascular se sentó en base a un aneurisma aórtico aislado en un 79,2 % de los casos (n=80). El diámetro máximo del aneurisma en este grupo fue superior a 55 mm en 63 casos, estando en otros 17 pacientes comprendido entre 50 y 55 mm. Según las recomendaciones en Guía Clínica más recientes,^[37] el tratamiento de un aneurisma de aorta abdominal está indicado cuando supera los 55 mm en el varón y los 50 mm en la mujer, si bien estas recomendaciones datan del año 2011 y, sobre todo en los primeros tiempos de la reparación endovascular, se asumieron indicaciones realizadas sobre diámetros ligeramente inferiores. Como dato curioso, el mayor

estudio poblacional sobre EVAR publicado hasta la fecha, con 10228 pacientes, mostró que un 60 % habían sido tratados sin llegar a los 55 mm de diámetro y un 68 % no cumplían de forma estricta todos los requisitos anatómicos detallados en las Instructions For Use (IFU) de los dispositivos que se implantaron.^[58]

En consonancia con el perfil epidemiológico que se ha descrito anteriormente, la mayoría de los pacientes de la muestra (68,3%) fueron clasificados por el anestesista que los evaluó como de riesgo 3 o 4 según el sistema de la American Society of Anesthesiologists (ASA). Se eligió una anestesia general para el procedimiento EVAR en una amplia mayoría de los casos (86,1 %, n=87), pese a que el tratamiento endovascular de un aneurisma de aorta puede realizarse sin problemas con anestesia raquídea o epidural. En la ecuación para explicar este hecho debería contarse con la opinión de un especialista, pero desde luego tienen influencia variables como la experiencia de cada equipo quirúrgico (en el hospital coruñés todos los procedimientos se realizaron con anestesia general, en todos los años del estudio) y la necesidad de, en determinados momentos, suspender la ventilación mecánica durante unos segundos para realizar un control angiográfico tras el implante de la endoprótesis. Salvo por este hecho, ni la duración del procedimiento de implante (una mediana de 2 horas y 40 minutos) ni la estancia postoperatoria (mediana de 6 días) mostraron diferencias significativas entre centros en los años que comprende este trabajo. En el momento actual, sin embargo, las técnicas percutáneas y el incremento en el número total de procedimientos EVAR que se realizan han propiciado un cambio del paradigma de trabajo. Así, por ejemplo, la estancia

media tras el EVAR en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) para el año 2015 fue de 1,3 días.

Como ya se ha indicado previamente al justificar la alta incidencia de endofugas tipo 2, la endoprótesis más utilizada en esta serie fue el modelo Excluder (WL Gore and Associates, Flagstaff, AZ, USA). En total, 73 de los 101 pacientes con endofuga tipo 2 recibieron esta endoprótesis, seguida en frecuencia por los modelos de la casa Medtronic (Talent en los primeros años y Endurant en los posteriores) (19,6 %). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre centros, si bien este modelo se utilizó con más frecuencia en el Hospital Universitario Central de Asturias (76,0 %) que en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (61,5 %). La elección de un dispositivo frente a otro obedece a criterios de cada cirujano, ya que anatómicamente las indicaciones de uso (Instructions For Use, IFU) son similares para ambas endoprótesis y, si bien el procedimiento técnico de implantación es ligeramente diferente esto no tiene por qué condicionar ninguna disparidad en el desempeño en sí del tratamiento EVAR. Sí debe considerarse el hecho de que en el grupo de pacientes con crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento (n=32) fue significativamente más frecuente la utilización del modelo Excluder (84,4 %) que en el grupo de pacientes sin crecimiento (63,6 %, $p=0,039$), (**Tabla 10**) aunque esta diferencia no se confirmó en el análisis multivariante (HR 2,001, IC 95 % 0,68-5,85). (**Tabla 13**) Este hecho, al igual que la incidencia elevada de endofugas tipo 2 en el grupo tratado con Excluder, puede tener relación con el material de la endoprótesis (politetrafluoroetileno expandido, ePTFE), ya que es el único dispositivo en el mercado con los stent encapsulados entre dos

láminas de dicho material y que, de alguna forma y sin que esta afirmación tenga contraste experimental que la soporte, el nivel de inducción a la trombosis del saco y de las endofugas en contacto con la endoprótesis (del tipo que sean) pueda ser más bajo por este motivo. En la literatura sí existen trabajos que reportan una incidencia superior de endofugas para el modelo Excluder de primera generación,^[38,41] pero no hay asociaciones confirmadas con una tasa superior de crecimiento significativo del saco aneurismático a largo plazo.

Mortalidad y complicaciones

Del total de pacientes que se sometieron a EVAR en los dos centros, trece fallecieron en el transcurso del primer mes postprocedimiento (3,3 %). Este cálculo se ha hecho incluyendo



Idea importante

La endoprótesis más utilizada fue la Excluder (Gore®), de forma significativa en el subgrupo de la muestra con crecimiento del saco aneurismático > 5 mm a fin de seguimiento

a cinco pacientes que precisaron conversión a cirugía abierta durante el tratamiento y se considera realizado, por tanto, según intención de tratar. Si bien este dato no es objeto de este trabajo, merece la pena comentar que se

encuentra ligeramente por encima de los valores de mortalidad para el tratamiento EVAR obtenidos en los grandes ensayos clínicos (EVAR-1^[209] y DREAM^[24]), en los que la mortalidad

oscila entre el 1,2 % y el 1,7 %. La población analizada en estos ensayos no es en modo alguno comparable a la nuestra, por lo que debe contextualizarse la mortalidad perioperatoria del presente trabajo con la elevada edad media de los pacientes que lo componen ($75,6 \pm 7$ años) y los factores que los definen como un grupo de alto riesgo y que ya se han enumerado: alta prevalencia de coronariopatía, antecedentes de tabaquismo, tasas elevadas de hipertensión arterial y dislipemia... La mortalidad perioperatoria concuerda más, por tanto, con resultados en condiciones reales de uso como los obtenidos en el registro RETA (Registry of Endovascular Treatment of Abdominal aortic aneurysm) publicado en 2001^[210] y en el registro EUROSTAR,^[211] que son respectivamente del 4,0 % y del 2,3 %.

Resultados del tratamiento de las endofugas tipo 2

En nuestra muestra, se decidió tratar 17 endofugas de las 101 detectadas inicialmente. De ellas, sólo en 7 casos (41,2 %) se cumplía la indicación de tratamiento recomendada en las guías de 2011,^[37] que consiste en un incremento superior a 10 mm en el diámetro preoperatorio del aneurisma. En otros 4 casos (23,5 %) se trataron endofugas con crecimientos que oscilaron entre 5 y 10 mm, y en los 6 casos restantes se realizó tratamiento con crecimientos inferiores a 5 mm, basándose en la persistencia o la complejidad de la endofuga. Como ya se indicó en el **Apartado 3.2**, estos últimos casos se indicaron y trataron todos en los tiempos más tempranos de la serie, entre los años 2003 y 2006. Los reportes existentes en la literatura indican que, durante períodos de tiempo variables en función de cada centro y cirujano, se trataron sistemáticamente endofugas

persistentes sin crecimiento de saco asociado^[119,120] hasta que se difundió la evidencia de que entre un 36 y un 60 % de las endofugas persistentes 6 meses tras el EVAR se resuelven de forma espontánea.^[29,43,60,121] La tasa de éxito global, independientemente del número de intentos de tratamiento, fue del 52,9 % (9/17). Estos resultados son concordantes con los reportados a nivel mundial: en la mayor serie publicada hasta la fecha, procedente de la Cleveland Clinic (2012), la supervivencia libre de crecimiento del saco aneurismático tras el tratamiento fue de sólo un 44 % a 5 años.^[131] Puede decirse, por tanto, que tanto la indicación como los resultados del tratamiento de las endofugas en nuestra muestra son igual de irregulares que los de otros equipos, centros y grupos de pacientes del mundo.

4.2 Incidencia de endofugas tipo 2

El primer dato de entidad que se desprende de este trabajo, y que responde al primero de sus objetivos secundarios, es el cálculo de la **incidencia de endofugas tipo 2** detectadas en el primer control post-EVAR. Esta incidencia se sitúa en nuestra muestra en el **30,8 %** ($n = 113$), una cifra muy superior a la que reportan la mayoría de los estudios de la literatura. (**Figura 55**) Como se enunciaba en el apartado 1.3, la incidencia media de endofuga tipo 2 en el primer control, ponderada según el tamaño muestral de las publicaciones revisadas, se sitúa en el 11,8 %. Este valor desciende al 11.0 % si se tienen en cuenta solamente los trabajos publicados desde 2010 en adelante. La incidencia que se obtiene en nuestro estudio supera, incluso, a la aparición global acumulada de endofugas tipo 2 a lo largo del seguimiento tras el EVAR, que se sitúa (de nuevo ponderando según el tamaño muestral) en el 27,4 %.

Son varias las explicaciones que pueden darse para este fenómeno, pero es fundamentalmente una la que ofrece razones de peso. Las guías de práctica clínica recomiendan, desde el año 2011, que se realice el primer control por imagen con tomografía computarizada contrastada un mes tras el implante de la endoprótesis. En los dos centros que conforman la muestra a estudio, por protocolo, este estudio se realiza aproximadamente a los 7 días tras la implantación, por lo que muchas de las endofugas tipo 2 detectadas en ese primer control se trombosarían (hipotéticamente) en el lapso de tiempo que transcurre entre la primera semana y el primer mes tras el EVAR. En el Hospital Universitario Central de Asturias, de

hecho, fue uso frecuente durante muchos años realizar dicho estudio durante los días en los que el paciente se mantiene ingresado tras el procedimiento EVAR. A favor de esta explicación se encuentra el hecho de que la tasa de *resolución espontánea* (trombosis) de las endofugas tipo 2 en un segundo control por imagen, realizado seis meses después, sea también ligeramente superior (40,6 %) a la encontrada en la literatura, que ronda el 30- 35 %.^[41,99,158,171] También ha de tenerse en cuenta que el modelo de endoprótesis empleado con más frecuencia en nuestra muestra es la Excluder (WL Gore & Ass., Flagstaff, AZ, USA) (72,3 %)(Figura 29), de uso preferencial sobre todo en el hospital asturiano, y que existen antecedentes publicados en los que este dispositivo asocia una tasa significativamente superior a otros de endofuga tipo 2 en el seguimiento, especialmente en su primera generación.^[38,41] Sin embargo, la evidencia más útil para explicar la alta incidencia de endofugas en nuestra muestra a través de una realización precoz del primer estudio tomográfico viene dada por un estudio realizado en 2014 por Oliver Dudeck y colaboradores en la Universidad de Magdeburgo.^[182] En este estudio se analizaron 188 pacientes sometidos a EVAR, a los que se realizó una tomografía contrastada trifásica de control una media de 3,7 días tras el implante de la endoprótesis. La incidencia de endofuga tipo 2 encontrada en esta población fue de las más elevadas en todos los reportes de la literatura (47,3 %, n=89), apoyando nuestra hipótesis de que **cuanto antes se realice el estudio más endofugas se encontrarán**. Otro estudio del equipo de Motoki Nakai^[179] confirma esta hipótesis, con una incidencia de endofuga tipo 2 del 34,6 % en estudios tomográficos realizados una semana tras el implante.

La incidencia de endofugas tipo 2 en el primer control, ya de por sí elevada, fue aún más alta en el grupo de pacientes provenientes del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) (39,4 %), si bien esta diferencia no

llegó a alcanzar la significación estadística ($\text{Chi}^2 p=0,079$). No se ha conseguido identificar un componente específico del centro que justifique este fenómeno, más allá de que en el CHUAC la reintroducción (o instauración *de novo* si procede) del tratamiento antiagregante se realiza el mismo día de la cirugía, en la Unidad de Reanimación Postquirúrgica.



Idea importante

La elevada incidencia de endofugas tipo 2 en el primer control postimplantación (30,8 %) puede tener relación con la realización temprana de la prueba de imagen, mayoritariamente en los primeros 7 días

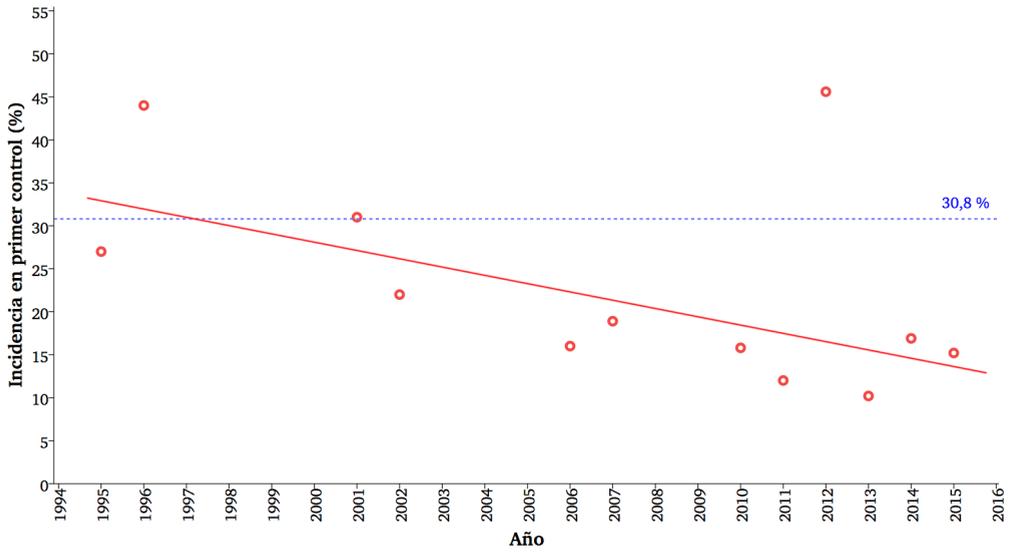


Figura 55

Evolución histórica de la incidencia de endofugas tipo 2 en el primer control postoperatorio según reportes en la literatura. Se ha tomado el valor medio de los encontrados para el año en curso. En línea azul discontinua, el valor de incidencia de endofuga tipo 2 en el primer control postimplantación obtenido en el presente estudio

4.3 Morfometría: ¿son nuestras endofugas como las demás?

Procedimiento diagnóstico

Una de las principales desventajas de los estudios de naturaleza retrospectiva, como el presente, es la necesidad de obtener datos de los registros ya existentes y la imposibilidad manifiesta de configurar dicha captura de datos de acuerdo a las necesidades y objetivos del estudio. Tal como se explicaba en el **Apartado 1.5**, y como recogen las guías clínicas sobre enfermedad aneurismática,^[37] la prueba diagnóstica considerada como *gold standard* para el diagnóstico de una endofuga tipo 2 es la tomografía computarizada con contraste,^[84] valorada y orientada por un equipo con experiencia en cirugía aórtica.^[85] La modalidad que permite una mejor visualización de las endofugas tipo 2 es la denominada *trifásica*, esto es, la que incluye imágenes no contrastadas y series con un retardo de entre 12 y 22 segundos tras la infusión endovenosa del bolo de contraste.^[86-88] El protocolo de seguimiento en los dos centros de este estudio (HUCA y CHUAC), pese a sufrir variaciones a lo largo de los 9 años que comprende, no incluyó la realización rutinaria de pruebas de imagen tomográficas con fases tardías, que sólo se llevaron a cabo en casos seleccionados (**Apartado 2.9**).

Tal y como se volverá a explicar en la sección de **Limitaciones (4.4)**, conociendo que los estudios de imagen en que se basa este trabajo fueron realizados en fase arterial, es conveniente

contextualizar qué grado de fiabilidad debe esperarse de ellos y qué importancia puede tener este hecho diferencial (una fase *versus* varias fases o fases tardías) en la detección de endofugas tipo 2 y en la capacidad de renderizarlas en tres dimensiones.

Muchos estudios previos que versan sobre la morfología de estas endofugas y las características que pueden condicionar su potencial deletéreo se han basado en angiotomografías computarizadas en fase arterial, sin considerar las fases tardías, como los realizados por el equipo del Dr. Carlos H. Timaran en 2004^[31] y por el equipo del Dr. Alexander W. Keedy en 2011.^[181] Realizar estudios en fases tardías puede ser muy útil para el diagnóstico de una endofuga (es decir, para el hecho *presencia / ausencia*), aumentando así de manera importante la sensibilidad de la prueba. Esto no tiene por qué implicar, sin embargo, que las endofugas detectadas en la fase arterial fuesen morfológicamente diferentes si se hubieran visualizado en una fase más retardada. Otros estudios centrados en morfología y predicción, sin embargo,^[87,88] sí han reportado la captura de imágenes en fases tardías, más allá de los 70 segundos tras la infusión, si bien sus resultados no difieren de los nuestros ni en la incidencia, ni en la morfología ni en las asociaciones predictivas detectadas. De hecho, tanto la incidencia como las asociaciones predictivas son más cuantiosas y reseñables en el presente trabajo.

Renderizado tridimensional: ventajas e inconvenientes

El análisis morfológico de las endofugas tipo 2 de este estudio se basó tanto en el examen del archivo DICOM correspondiente al primer control postimplantación como en su renderizado

tridimensional, para realizar la volumetría del *nidus* o cavidad de la endofuga. Para ambos cometidos se emplearon programas informáticos considerados como de referencia en los años en los que se desarrolla el estudio: OsiriX 6.0 (Pixmeo, Ginebra, Suiza) y Mimics® (acrónimo de Materialise Interactive Medical Image Control System, Materialise NV, Leuven, Bélgica). En ambos casos, existen alternativas en el mercado para realizar el mismo cometido.

Para el estudio y reconstrucción de imágenes DICOM, incluyendo las proyecciones tridimensionales multiplanares curvas y las líneas de centro de luz (*centerline*), existen programas con mayor facilidad de uso y agilidad de manejo que OsiriX, como iNtuition (TeraRecon, Inc., Foster City, CA, USA), 3mensio Vascular (3mensio Medical Imaging BV, Bilthoven, Holanda), EndoSize (Therenva SAS, Rennes, Francia) y el español eVida (eMedica SL, San Sebastián, España). Sin embargo, pese a las ventajas en la planificación de casos y visualización de anatomías aórticas que pueden aportar estos programas más recientes y costosos, no ofrecen ninguna ventaja en la detección de endofugas, vasos aferentes y mediciones simples en los tres ejes del espacio. No se debería poder atribuir, por tanto, ningún sesgo potencial a la herramienta empleada, salvo los derivados de la implicación en el presente estudio de un único observador experto (el firmante).

Todos estos programas permiten, además de visualizar imágenes DICOM y reconstruirlas en 3D, renderizar un estudio de tomografía computarizada en tres dimensiones. De una u otra forma, mediante la definición de ROIs (del inglés *Regions Of Interest*) también permiten la medición de volúmenes en esas

reconstrucciones tridimensionales. Sin embargo, la mayor precisión para este cometido se obtiene empleando programas informáticos concebidos específicamente para la manufactura aditiva (impresión 3D). La única alternativa en el mercado al software empleado en este trabajo es el programa gratuito y de código abierto 3D Slicer,^[212] si bien se ha utilizado el software Mimics[®] (Materialise NV, Leuven, Bélgica) por la experiencia previa del usuario con el programa. Ambos tienen la pequeña limitación de interpolar las curvas tridimensionales para completar el volumen del *nidus* entre corte y corte, con lo que a menor densidad de cortes se asume un grado mayor de inexactitud. Este problema, por tanto, no es inherente al programa sino a la resolución con la que se haya hecho la tomografía. Para obtener un volumen perfecto habría que realizar estudios con un número de cortes tendente a infinito, lo que no es ni posible técnicamente con los equipos actuales ni asumible desde el punto de vista de la radiación absorbida por el paciente.

El método de volumetría empleado en este trabajo, mediante la construcción de un *fantoma* tridimensional, ofrece ventajas importantes respecto a los que se han utilizado previamente en la literatura. Los dos trabajos más importantes anteriores al nuestro en los que se analiza el volumen de las cavidades de endofugas tipo 2 se publicaron en 2014,^[87] y ambos calculan el volumen a partir de un método simple de segmentación manual denominado *planimetría* o técnica de Cavalieri.^[213] Este método se basa en calcular manualmente las áreas del *nidus* de la endofuga en cada corte y sumarlas, multiplicando después por el intervalo en el que hayan sido realizado los cortes:

$$\text{Volumen} = \text{intervalo de los cortes} * (a_1 + a_2 + a_3 + \dots + a_n)$$

Este cálculo, a nuestro juicio, ofrece importantes limitaciones por la excesiva simplificación del manejo de volúmenes y por no poder ofrecer precisión al renderizar cavidades de endofuga de siluetas complejas. Como mejora respecto al método anterior, algunos estudios han utilizado la reconstrucción tridimensional en estaciones de trabajo radiológicas específicas, como el software Advantage 4.0 (GE Healthcare, Little Chalfont, Reino Unido)^[181] o la estación syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania),^[88] que sin llegar al nivel de precisión que puede ofrecer la generación de un fantoma tridimensional de la endofuga sí que permiten un mayor nivel de ajuste a la realidad que el método planimétrico.



Idea importante

La volumetría por renderización de un fantoma tridimensional es el método más preciso que puede utilizarse para realizar determinaciones de volumen sobre tomografías

Hallazgos morfológicos

No son muchos los estudios precedentes en la literatura dedicados al análisis morfológico y anatómico de las endofugas tipo 2. (Tabla 6) La mayoría de los trabajos que abordan este

tema se centran en intentar predecir la aparición de la endofuga,^[55,158,171,177] por lo que detallan la anatomía del aneurisma de aorta previo al implante de la prótesis y no la de la fuga en sí una vez detectada. Además, los pocos que sí lo hacen intentan relacionar las características intrínsecas de la endofuga con su evolución posterior, sea en términos de persistencia o de crecimiento del saco aneurismático, sin que ningún estudio a este respecto sea puramente descriptivo.

Carlos H. Timaran en 2004^[31] analizó un conjunto de pacientes con endofugas persistentes más de seis meses, con intención de determinar un perfil predictivo del crecimiento posterior del saco aneurismático. La mediana de diámetro axial máximo del *nidus* fue de 23 mm en aquellas que originaron crecimiento, frente a 8 mm en el grupo que mantuvo estable el tamaño del aneurisma. De acuerdo a estos datos, se estableció un valor de corte de 15 mm en el diámetro máximo del *nidus*, capaz de predecir el crecimiento del saco asociado a las endofugas persistentes con una sensibilidad del 92,3 % y una especificidad del 84,2 %. En nuestra muestra, precisamente, el **diámetro máximo medio** del *nidus* estuvo en torno a dicho valor (15,6 ± 7 mm), sin que esta medida anatómica se asociara en ningún momento con la persistencia de la endofuga o con el crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento. (**Tabla 11**) En estudios posteriores se han barajado rangos similares para el diámetro máximo del *nidus*, como muestran los trabajos de Shadpour Demehri en 2014^[87] (diámetros medios de 24 ± 8 y 17 ± 8 mm para los grupos con y sin crecimiento del saco a largo plazo) y Oliver Dudeck en el mismo año {Dudeck:2014ea} (valor de corte en 19 mm para predecir reintervención, con sensibilidad del 88,9 % y especificidad del 95,0%). Otros

estudios de interés como los de René Müller-Wille^[88] y Rafael Mursalin^[180] no incluyen deliberadamente la medición del diámetro máximo del *nidus* como un elemento válido de caracterización de la endofuga y análisis de su perfil predictivo. Medir el diámetro es sencillo técnicamente pero difícil a la hora de establecer un criterio de en qué corte medirlo, especialmente en *nidus* con formas asimétricas o con varias cavidades. Así, estudios previos ponen de manifiesto que hasta un 63 % de los crecimientos del saco aneurismático asociados a endofuga tipo 2 no pueden predecirse utilizando el diámetro máximo del *nidus* como elemento predictivo,^[214] y recomiendan usar la volumetría del *nidus* en su lugar.

El **volumen del nidus**, por su parte, ofrece cifras muy variables entre estudios, que resumimos en la **Tabla 16**. En muchos casos, como pasa con el diámetro axial máximo de la endofuga, no se ofrecen los valores medios para toda la población, sino sólo para los subgrupos con y sin crecimiento del saco o reintervención asociada. Además, como se explicaba anteriormente, los métodos para realizar la volumetría varían grandemente entre estudios, habiéndose empleado la planimetría según la técnica de Cavalieri en algunos^[87] y la reconstrucción en estaciones de trabajo dedicadas en otros.^[88,181]

Tabla 16
Resumen de los resultados de volumetría de las endofugas tipo 2 en el primer control postimplantación reportados en la literatura

Estudio	Volumen medio en la población	Volumen medio en grupo con crecimiento del sacco	Volumen medio en el grupo sin crecimiento del sacco	Volumen medio en grupo con reintervención	Volumen medio en el grupo sin reintervención	P-valor	Punto de corte (área bajo la curva)	Sensibilidad	Especificidad
Timaran 2004	Sólo se realizó volumetría en 7 de los 32 pacientes a estudio								
Keedy 2011	n/d	n/d	n/d	7,38 ± 8,30 mL	3,80 ± 5,17 mL	0,080	1,35 mL (0,69)	95 %	46 %
Nakai 2013	Reporta haber realizado volumetría del nidus, pero no ofrece sus resultados								
Demehri 2014	4,8 mL (0,1–1,96 mL)	2,6 ± 2,9 mL	1,1 ± 1,4 mL	n/d	n/d	0,011	0,27 mL (0,66)	33 %	86 %
Dudeck 2014	n/d	n/d	n/d	3,23 ± 2,69 mL	1,39 ± 1,43 mL	0,002	2,39 mL (n/d)	76,5 %	65,9 %
Müller-Wille 2015	6,4 mL	10,2 mL	4,1 mL	n/d	n/d	0,040	n/d	n/d	n/d
Mursalin 2016	No realizó volumetría								
Presente estudio	2,7 ± 2,3 mL	3,7 ± 2,8 mL	2,1 ± 1,9 mL	n/d	n/d	0,003	2,1 mL (0,66)	72,2 %	58,8 %

Como puede observarse en la **Tabla 16** todos los resultados de volumetría ofrecen valores medios dispares y desviaciones típicas con frecuencia más amplias que la media muestral. Esto pone en duda la normalidad de la distribución de estos valores y refuerza la idea de que la volumetría, en los diferentes estudios, es tan heterogénea que hace difícil su comparación en términos absolutos. En nuestros resultados, el volumen de la endofuga tipo 2 no siguió una distribución asumible a una normal, situándose su mediana en torno a los 2,1 mL. (**Figura 34**)

En nuestra muestra, el **vaso aferente** identificado con más frecuencia fue una arteria lumbar, totalizando 101 de los 169 vasos en contacto con las cavidades de endofuga tipo 2. En promedio, cada cavidad contaba con 1,5 vasos en relación con ella, sin que sea posible discriminar su papel (aferente, eferente o mixto) al ser la tomografía contrastada una prueba estática. En nuestro estudio, la ecografía Doppler (dúplex) tuvo un papel en el seguimiento de algunos casos seleccionados de endofuga tipo 2, realizándose con frecuencia un estudio con ecocontraste (SonoVue[®], Bracco, Milan, Italia) como paso previo al tratamiento en un intento de identificar la dinámica de la endofuga o el vaso responsable a embolizar. No se realizaron seguimientos ecográficos rutinarios en el grupo con endofugas tipo 2, limitándose éstos a los pacientes sin endofuga ni crecimiento del saco aneurismático, para tener un registro evolutivo de los diámetros. En la mayoría de los estudios de la literatura, las colaterales permeables e identificables se contabilizan por paciente, sin atender a que se relacionen o no con la cavidad de la endofuga; esto puede llevar a interpretar erróneamente que todas o casi todas las endofugas descritas son *complejas*, entendiéndose por tales aquellas con varios vasos

implicados en su dinámica. En 2004, el grupo de Carlos H. Timaran reportó una mediana de 3 vasos colaterales permeables por paciente para el grupo con crecimiento de saco de su estudio, reduciéndose a 2 vasos por paciente en el grupo sin crecimiento.^[31] En el estudio de Oliver Dudeck publicado en 2014, el número medio de colaterales permeables por paciente fue de 2,9 para el grupo sin reintervención y de 4,2 para el grupo que sí la precisó.^[182] Más recientemente, el trabajo de René Müller-Wille^[88] encontró una media de 2,8 arterias permeables en cada individuo, con un diámetro medio de 2,3 mm; el 73 % de estas arterias fueron vasos lumbares.

En consonancia con el número de vasos en contacto con cada cavidad de endofuga, un 28,7 % de las endofugas se definieron como complejas (con más de un vaso en contacto con el *nidus*). Esta definición no se corresponde con lo que otros trabajos han considerado como **endofuga compleja**, que es completamente arbitrario y variable. Así, en el ya citado estudio de Dudeck y colaboradores^[182] se habló de endofuga compleja en caso de presentar más de un nidus independiente (lo que en este estudio se denominó *endofuga múltiple*) y, además, con presencia de varios vasos en contacto con las cavidades y con extensión tanto anterior como posterior (dorsal) respecto a la endoprótesis. Los pacientes que precisaron reintervención tenían endofugas definidas como complejas en un 44,4 % de los casos, mientras que los que no fueron reintervenidos sólo las presentaron en un 13,6 % de ocasiones ($p=0,02$). Por otro lado, el trabajo de Müller-Wille y colaboradores^[88] ofrece un criterio completamente diferente para caracterizar lo que ellos llaman *endofuga compleja*: aquella que haya sido considerada como tal, en consenso, por los dos observadores que realizaron la

evaluación de los estudios de imagen. La completa disparidad en los criterios impide cualquier análisis comparativo de nuestra frecuencia de endofugas complejas frente a la de otras publicaciones.

En nuestro estudio se definió la posición de la endofuga en un plano axial respecto a la endoprótesis dividiéndolo en cuadrantes (**Figura 21**), y siguiendo esa misma parcelación se habló de endofugas *espirales* cuando el nidus podía ser visualizado, en su configuración tridimensional, en tres o más de dichos cuadrantes. Respecto a la posición del nidus, el 44,4



Idea importante

La morfología de las endofugas del presente estudio y de los vasos colaterales que se relacionan con ellas no parecen diferir de las que han sido reportadas en la literatura

% de las endofugas se ubicaron en el sector dorsal, en consonancia con la alta incidencia de endofugas tipo 2 relacionadas con arterias lumbares (59,7 %). En otros trabajos, por el contrario, los *nidus* se ubicaron de

preferencia en la parte anterior de la prótesis,^[181] al haberse encontrado hasta un 97 % de pacientes con la arteria mesentérica inferior permeable y un calibre medio de 3,6 mm. Por otro lado, el 11,5 % de las fugas analizadas en este trabajo se dispusieron de forma *espiral*, abarcando un ángulo superior a 180° del perímetro de la circunferencia en torno a la endoprótesis. Este criterio ha sido utilizado también por un trabajo de Motoki Nakai y colaboradores publicado en 2012,^[179]

denominándolo *patrón circundante*, y fue identificado hasta en un 48,6 % del total de endofugas detectadas. Merece la pena comentar, no obstante, que en este trabajo se realizaron todos los estudios tomográficos inmediatamente tras el procedimiento EVAR (en la primera semana postimplantación), aunque aún teniendo en cuenta este hecho la incidencia de endofugas con un patrón circundante resulta muy elevada. Este tipo de endofugas se asoció de forma significativa con una tasa de persistencia incrementada a los seis meses (72,2 % vs. 5,3 %, $p < 0,001$), hecho que no se corroboró en nuestro estudio.

4.4 Predicción del subgrupo de endofugas que persisten a seis meses

El segundo y tercer objetivos secundarios de este trabajo se orientan a conocer cuántas endofugas tipo 2 de las detectadas tras el EVAR persisten en el control de imagen realizado seis meses después, y en cuántos de dichos casos con endofuga inicial se produce el crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento. Contestando al primer punto, el **59,4 %** (n=60/101) de las endofugas que se visualizaron en la primera tomografía persistían seis meses más tarde. Esta tasa de persistencia de las endofugas tipo 2 post-EVAR, cercana al 60 %, concuerda rigurosamente con las que pueden encontrarse en otros trabajos de la literatura. La persistencia general reportada de las endofugas tipo 2 a seis meses oscila entre el 9 %^[29] y el 67,1 %, ^[41] aunque si tomamos exclusivamente datos de estudios realizados en los últimos seis años (2010 - 2016) la persistencia se encuentra siempre por encima del 60 %.^[60,99,158,171] (**Tabla 5**) Cuando se aumenta el seguimiento más allá de los seis meses, como es lógico, la tasa de endofugas tipo 2 persistentes disminuye de forma importante. Así, un estudio de Daniel Silverberg y colaboradores publicado en 2006 reportó una persistencia del 25 % de las endofugas en estudios de imagen realizados 5 años tras el diagnóstico.^[43] No parece haber, por tanto, ninguna diferencia reseñable en cuanto a la persistencia de las endofugas de nuestra muestra frente a las que otros autores y centros han comunicado.

La presencia de una endofugas tipo 2 persistente en el tiempo condiciona, según recomiendan las guías clínicas, ^[37] un seguimiento por imagen más exhaustivo y detallado, que por basarse en la tomografía computarizada con contraste tiene importantes efectos

adversos en términos de coste, radiación y nefrotoxicidad. **(Figura 8)** Bien es cierto que el evento que condiciona estrictamente la necesidad de vigilar intensivamente a los pacientes tras el EVAR es el aumento en los diámetros del saco

aneurismático, y que la ecografía Doppler (dúplex) tiene un papel cada vez más importante con todas las ventajas que ofrece. **(Figura 10)** En cualquier caso, una endofuga persistente se ha asociado con un riesgo incrementado de crecimiento del saco, ^[49,51] reintervención ^[53,54] e incluso rotura del aneurisma, ^[44,55] aunque esta última asociación es controvertida. ^[56,59,64,65] En un número de casos no despreciable, las endofugas tipo 2 que originan crecimiento y rotura enmascaran o se asocian a otros tipos de endofuga de presurización directa. ^[72-74] En nuestra muestra, la tasa de crecimiento > 5 mm del saco aneurismático a fin del seguimiento fue significativamente superior en el grupo con endofugas persistentes (45 % vs 14,6 %, Chi2 p=0,001),



Idea importante

En nuestra muestra, las endofugas persistentes 6 meses tras el EVAR asociaron una tasa significativamente superior de crecimiento del saco aneurismático a largo plazo, lo que puede hacernos dudar de su etiqueta de benignidad

aunque la persistencia no se asoció con un riesgo elevado de sufrir complicaciones mayores o mortalidad. (**Tabla 10**) Este resultado, al menos en nuestro medio, debería hacernos considerar una vez más la benignidad de las endofugas tipo 2 y su potencial de hacer que el saco aneurismático progrese, y resalta también la importancia de encontrar factores predictores de la persistencia de la endofuga una vez se detecte que puedan orientar hacia un protocolo de seguimiento más o menos agresivo e, incluso, hacia algún cambio en los tratamientos que recibe el paciente.

Como se especificaba en el **Apartado 1.4**, una endofuga tipo 2 es un fenómeno perfusivo de flujo lento sobre una cavidad que no tiene demanda tisular de oxígeno, ya que está rodeada de trombo, pared aórtica o endoprótesis. El pequeño calibre de los vasos que la alimentan hace pensar que todos aquellos fenómenos protrombóticos que puedan influir en la viscosidad de la sangre y adherencia plaquetaria pueden favorecer que la endofuga se trombose espontáneamente. Así, un estudio ya comentado de Daniel Silverberg y colaboradores (2006) mostró que los pacientes con cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (**Figura 56**) o enfermedad coronaria tienen, en general, tasas de persistencia de endofugas tipo 2 inferiores a la población general.^[43]

Effect of COPD on Spontaneous Closure of Type II Endoleaks

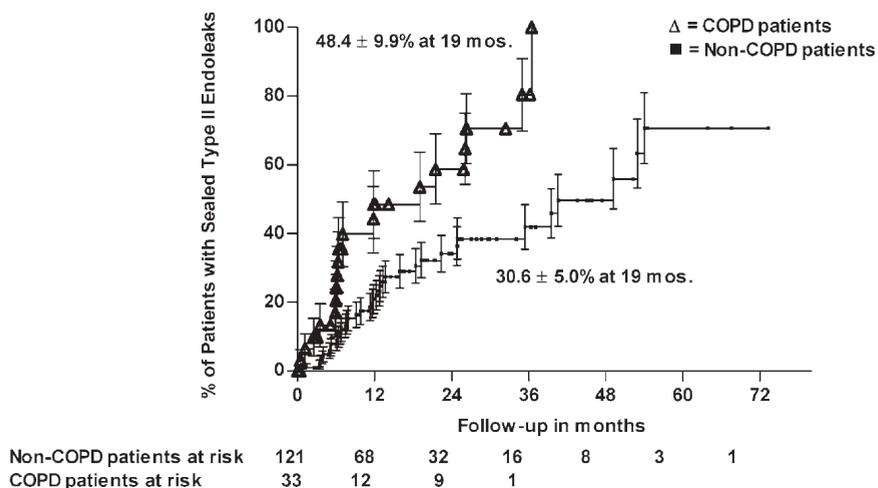


Figura 56

Efecto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC, en inglés COPD) sobre la supervivencia libre de endofuga permeable, según se muestra en el trabajo de 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

En nuestro estudio, ni la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ($p=0,14$) ni los antecedentes coronarios (0,689) se asociaron de forma significativa con una tasa de persistencia inferior, aunque en números absolutos los pacientes con endofuga persistente tuvieron una incidencia inferior de EPOC (21,7 % vs. 34,1 %) y de eventos coronarios (23,3 % vs. 26,8 %). Otros factores de riesgo sistémicos y no modificables que se han asociado con la persistencia de las endofugas tipo 2 han sido la edad,^[171] y el sexo femenino,^[186] sin que tampoco se haya podido reproducir estas asociaciones en nuestra muestra.

Sin embargo, sí es destacable el efecto protector que mostró en el análisis univariante el haber recibido una transfusión de sangre durante el procedimiento EVAR frente a la persistencia de la endofuga (OR 0,380 IC 95 % 0,14-0,99, $p=0,046$). Un total de 22 pacientes del total precisaron soporte hemoterápico por sangrado durante el procedimiento, recibiendo en más de la mitad de los casos ($n=12$) un único concentrado de hematíes, y en ellos la incidencia de endofuga tipo 2 persistente fue significativamente inferior (40,9 % vs. 64,5 %). Son varios los mecanismos sobre los que hipotetizar para explicar este fenómeno, desde una inducción a la agregación plaquetaria mediada por la infusión de sangre heteróloga a una mayor tendencia a la trombosis en el postoperatorio inmediato debida al incremento en el hematocrito provocado por la transfusión. En cualquier caso, pese a que la asociación es evidente, no se confirmó en el análisis multivariante (**Tabla 12**) y cualquier elucubración en este sentido no tiene ninguna aplicabilidad ni consecuencia práctica.

Por otro lado, en un estudio de 2007, los pacientes con endofugas tipo 2 persistentes recibían clopidogrel hasta en un 20 % de los casos, frente a un 12,6 % en aquellos pacientes con endofugas que se resolvieron espontáneamente entre el primer y el sexto mes postimplantación.^[44] Esta diferencia, que indica un posible efecto pro-persistencia del clopidogrel, no llegó a alcanzar la significación estadística ($p=0,13$). En nuestra muestra, la antiagregación con ácido acetilsalicílico se comportó como factor protector frente a la persistencia de la endofuga (OR 0,353 IC 95 % 0,14 - 0,86, $p=0,019$), aunque esta asociación tampoco se confirmó en el análisis multivariante.

(**Tabla 12**) El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria que consigue reducir la producción de tromboxano A₂, un compuesto agregante que sintetiza la propia plaqueta. Por otro lado, triflusal (ácido 2-acetoxi-4-trifluorometilbenzoico) actúa también sobre la COX plaquetaria, afectando también a la fosfodiesterasa de estas células anucleadas, y exhibiendo una potencia superior al ácido acetilsalicílico en los estudios in vitro, con menos repercusión gastrointestinal.^[215] Ambos fármacos tienen un uso de décadas en prevención cardiovascular. Clopidogrel, por contra, es un inhibidor de la activación plaquetaria mediada por adenosín difosfato (ADP). En el estudio CAPRIE, clopidogrel mostró mayor efectividad que una dosis media de ácido acetilsalicílico (325 mg diarios) para reducir la incidencia de eventos cardiovasculares (ictus isquémico, infarto agudo de miocardio o muerte de origen cardiovascular).^[216] Los tres fármacos, por tanto, tienen un perfil farmacocinético y de acción diferente y cabe pensar que la inducción a la trombosis de endofugas tipo 2 pueda variar en función de cuál se recibe, máxime cuando se han documentado suficientemente variaciones individuales en la respuesta tanto a los salicilatos como al clopidogrel.^[217]

Dejando aparte todos los factores sistémicos y tratamientos que se han mencionado hasta ahora, son las características morfológicas de la aorta y de la endofuga las que más se han estudiado en un intento de predecir la persistencia de una endofuga tipo 2 postimplantación. Muchos trabajos han relacionado, por ejemplo, la persistencia con la **permeabilidad de colaterales** de la aorta en el estudio de imagen previo al EVAR (variable que no se contempla en el

diseño de nuestro estudio).^[55,158,171,177] En algunos casos, se concede más importancia a la arteria mesentérica inferior como potencial generador de endofugas tipo 2,^[55,171] mientras que en otros este papel lo asumen las arterias lumbares.^[158,177] Sin embargo, en nuestro trabajo se han cuantificado y caracterizado anatómicamente las colaterales permeables en contacto con el nidus de las endofugas ya detectadas en el primer control postimplantación. Así, la suma de los diámetros de los vasos colaterales en contacto con el nidus ($p=0,013$) y el diámetro del vaso permeable de mayor calibre ($p=0,011$) se asociaron significativamente con la persistencia de la endofuga en el segundo control. En el presente estudio no se halló asociación entre el número de colaterales de cada paciente y la persistencia de la fuga, pese a que en un subestudio realizado sólo sobre pacientes tratados con la endoprótesis Gore® Excluder sí se encontró esta asociación.^[187] Otro factor que se ha relacionado con la persistencia de las endofugas tipo 2 es la carga de trombo, entendida como el cociente entre el volumen que representa el trombo intraluminal respecto al volumen total del aneurisma. Esta cifra sería un marcador indirecto del “espacio libre” que queda dentro del saco aneurismático tras liberar la endoprótesis, y que si es grande puede facilitar la aparición de endofugas tipo 2.^[171,178] La misma asociación se ha propuesto para el diámetro máximo del saco aneurismático, asumiendo que aneurismas más grandes tendrán menor carga de trombo.^[177] Nuestros resultados no han conseguido replicar esta asociación, como tampoco encontraron relación entre las endofugas de morfología y disposición espiral (o circundante) y una mayor tasa de persistencia, tal y como se sugiere en un estudio de Motoki Nakai del año 2012.^[218]

Mención aparte merece la relación hallada entre la longitud craneocaudal del nidus de la endofuga y la persistencia a seis meses. La longitud craneocaudal del nidus se definió como la proyección de la silueta del nidus sobre el eje craneocaudal del paciente, midiendo la longitud entre el primer corte axial en el que se visualiza y el último, y es en realidad una medida del *número de cortes* de la tomografía en los que la endofuga es visible. La asociación entre este valor y la persistencia de la endofuga tiene su interés teórico, al no haberse hallado en otros estudios (bien es cierto que tampoco incluyeron esta medición entre sus variables) y al marcar la dirección del espacio en la que más sencillo le es a una endofuga expandirse, ya que en sentido anteroposterior se encuentra siempre limitada por el saco aneurismático y la endoprótesis.

En cualquier caso, ninguna de las asociaciones encontradas en el análisis univariante se comportaron como predictores independientes en la regresión logística binaria, salvo el **volumen del nidus** (OR 5,602, IC 95 % 1,90 - 16,43, $p=0,002$). Tomando como referencia el valor de corte de 2,4 mL que se calculó en el **Apartado 3.4**, este parámetro ofreció un perfil predictivo muy razonable con una sensibilidad del 65 % y una especificidad del 80,5 %, lo que corresponde a un valor predictivo positivo del 83 %; el área bajo la curva COR fue de 0,79. Si bien otros estudios anteriores al nuestro habían puesto en valor la volumetría del nidus para predecir el crecimiento del saco aneurismático^[87,88] y la necesidad de intervenir sobre la endofuga,{Dudeck:2014ea} hasta donde llega nuestro conocimiento el presente trabajo es el primero en el que se

asocia la volumetría de la endofuga con la capacidad de anticipar la persistencia en un segundo control a seis meses.



Idea importante

La asociación encontrada entre el volumen del *nidus* de la endofuga y su persistencia en un control de imagen a 6 meses no ha sido descrita antes en la literatura

4.5 Predicción del crecimiento del saco aneurismático

El crecimiento del saco aneurismático tras su exclusión mediante el implante de una endoprótesis supone, a priori, un fracaso de la terapia EVAR. Además, es un fenómeno que ocurre en un porcentaje de pacientes en absoluto despreciable; en uno de los trabajos con tamaño muestral más grande disponibles sobre EVAR (n=10288), publicado por Andres Schanzer y Roy K. Greenberg en 2011, se observó expansión del aneurisma en más de 5 mm respecto al diámetro original en un 17 % de pacientes a 3 años y en un 41 % de pacientes a 5 años. Sin embargo, el crecimiento del saco aneurismático tras EVAR no lleva necesariamente a la rotura del aneurisma,^[48,63] que además sólo en casos muy infrecuentes se debe a una endofuga tipo 2.^[64,65] La evidencia más sólida al respecto la aportó el equipo de David A. Sidloff en 2013, con una review sistemática de 21744 procedimientos EVAR en la que la tasa general de rotura del saco fue inferior al 1 %, y 1/3 de dichas roturas se produjo en ausencia de endofuga.^[60] Además, el crecimiento del saco asociado a una endofuga no aumenta el riesgo de muerte relacionada con el aneurisma, por lo que algunos estudios sugieren que habrá que buscar nuevos criterios para tratar una endofuga tipo 2 que no se basen sólo en el incremento en los diámetros del saco aneurismático.^[74]

En nuestra muestra, un **36,8 %** (n=32/87) de los pacientes con endofuga inicial y seguimiento completo experimentaron un aumento superior a 5 mm en el diámetro de su aneurisma. Simplificando los resultados obtenidos, podría decirse que

aproximadamente 1/3 de los pacientes redujeron los diámetros del saco, 1/3 los mantuvieron entre -5 y +5 mm respecto al original y 1/3 los incrementaron, como se puede observar en el histograma de la **Figura 42**. Este dato es totalmente concordante con los que han sido reportados, en los que la incidencia de crecimiento en poblaciones con endofuga tipo 2 oscila entre el 28 %^[68] y el 54,5 %.^[44]

Factores generales asociados al crecimiento del saco aneurismático post-EVAR

En nuestra muestra, el haber sido tratado con una endoprótesis del modelo **Gore® Excluder** asoció un riesgo incrementado de crecimiento del saco aneurismático a fin de seguimiento (OR 3,08, IC 95 % 1,03 - 9,28, p=0,039). El 45,3 % de los pacientes tratados con este modelo de endoprótesis sufrieron crecimiento > 5 mm, frente al 20,0 % de los pacientes tratados con otros dispositivos. Aunque este resultado debe tomarse con cautela y no se confirmó en el análisis multivariante (**Tabla 13**), es un hallazgo muy notable. Como se indicaba en el **Apartado 1.3** y se discutía en el **Apartado 4.1**, la endoprótesis Excluder tiene como peculiaridad en su diseño el hecho de estar recubierta interna y externamente de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE o, por su nombre comercial, GoreTex®). Este recubrimiento, que en determinados dispositivos de la misma casa comercial ha llegado a reforzarse con heparina unida mediante enlaces covalentes (Carmeda® BioActive Surface), ofrece excelentes resultados de permeabilidad en stents de uso eminentemente periférico.^[219] Que su baja trombogenicidad intrínseca tenga algo que ver con una incidencia significativamente superior de endofugas tipo 2, especialmente

en dispositivos Excluder de primera generación,^[38,41] es un hecho que aún requiere soporte experimental para poder ser sustentado con rotundidad. La evidencia mostrada en nuestros resultados sobre una tasa de crecimiento del saco incrementada para este modelo puede tener que ver con la utilización de dispositivos fabricados antes de 2004, año en el que la empresa W. L. Gore and Associates (Flagstaff, AZ, USA) decidió modificar el material de la endoprótesis para sacar al mercado una segunda generación de Excluder, denominada *low permeability* (LP). Así, nuestros hallazgos se corresponderían con los del ensayo Pivotal,^[40,191] en los que la probabilidad de estar libre de crecimiento del saco a 4 años fue sólo del 43 % a 4 años en pacientes en los que fue implantada esta prótesis. El hecho de que en nuestra muestra la persistencia de la endofuga a 6 meses no mostrase diferencias significativas para el modelo Excluder y sí lo haga el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo habla a favor de un fenómeno relacionado más con el uso de dispositivos “antiguos” (de alta permeabilidad) que con una asociación Excluder - endofugas tipo 2 no demostrada experimentalmente a día de hoy.

Merece un comentario detallado la relación encontrada entre el uso de salicilatos como antiagregantes en prevención secundaria y una menor tasa de crecimiento significativo del saco a fin de seguimiento. El uso de ácido acetilsalicílico se mostró como un factor protector tanto para la persistencia de la endofuga tipo 2 en un segundo control (OR 0,35 IC 95 % 0,14 - 0,86, p=0,019) como para el crecimiento del saco aneurismático a largo plazo (OR 0,23, IC 95 % 0,07 - 0,75, p=0,011), aunque estos hallazgos no se confirmaron ni en la regresión logística binaria

(**Tabla 12**) ni en el modelo de riesgos proporcionales de Cox (**Tabla 13**). La supervivencia libre de crecimiento a 5 años para el grupo antiagregado con salicilatos fue del 78 %, mientras que sólo llegó al 48 % en el grupo en el que se emplearon otros regímenes de antiagregación (triflusal, clopidogrel, doble...)(log-rank Mantel y Cox $p=0,038$).(**Figura 45**).

La relación entre el régimen de antiagregación y la aparición y persistencia de las endofugas tipo 2 no está clara ni ha sido bien estudiada hasta la fecha. Un trabajo japonés con un tamaño muestral limitado ($n=65$) sobre población EVAR general^[220] mostró que la doble antiagregación es un factor de riesgo independiente para la ausencia de regresión del saco aneurismático seis meses tras el EVAR, si bien este hecho no se relacionó con una tasa incrementada de endofugas tipo 2. Una posible explicación para este fenómeno es que se indique la antiagregación con ácido acetilsalicílico en una población de pacientes con un perfil de riesgo más bajo; sin embargo, esta hipótesis no puede confirmarse con nuestros resultados (**Tabla 17**) e implicaría, además, establecer una relación entre perfil de riesgo y persistencia de la fuga / crecimiento del saco que no existe ni se ha demostrado hasta la fecha. En uno de los estudios más similares al nuestro que se ha publicado,^[88] la antiagregación con un solo fármaco no mostró asociación en el análisis multivariante (OR 1,08, IC 95 % 0,37-3,17, $p=0,880$) con el crecimiento del saco a largo plazo. Sin embargo, en este trabajo sólo estaban antiagregados con un solo fármaco en torno al 56 % de los pacientes. Por otra parte, cabría pensar que entre los pacientes no tratados con salicilatos se encuentran también los anticoagulados, y que esto podría influir en la

aparición de la endofuga, su persistencia y un eventual crecimiento del saco. La evidencia al respecto, también pobre, sugiere que la anticoagulación no influye sobre la aparición y evolución de las endofugas tipo 2.^[221]

Tabla 17

Diferencias en la distribución de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades entre la población antiagregada al alta con ácido acetilsalicílico y la que recibió otros fármacos (triflusal, clopidogrel, doble antiagregación...). Se ha excluido a aquellos pacientes que no recibieron ningún tratamiento antiagregante (n=23)

**, Test exacto de Fischer*

<i>Factor de riesgo</i>	<i>Prevención secundaria con antiagregantes</i>		<i>p-valor</i>
	<i>Ácido acetilsalicílico (n=29)</i>	<i>Otros fármacos (n=49)</i>	
Edad	75,4 ± 6	76,0 ± 7	0,682
IMC > 30	11 (37,9 %)	23 (46,9 %)	0,438
Riesgo ASA 3 o superior	17 (58,6 %)	32 (65,3 %)	0,555
Tabaquismo	22 (75,9 %)	38 (77,5 %)	0,864
Hipertensión arterial	18 (62,1 %)	35 (71,4 %)	0,392
Diabetes mellitus	3 (10,3 %)	6 (12,2 %)	1,000*
Dislipemia	14 (48,3 %)	22 (44,9 %)	0,772
Enfermedad coronaria	7 (24,1 %)	12 (24,5 %)	0,972
EPOC	7 (24,1 %)	13 (26,5 %)	0,815
Enfermedad arterial periférica	4 (13,8 %)	9 (18,4 %)	0,757*
Insuficiencia renal crónica	3 (10,3 %)	4 (8,2 %)	1,000*
Diámetro preoperatorio del aneurisma	56,3 ± 8	57,4 ± 13	0,684



Idea importante

La antiagregación con ácido acetilsalicílico se asoció con tasas significativamente inferiores de persistencia de la endofuga tipo 2 y de crecimiento del saco aneurismático a largo plazo, frente a la antiagregación con otros fármacos (triflusal, clopidogrel...)

Finalmente, conviene resaltar también que 23 pacientes (22,7 %) no recibieron ningún tratamiento antiagregante al alta sin presentar contraindicación específica para ello, contraviendo así las indicaciones que establecen al efecto las guías de tratamiento de la

enfermedad aneurismática^[37] y las de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular general.^[222,223] Como han demostrado otros estudios previos de nuestro grupo^[187] y de otros equipos internacionales,^[224] el paciente vascular está infratratado respecto a las recomendaciones en guías clínicas y es responsabilidad del cirujano vascular que reciba los fármacos indicados al respecto, por lo que aún existe un amplio margen de mejora.

Otros estudios han relacionado factores sistémicos y condiciones del paciente con el riesgo de crecimiento del saco tras EVAR. La edad avanzada, en la mayoría de los estudios definida como superior a 80 años, se ha asociado a un incremento precoz en los diámetros del saco tanto en la población EVAR general^[58] como en la población con endofugas tipo 2, donde aumentó el riesgo de endofuga persistente.^[171] En un estudio derivado del presente y centrado en el modelo de endoprótesis Gore® Excluder,^[187] la edad fue el único predictor independiente de

crecimiento del saco aneurismático en el análisis multivariante (HR 2.71, 95% CI; 1.01-7.19 p = 0.04). Estos resultados no se pudieron replicar en el conjunto de pacientes para todos los modelos de endoprótesis, pese a incluir la edad como cofactor en los análisis de persistencia (**Tabla 12**) y crecimiento (**Tabla 13**). En cualquier caso, conviene tener en cuenta este hecho ya que la población en la que el EVAR tiene mejores resultados es, precisamente, en mayores de 80 años.^[225]

El volumen de la endofuga como predictor del crecimiento del saco

El presente estudio tiene como objetivo principal el identificar características morfológicas de las endofugas tipo 2 detectadas en el primer control post-EVAR que se comporten como predictores de persistencia de la endofuga en un segundo control y de crecimiento del saco aneurismático a posteriori. Se centra por tanto en estudiar variables morfológicas y anatómicas de la propia endofuga una vez aparece, en el primer control de imagen tras el implante. No obstante, conviene recordar que otros trabajos han relacionado factores anatómicos preoperatorios con el crecimiento del saco en población con endofugas tipo 2. Mikel Sadek y colaboradores^[61] pusieron en relación la baja carga de trombo con el crecimiento a largo plazo del aneurisma, aunque estos resultados deben tomarse con cautela al haber definido el crecimiento significativo del aneurisma como un incremento en el diámetro de sólo 3 mm. Por su parte, Jared Kray y colaboradores^[156] asociaron la permeabilidad preoperatoria de la arteria mesentérica inferior con una tasa inferior de regresión del saco post-EVAR (13,2 % vs 21,8 %, p=0,005). Estos hallazgos no entran dentro de los

objetivos del presente estudio, pero conviene recordarlos para tener presente que no sólo las características intrínsecas de la endofuga tipo 2 ya detectada pueden tener influencia en el resultado final (crecimiento del saco aneurismático).

El único parámetro morfológico que se asoció significativamente con el crecimiento del saco aneurismático fue un **volumen del nidus** de la endofuga superior a 2,1 mL (HR 4,221, IC 95 % 1,54 - 11,58, $p=0,005$), con una sensibilidad del 73 % y una especificidad del 59%. Esto implica que un incremento en 1 mL del volumen del nidus multiplica por 4,2 el riesgo de que el saco aneurismático crezca a fin de seguimiento, una media de 3 años y 5 meses después. Si se tiene una endofuga de menos de 2,1 mL de volumen, hay una probabilidad del 82 % de que no vaya a crecer el saco aneurismático a largo plazo. Siendo más estricto y jugando con los valores de corte, según la curva COR, (**Figura 52**) si subimos el corte a 3,74 mL la especificidad aumenta al 91,2 % (bajando la sensibilidad al 30,3 %). La utilidad como predictor a largo plazo tiene el pequeño *handicap* de un intervalo de confianza amplio (HR 1,54 - 11,58), pero los valores predictivos positivo y negativo y el ser la única característica anatómica asociada de forma independiente al crecimiento ofrecen, sin duda, una utilidad muy superior y digna de ser considerada.

El primer estudio que relacionó el volumen del nidus con el crecimiento post-EVAR del aneurisma fue publicado en 2011 por el equipo de Alexander W. **Keedy**.^[181] Sin embargo, este trabajo plantea importantes problemas metodológicos derivados de su reducido tamaño muestral ($n=59$) y de utilizar la reintervención como marcador surrogado del crecimiento. Es

difícil por tanto considerar la validez externa de sus resultados, ya que asocian una variable anatómica con un evento ajeno al paciente como la reintervención, que es una decisión del cirujano en función de la persistencia o no de la fuga y de la tasa de expansión del aneurisma. Además, este trabajo se compuso casi en exclusiva de endofugas relacionadas con la arteria mesentérica inferior y, por otra parte, obtuvo valores de sensibilidad muy reducidos (53 %) para un valor de corte del volumen del nidus de 1,35 mL. Tres años después, en 2014, el equipo de Shadpour **Demehri** publica el que puede considerarse como el primer trabajo que estudia específicamente el volumen de las endofugas tipo 2 como predictor de crecimiento tardío del saco aneurismático.^[87] Sin embargo, su condición de pionero no le exonera de importantes carencias metodológicas, como no contextualizar la volumetría con otros factores anatómicos (número de vasos colaterales, localización del nidus...), no realizar un análisis multivariante, no especificar el tiempo de seguimiento y, quizá con más importancia que las anteriores, realizar el estudio volumétrico mediante la técnica planimétrica de Cavalieri que ya hemos comentado en el **Apartado 4.2**.^[213] Además, se definió de forma arbitraria el punto de corte predictivo del volumen del nidus, situándolo en 0,5 mL; de este modo, la especificidad llegó al 100 % pero los valores de sensibilidad no superaron el 39 %, lo que ofrece un muy buen valor predictivo negativo pero anula prácticamente el positivo.

En el mismo año que el estudio anterior, Oliver **Dudeck** y colaboradores publican otro estudio en el que se intentan identificar factores predictores de reintervención para endofugas tipo 2 en el primer control post-EVAR.^[182] De nuevo

nos encontramos con el problema de utilizar la reintervención como marcador surrogado *no anatómico* del crecimiento del saco aneurismático, igual que en el trabajo de Keedy y colaboradores.^[181] En el estudio de Dudeck et al. se realiza el primer control por tomografía con contraste una media de 3,7 días tras el EVAR, lo que se correlaciona con una incidencia elevadísima de endofugas tipo 2 (47,3 %). Además, se utiliza el método planimétrico de volumetría (Cavalieri) y no se realiza un análisis multivariante para contextualizar la importancia de la volumetría frente a otros factores anatómicos como el diámetro del nidus, el número de colaterales permeables o la complejidad de la endofuga, que sí se identificaron en esta publicación. No obstante, teniendo en cuenta todas estas limitaciones, se realizó un cálculo correcto del punto de corte óptimo mediante curvas de características operativas del receptor (COR), situándolo muy próximo al de nuestro trabajo (2,38 mL, con sensibilidad del 76,5 % y especificidad de. 65,9 %).

Finalmente, en el año 2015 el grupo de René **Müller-Wille** publica un trabajo sobre 56 pacientes con endofuga tipo 2, intentando como los anteriores predecir el crecimiento del saco en base a factores anatómicos.^[88] En este estudio se recogieron tanto los datos volumétricos, esta vez calculados en una estación de trabajo específica, como el número de vasos colaterales y otros datos anatómicos de la endofuga. Sin embargo, el criterio empleado para definir algunos *outcome* compromete de algún modo las conclusiones que pueden extraerse: el crecimiento se definió como un aumento del 5 % en el volumen del aneurisma respecto al preoperatorio, y la complejidad de la endofuga se definió por acuerdo consensuado

de los dos observadores que realizaron las mediciones, sin tener en cuenta un patrón definido de disposición del nidus o número de vasos colaterales relacionados con él. El volumen del nidus en la fase arterial de la tomografía fue significativamente superior en los pacientes que luego experimentaron crecimiento del saco aneurismático (10,2 cm³ vs 4,1 cm³, OR 1,07 IC 95 % 1,01-1,15, p=0,04, aunque no se analizó de forma específica el punto de corte óptimo para la volumetría frente al crecimiento.

Estos cuatro estudios, con sus importantes limitaciones, ponen en valor la volumetría como el determinante anatómico más importante para predecir el crecimiento tardío del saco en pacientes con endofugas tipo 2. Nuestro trabajo llega a resultados que

podrían considerarse similares a los descritos por Dudeck et al.^[182] y Müller-Wille et al.,^[88] aunque aportando una evidencia más sólida en base a un tamaño muestral superior (n=101) y a una volumetría realizada por re-

construcción de un fantoma tridimensional, que es un método de mayor precisión y fiabilidad. Además, en nuestro estudio el volumen del nidus fue capaz de predecir no sólo el crecimiento del aneurisma sino la persistencia de la endofuga, con valores



Idea importante

La volumetría del *nidus* se asoció de forma independiente tanto a la persistencia de la endofuga como al crecimiento del saco aneurismático a largo plazo, aportando una evidencia no encontrada previamente en la literatura

de corte volumétricos muy similares (2,4 y 2,1 mL respectivamente), por lo que el valor de sus conclusiones se incrementa.

Otros factores anatómicos dignos de tener en cuenta

En nuestro trabajo fue el volumen del nidus el único factor asociado de forma independiente al crecimiento del saco a largo plazo, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Sin embargo, otras variables se han asociado al crecimiento a lo largo de los últimos años. El **diámetro máximo del nidus** de la endofuga, medido en el corte axial en el que tiene mayor área, fue el primer marcador anatómico descrito asociado al crecimiento, ya en 2004 (HR 1,12; IC 95 % 1,04 - 1,19; $p=0,001$).^[31] El ya citado estudio de Alexander W. Keedy en 2011^[181] también puso en valor el diámetro como predictor, con un área bajo la curva de 0,74 para valores superiores a 14,2 mm. Dudeck et al.^[182] encontraron la misma asociación, aunque para valores superiores a 19 mm (sensibilidad 88,9 %, especificidad 95,0 %). Finalmente, en el trabajo de Müller-Wille et al.^[88] se resaltó el valor de la volumetría, pero los factores predictivos con mayor importancia que se pusieron de manifiesto fueron el diámetro de la arteria más grande en contacto con el nidus y la complejidad de la endofuga. Así, se confeccionó una ecuación de regresión donde la probabilidad de crecimiento del saco (p) equivale a la siguiente fórmula:

$$P(\text{crecimiento}) = -6,087 + 1,514 * \text{diámetro de la colateral más grande (mm)} + 2,331 * \text{complejidad de la endofuga (0=no, 1=sí)}$$

Utilizando este modelo se obtiene un área bajo la curva COR de 0,90, con valores de sensibilidad del 87 % y de especificidad del 82 %. Conviene recordar, no obstante, que tanto el crecimiento del aneurisma como la complejidad de la endofuga se definieron siguiendo un criterio arbitrario, no respaldado por las recomendaciones de la Society for Vascular Surgery ni por las guías clínicas al respecto.^[37]

Como se discutía en el **Apartado 4.2**, es difícil que el diámetro sea un indicador válido de las dimensiones de la endofuga, sobre todo para nidus cóncavos, de morfología espiral o circundante, o para casos en los que existan varios nidus independientes en un mismo paciente (*endofuga múltiple*). En nuestro estudio el diámetro máximo del nidus no se asoció ni a la persistencia de la endofuga ni al crecimiento del saco, por lo que en cierto modo cobra fuerza la hipótesis que duda de su utilidad como medida real del potencial generador de crecimiento de las endofugas tipo 2. Otros estudios así lo corroboran,^[214,226] estableciendo que hasta un 63 % de los crecimientos asociados a endofuga tipo 2 no se pueden predecir utilizando el diámetro del nidus.

Además del diámetro, se han relacionado otros factores anatómicos con el crecimiento del saco a largo plazo, como la existencia de endofugas múltiples,^[99] los patrones de flujo bidireccional en la ecografía Doppler (*to-and-fro*),^[99] la disposición circundante del nidus,^[179] el número de vasos colaterales en contacto con la fuga,^[31,88] y su diámetro,^[88] o la complejidad de la endofuga.^[88] Todas estas variables, a excepción de las ecográficas, fueron recogidas intencionalmente

en nuestro trabajo y ninguna de estas asociaciones pudieron corroborarse.

4.6 Limitaciones

Muchos trabajos reconocen como su principal limitación el **diseño retrospectivo** de las asociaciones que plantean y encuentran. Efectivamente, un estudio de casos y controles como el que aquí se ha llevado a cabo arroja un nivel de evidencia 3A, según el sistema reconocido y utilizado mayoritariamente en la elaboración de guías clínicas (GRADE)^[227] (**Figura 57**). Sin embargo, no es posible dilucidar el papel pronóstico de una determinada condición o medida anatómica sin registrar previamente la aparición del evento que se intenta predecir, que en nuestro caso es doble (persistencia de la endofuga y crecimiento del saco aneurismático). Si bien una vez concluido el presente trabajo pueden confirmarse sus hallazgos o desarrollarse las ideas que puedan haber surgido mediante estudios netamente prospectivos, como un estudio de cohortes con volúmenes de *nidus* sobre y bajo 2,1 mL (nivel de evidencia 2A), el identificar factores que se comporten como predictores y eventualmente determinar un punto de corte (*threshold*) con un perfil de sensibilidad - especificidad aceptable no puede llevarse a cabo con un diseño diferente al estudio de casos y controles. Cabe pensar, por tanto, que el diseño en sí de este estudio no constituye por sí sólo una limitación a la validez interna y externa de los resultados que de él se deriven.

Figura 57

Niveles de evidencia estructurados según el sistema GRADE. Tomado de Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chil Infectol 2014; 31(6): 705-718

GR	NE	Terapia, prevención, etiología y daño	Pronóstico	Diagnóstico	Estudios económicos
A	1a	RS de EC con AA	RS con homogeneidad y Meta-análisis de estudios de cohortes concurrentes	RS de estudios de diagnóstico nivel 1	RS de estudios económicos nivel 1
	1b	EC con AA e intervalo de confianza estrecho	Estudio individual de cohortes concurrente con seguimiento superior del 80% de la cohorte	Comparación independiente y enmascarada de un espectro de pacientes consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Análisis que compara los desenlaces posibles contra una medida de costos. Incluye un análisis de sensibilidad
B	2a	RS de estudios de cohortes	RS de estudios de cohortes históricas	RS de estudios de diagnósticos de nivel mayor que 1	RS de estudios económicos de nivel mayor que 1
	2b	Estudios de cohortes individuales. EC de baja calidad	Estudio individual de cohortes históricas	Comparación independiente y enmascarada de pacientes no consecutivos, sometidos a la prueba diagnóstica y al estándar de referencia	Comparación de un número limitado de desenlaces contra una medida de costo. Incluye análisis de sensibilidad
	3a	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles			
C	3b	Estudio de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o carentes de un estándar de referencia	Análisis sin una medida exacta de costo, con análisis de sensibilidad
	4	Series de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad	Series de casos. Estudios de cohortes de mala calidad	Estudios de casos y controles sin la aplicación de un estándar de referencia	Estudio sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en fisiología, o en investigación teórica	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, o basada en investigación económica
	AA: Asignación aleatoria.				

Si bien la naturaleza del estudio no limita las asociaciones encontradas, sí debe tenerse en cuenta que la concepción retrospectiva de su diseño y de la captura de los datos condiciona de forma importante las variables que se han podido tener en cuenta. Esto es especialmente importante a la hora de evaluar los **estudios de imagen** que caracterizan las endofugas tipo 2, que han debido analizarse en base a la realización de pruebas orientadas al ámbito clínico y en las que, por defecto, no se hicieron determinaciones que hubieran podido resultar de utilidad e incluso hubieran podido jugar un papel en la predicción de los dos eventos que constituyen las variables resultado principales de este trabajo. Por ejemplo, no se dispuso de datos ecográficos para ninguna endofuga tipo 2 detectada inmediatamente tras el procedimiento EVAR, y existen estudios que señalan ciertos tipos de patrón de flujo (*to-and-fro*) como un determinante de persistencia y crecimiento del saco aneurismático a largo plazo.^[29,99] Sin embargo, el debate principal al respecto puede centrarse en el hecho de que todos los estudios de tomografía computarizada en los que se basa este trabajo incluyeran exclusivamente imágenes tomadas en **fase arterial**, sin realizar capturas sistemáticas en fases más tardías.

Como ya comentábamos en el **Apartado 4.2**, la prueba considerada como el estándar actual para el diagnóstico de endofugas tipo 2 es la tomografía computarizada con contraste, incluyendo imágenes tomadas un tiempo breve después de la infusión del bolo endovenoso.^[37,84,86] Estas imágenes en fase tardía incrementan la sensibilidad de la prueba para la detección de endofugas, sobre para las de flujo más lento (tipo 2). A efectos de caracterización morfológica y volumetría, sin

embargo, no existe evidencia que indique un cambio en la forma y el tamaño de la endofuga según en qué fase se visualice mejor; de algún modo, influiría únicamente en el número total de endofugas detectadas pero no en el aspecto que presenten en el estudio. El trabajo que publicaron en 2015 René Müller-Wille y sus colaboradores^[88] analizó de forma específica este hecho y mostró un cambio mínimo en la volumetría del *nidus* entre la fase arterial y la retardada (media 6,4 mL en la primera y 6,5 mL en la segunda). Además, el valor que se asoció con el crecimiento de la endofuga fue el volumen del *nidus* en la fase arterial (4,1 cm³ vs 10,2 cm³, OR 1,07 IC 95 % 1,01-1,15, p=0,04), sin evidenciar esta asociación con el volumen de la endofuga en fases tardías (OR 1,06, IC 05% 0,99-1,13, p=0,077). Por otro lado, un trabajo de Cheng Hong (2008)^[89] sugirió que las endofugas detectadas en fases tardías son de flujo más lento y tienden a trombosarse de forma espontánea, abogando por no aumentar la dosis total de radiación recibida por el paciente con una práctica que, según sus resultados, no aportaría valor pronóstico. Los estudios sobre endofugas de Carlos Timaran (2004)^[31] y Alexander W. Keedy (2011)^[181] no utilizan las fases tardías en sus protocolos, sin que esto haga cambiar las asociaciones que encuentran respecto a otros trabajos de la literatura que sí las emplean.^[87]

Existen también otras potenciales **fuentes de sesgo** y variables que hubiera sido deseable tener en cuenta. En primer lugar, todas las medidas y determinaciones fueron realizadas por un único operador (el firmante). Además, no se contextualizó el diámetro, área y volumen de cada endofuga respecto al tamaño del aneurisma (ratio endofuga / saco), al no haberse realizado volumetría del saco aneurismático y al no

considerarse pertinente tras encontrar un único estudio en la literatura que realizase este cálculo.^[181] No obstante, en un intento de análisis exhaustivo del fenómeno de la endofuga tipo 2, sí podría atribuirse un papel a relativizar el tamaño de la cavidad de la endofuga respecto al saco aneurismático o a la cantidad de trombo que aloja. Tampoco se puso en relación la atenuación relativa (en unidades Hounsfield) de la endofuga respecto al torrente sanguíneo contrastado, variable que han recogido un par de estudios de los revisados.^[180,181] Por añadido, también se ha considerado el hecho de que algunas de las endofugas tipo 2 con potencial de originar crecimiento del saco aneurismático fuesen, en realidad, endofugas de flujo directo (tipos 1, 3 o 4) mal diagnosticadas. Consideramos como remota esta posibilidad, aunque exista, dada la alta experiencia de los equipos y la realización de múltiples pruebas diagnósticas antes de decidir el tratamiento y durante el mismo, por lo que un eventual diagnóstico equivocado quedaría restringido a aquellas fugas con crecimiento del saco rápido, superior a 5 mm y no tratado. Además, la tasa de endofugas tipo 2 con crecimiento del saco a largo plazo es totalmente concordante con otros trabajos.^[31,44,68,74,99]

5. Conclusiones



En respuesta directa a los objetivos enunciados en el **Apartado 2.2**, se enuncian como conclusiones de este trabajo las siguientes:

Conclusión principal

La única característica de una endofuga tipo 2 detectada en el primer control postimplantación con un perfil predictivo aceptable para su persistencia a 6 meses y un eventual crecimiento del saco aneurismático a largo plazo es el **volumen de la cavidad de la endofuga** (*nidus*)

Conclusiones secundarias

La endofuga tipo 2 es un hallazgo **frecuente** en el primer control de imagen tras el EVAR, encontrándose casi en el 31 % de los pacientes, y presenta elevadas tasas de persistencia en un segundo control. La realización precoz del estudio de imagen (en la primera semana postimplante) puede estar en relación con una incidencia incrementada.

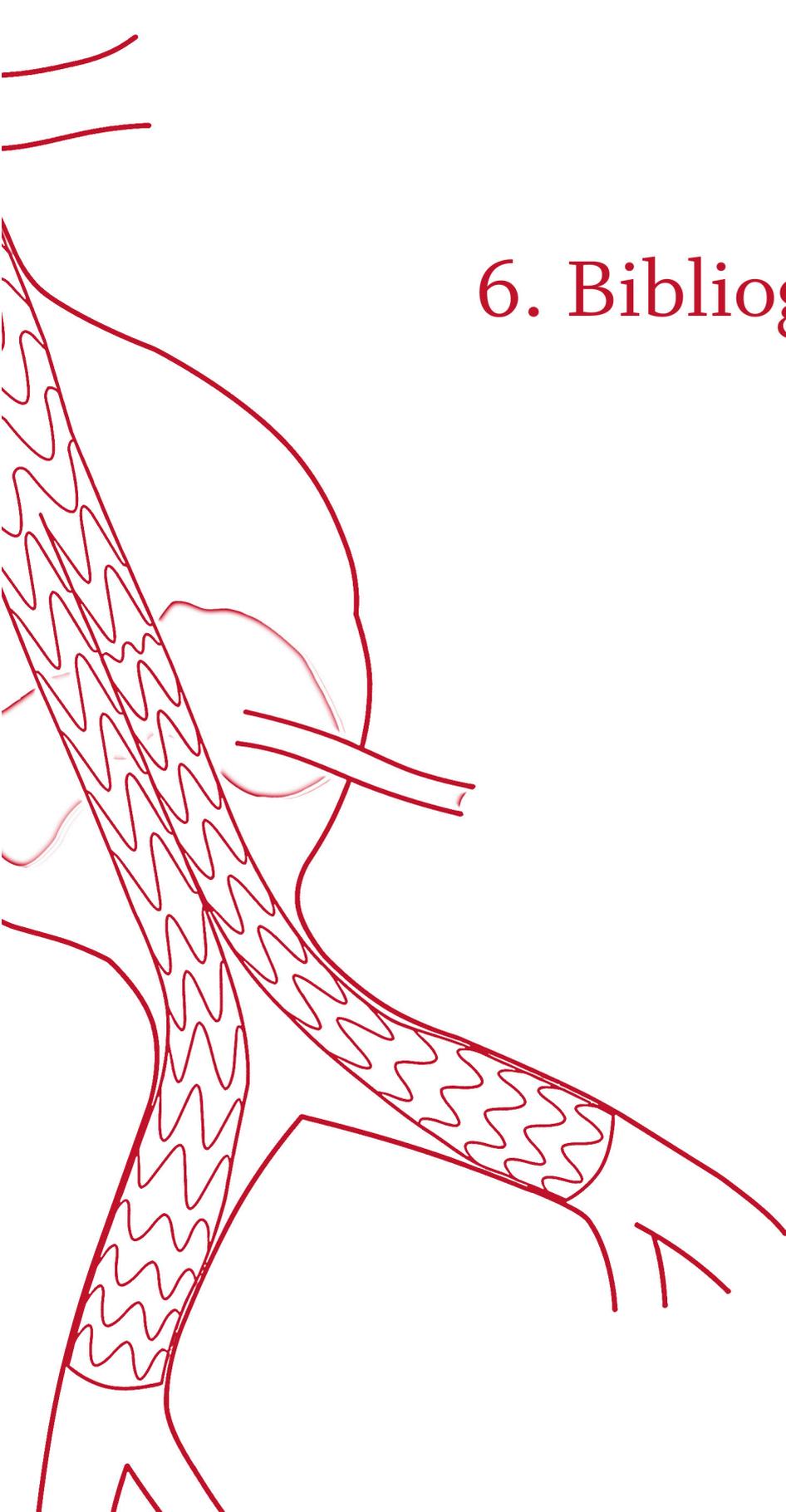
El **crecimiento** del saco aneurismático a largo plazo en pacientes con endofuga tipo 2 inicial es un evento **frecuente**, que ocurre en más de 1/3 de los pacientes.

Las endofugas tipo 2 **persistentes** se asocian con una tasa significativamente superior de crecimiento del saco aneurismático a largo plazo

Dejando aparte la volumetría, los **factores morfológicos y anatómicos** que definen una endofuga tipo 2 (vasos colaterales relacionados y su calibre, diámetro máximo del nidus, posición, morfología...) tienen un **perfil predictivo pobre** en relación a la persistencia a 6 meses y nulo respecto al crecimiento posterior del saco aneurismático

La **antiagregación con ácido acetilsalicílico** en prevención secundaria puede comportarse como un factor protector frente a la persistencia de las endofugas tipo 2 y el crecimiento del saco aneurismático

6. Bibliografía



1. Real Academia Española de la Lengua (RAE). Diccionario de la lengua española. 22^a ed. Madrid: Espasa-Calpe; 2001.
2. Real Academia Española de Medicina (RAM). Diccionario de términos médicos. 1^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.
3. Stehbens WE. History of aneurysms. *Med Hist* 1958;2(4):274–80.
4. Friedman SG. Evolution of aortic surgery. In: *A history of vascular surgery*. 2nd ed. Malden (MA): Blackwell Futura; 2005 p. 74–88.
5. Cervantes J. Reflections on the 50th anniversary of the first abdominal aortic aneurysm resection. *World J Surg* 2003;27(2):246–8.
6. Matas R. Aneurysm of the abdominal aorta at its bifurcation into the common iliac arteries: a pictorial supplement illustrating the history of Corinne D., previously reported as the first recorded instance of cure of an aneurysm of the abdominal aorta by ligation. *Ann Surg* 1940;112(5):909–22.
7. Lozano Sánchez FS. Cuadernos de Patología Vascolar. Volumen 1: historia y generalidades. 1^a ed. Madrid: Arán Ediciones; 2005.
8. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA Arch Surg* 1952;64(3):405–8.
9. Voorhees AB, Jaretzky A, Blakemore A. The use of tubes constructed from Vinyon “N” cloth in bridging arterial defects: a preliminary report. *Ann Surg* 1952;135(3):332–6.
10. Friedman SG. The arterial prosthesis: Arthur Vorhees. In: *A history of vascular surgery*. 2nd ed. Malden (MA): Blackwell Futura; 2005 p. 119–28.
11. Yao J. Dr. Ben Eisemann and the accidental discovery of Gore-Tex graft. In: WH P, Yao J, editors. *Contemporary Vascular Surgery*. Shelton (CT): PMPH-Limited; 2011. p. 57–69.
12. Popp JK, Renault de Oliveira H. Treatment of syphilitic aneurysms by cellophane wrapping. *J Thorac Surg* 1946;15:186–95.
13. Chandler JJ. The Einstein sign: the clinical picture of acute cholecystitis caused by ruptured abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 1984;310:1538.
14. Montes Santiago J. [Einstein's sign in abdominal aneurysm rupture]. *Rev Clin Esp* 2002; 202(11):624.
15. Volodos NL. Historical perspective: The first steps in endovascular aortic repair: how it all began. *J Endovasc Ther* 2013; 20 Suppl 1:13–23.

16. Svetlikov AV. Unknown pages in the history of vascular stent grafting. *J Vasc Surg* 2014; 59(3):865-68.
17. Volodos NL, Shekhanin VE, Karpovich IP, Troian VI, Gur'ev IA. [A self-fixing synthetic blood vessel endoprosthesis]. *Vestn Khir Im I I Grek* 1986;137(11):123-5.
18. Volodos NL, Karpovich IP, Shekhanin VE, Troian VI, Iakovenko LF. [A case of distant transfemoral endoprosthesis of the thoracic artery using a self-fixing synthetic prosthesis in traumatic aneurysm]. *Grudn Khir* 1988;6:84-6.
19. Friedman SG. Juan Parodi. In: A history of vascular surgery. 2nd ed. Malden (MA): Blackwell Futura; 2005 p. 220-3.
20. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991;5(6):491-9.
21. Yusuf SW, Whitaker SC, Chuter TA, Wenham PW, Hopkinson BR. Emergency endovascular repair of leaking aortic aneurysm. *Lancet* 1994;344(8937):1645.
22. Park JH, Chung JW, Choo IW, Kim SJ, Lee JY, Han MC. Fenestrated stent-grafts for preserving visceral arterial branches in the treatment of abdominal aortic aneurysms: preliminary experience. *J Vasc Interv Radiol* 1996;7(6):819-23.
23. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362(20):1881-9.
24. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, van der Ham AC, Buth J, van Sterkenburg SM, et al. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352(23):2398-405.
25. Investigators UKET, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D. Endovascular repair of aortic aneurysm in patients physically ineligible for open repair. *N Engl J Med* 2010;362(20):1872-80.
26. Investigators UKET, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, et al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2010;362(20):1863-71.
27. GoPubMed® - Transinsight's semantic search for the life sciences [Internet]. [gopubmed.org](http://www.gopubmed.org) [citado 3 de enero de 2016]; Disponible en: <http://www.gopubmed.org/web/gopubmed/>
28. White GH, Yu W, May J. Endoleak--a proposed new terminology to

describe incomplete aneurysm exclusion by an endoluminal graft. *J Endovasc Surg* 1996;3(1):124-5.

29. 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.

30. 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.

31. Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ, Toriumi H, et al. Predicting aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2004;39(6):1157-62.

32. Criado FJ. Endoleaks and the unending saga of a clever new terminology that has proved counterproductive. *J Vasc Surg* 2011;54(4):1234; author reply 1234-5.

33. Taylor A, Cantlay A, Patel S, Braithwaite B. Type Two "Endoleak": Medical Jargon that Causes Significant Anxiety in Patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(6):851.

34. Marin ML, Veith FJ, Cynamon J, Sanchez LA, Lyon RT, Levine BA, et al. Initial experience with transluminally placed endovascular grafts for the treatment of complex vascular lesions. *Ann Surg* 1995;222(4):449-65 - discussion 465-9.

35. Makaroun M, Zajko A, Sugimoto H, Eskandari M, Webster M. Fate of endoleaks after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms with the EVT device. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;18(3):185-90.

36. Moore WS, Rutherford RB. Transfemoral endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: results of the North American EVT phase 1 trial. EVT Investigators. *J Vasc Surg* 1996;23(4):543-53.

37. 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:S1-S58.

38. Ouriel K, Clair DG, Greenberg RK, Lyden SP, O'hara PJ, Sarac TP, et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: device-specific outcome. *YMVA* 2003;37(5):991-8.

39. Krajcer Z, Rajan L, Thota V, Dougherty KG, Strickman NE, Mortazavi A, et al. Low-permeability Gore Excluder device versus the original in abdominal aortic aneurysm size regression. *Tex Heart Inst J*

2011;38(4):381–5.

40. Haider S-E-A, Najjar SF, Cho J-S, Rhee RY, Eskandari MK, Matsumura JS, et al. Sac behavior after aneurysm treatment with the Gore Excluder low-permeability aortic endoprosthesis: 12-month comparison to the original Excluder device. *YMVA* 2006;44(4):694–700.

41. Sheehan MK, Ouriel K, Greenberg R, McCann R, Murphy M, Fillinger M, et al. Are type II endoleaks after endovascular aneurysm repair endograft dependent? *J Vasc Surg* 2006;43(4):657–61.

42. 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(2):152–68.

43. 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.

44. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, Lamuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46(1):1–8.

45. Georgakarakos E, Georgiadis GS, Ioannou CV, Kapoulas KC, Trellopoulos G, Lazarides M. Aneurysm sac shrinkage after endovascular treatment of the aorta: beyond sac pressure and endoleaks. *Vasc Med* 2012;17(3):168–73.

46. Soler RJ, Bartoli MA, Mancini J, Lerussi G, Thevenin B, Sarlon-Bartoli G, et al. Aneurysm sac shrinkage after endovascular repair: predictive factors and long-term follow-up. *Ann Vasc Surg* 2015;29(4):770–9.

47. Management of type II endoleak divides the experts at CX35 [Internet]. *Vascular News International* June 2013; issue 582013 [citado 12 de enero de 2016]; Disponible en: [http://content.yudu.com/A27iwx/VN58US/resources/index.htm?referrerUrl1\[\]4http%3A%2F%2Fwww.cxvascular.com%2Fvn-digital-issues%2Fvn-digital-issues%2Fvascular-news-issue-58e;-june-2013e-usa-digital-edition](http://content.yudu.com/A27iwx/VN58US/resources/index.htm?referrerUrl1[]4http%3A%2F%2Fwww.cxvascular.com%2Fvn-digital-issues%2Fvn-digital-issues%2Fvascular-news-issue-58e;-june-2013e-usa-digital-edition)

48. Avgerinos ED, Chaer RA, Makaroun MS. Type II endoleaks. *J Vasc Surg* 2014;60(5):1386–91.

49. Batti El S, Cochenec F, Roudot-Thoraval F, Becquemin J-P. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm are not always a benign condition. *J Vasc Surg* 2013;57(5):1291–7.

50. Hinnen JW, Koning OHJ, van Bockel JH, Hamming JF. Aneurysm sac

pressure after EVAR: the role of endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34(4):432–41; discussion442–3.

51. Nolz R, Teufelsbauer H, Asenbaum U, Beitzke D, Funovics M, Wibmer A, et al. Type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: fate of the aneurysm sac and neck changes during long-term follow-up. *J Endovasc Ther* 2012;19(2):193–9.

52. Ishibashi H, Ishiguchi T, Ohta T, Sugimoto I, Iwata H, Yamada T, et al. Mid-term results of endovascular abdominal aortic aneurysm repair: is it possible to predict sac shrinkage? *Surg Today* 2011;41(12):1605–9.

53. Bartoli MA, Thevenin B, Sarlon G, Giorgi R, Albertini JN, Lerussi G, et al. Secondary Procedures After Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms Endovascular Repair With Second-Generation Endografts. *Ann Vasc Surg* 2012;26(2):166–74.

54. Malina M. Reinterventions after open and endovascular AAA repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56(2):257–68.

55. Arko FR, Rubin GD, Johnson BL, Hill BB, Fogarty TJ, Zarins CK. Type-II endoleaks following endovascular AAA repair: preoperative predictors and long-term effects. *J Endovasc Ther* 2001;8(5):503–10.

56. Schlösser FJV, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJM, Moll FL, et al. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(1):15–22.

57. Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G. The significance and management of different types of endoleaks. *Semin Vasc Surg* 2003;16(2):95–102.

58. 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(24):2848–55.

59. Patatas K, Ling L, Dunning J, Shrivastava V. Static sac size with a type II endoleak post-endovascular abdominal aortic aneurysm repair: surveillance or embolization? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15(3):462–6.

60. Sidloff DA, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2013;100(10):1262–70.

61. Sadek M, Dexter DJ, Rockman CB, Hoang H, Mussa FF, Cayne NS, et al. Preoperative Relative Abdominal Aortic Aneurysm Thrombus Burden Predicts Endoleak and Sac Enlargement After Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 2013;27(8):1036–41.

62. Nakai M, Ikoma A, Sato H, Sato M, Nishimura Y, Okamura Y. Risk factors associated with late aneurysmal sac expansion after endovascular abdominal

- aortic aneurysm repair. *Diagn Interv Radiol* 2015;21(3):195–201.
63. Nolz R, Schwartz E, Langs G, Loewe C, Wibmer AG, Prusa AM, et al. Stent graft surface movement after infrarenal abdominal aortic aneurysm repair: comparison of patients with and without a type 2 endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(2):181–8.
64. Antonopoulos CN, Kakisis JD, Giannakopoulos TG, Andrikopoulos V, Antoniadis P, Bessias N, et al. Rupture after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a multicenter study. *Vasc Endovascular Surg* 2014;48(7-8):476–81.
65. Candell L, Tucker L-Y, Goodney P, Walker J, Okuhn S, Hill B, et al. Early and delayed rupture after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a 10-year multicenter registry. *J Vasc Surg* 2014;60(5):1146–52.
66. Noll RE Jr, Tonnessen BH, Mannava K, Money SR, Sternbergh WC III. Long-term postplacement cost after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2007;46(1):9–15.
67. Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess* 2009;13(48):1–189, 215–318.
68. Jouhannet C, Alsac J-M, Julia P, Sapoval M, Batti El S, Di Primio M, et al. Reinterventions for Type 2 Endoleaks with Enlargement of the Aneurismal Sac after Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2014;28(1):192–200.
69. Donas KP, Torsello G. Complications and reinterventions after EVAR: are they decreasing in incidence? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;52(2):189–92.
70. Mehta M, Sternbach Y, Taggert JB, Kreienberg PB, Roddy SP, Paty PSK, et al. Long-term outcomes of secondary procedures after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;52(6):1442–9.
71. Weerakkody RA, Walsh SR, Cousins C, Goldstone KE, Tang TY, Gaunt ME. Radiation exposure during endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2008;95(6):699–702.
72. Aziz A, Menias CO, Sanchez LA, Picus D, Saad N, Rubin BG, et al. Midterm outcomes of percutaneous endovascular intervention for type II endoleak with aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 2012;
73. Funaki B, Birouti N, Zangan SM, Van Ha TG, Lorenz JM, Navuluri R, et al. Evaluation and Treatment of Suspected Type II Endoleaks in Patients with Enlarging Abdominal Aortic Aneurysms. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(7):866–72.

74. Walker J, Tucker L-Y, Goodney P, Candell L, Hua H, Okuhn S, et al. Type II endoleak with or without intervention after endovascular aortic aneurysm repair does not change aneurysm-related outcomes despite sac growth. *J Vasc Surg* 2015;62(3):551–61.
75. May J, Harris JP. Intermittent, posture-dependent, and late endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. *Semin Vasc Surg* 2012;25(3):167–73.
76. Quinones-Baldrich W, Levin ES, Lew W, Barleben A. Intraprocedural and postprocedural perigraft arterial sac embolization (PASE) for endoleak treatment. *J Vasc Surg* 2014;59(2):538–41.
77. Mees B, Voute M, Bastos Gonçalves F, Mota Capitão L, Verhagen H. Intervention for type II endoleaks? “Primum non nocere”: appraisal for the conservative management of low-pressure endoleaks after endovascular aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54(4):477–84.
78. García-Gimeno M, Tagarro-Villalba S, López-García D, González-Arranz MA, González-González E, Rodríguez-Camarero S. Usefulness of aneurysm sac angiography in therapeutic management of an endoleak after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2013;27(5):672.e19–21.
79. Knowles M, Pellisar T, Murphy EH, Stanley GA, Hashmi AF, Arko MZ, et al. In vitro analysis of type II endoleaks and aneurysm sac pressurization on longitudinal stent-graft displacement. *J Endovasc Ther* 2011;18(4):601–6.
80. Bastos Gonçalves F. Commentary on 'MRI with a Weak Albumin Binding Contrast Agent can Unmask Additional Endoleaks in Patients with Enlarging Aneurysm After EVAR'. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(3):341.
81. Sandford RM, Batchelder AJ, Bown MJ, Sayers RD. Pre-discharge duplex ultrasound scans detect endoleaks not seen on completion angiography after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2010;17(3):349–53.
82. Hertault A, Maurel B, Pontana F, Martin-Gonzalez T, Spear R, Sobocinski J, et al. Benefits of Completion 3D Angiography Associated with Contrast Enhanced Ultrasound to Assess Technical Success after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(5):541–8.
83. Tornqvist P, Dias N, Sonesson B, Kristmundsson T, Resch T. Intra-operative cone beam computed tomography can help avoid reinterventions and reduce CT follow up after infrarenal EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(4):390–5.
84. Rand T, Uberoi R, Cil B, Munneke G, Tsetis D. Quality improvement guidelines for imaging detection and treatment of endoleaks following endovascular aneurysm repair (EVAR). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):35–45.

85. Törnqvist P, Resch T, Gottsäter A, Malina M, Wasselius J. Postoperative CT Evaluation After EVAR: A Comparison of Image Assessment. *J Endovasc Ther* 2016;23(1):125–9.
86. Lehmkuhl L, Andres C, Lücke C, Hoffmann J, Foldyna B, Grothoff M, et al. Dynamic CT angiography after abdominal aortic endovascular aneurysm repair: influence of enhancement patterns and optimal bolus timing on endoleak detection. *Radiology* 2013;268(3):890–9.
87. Demehri S, Signorelli J, Kumamaru KK, Wake N, George E, Hanley M, et al. Volumetric Quantification of Type II Endoleaks: An Indicator for Aneurysm Sac Growth Following Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Radiology* 2014;271(1):282–90.
88. Müller-Wille R, Schötz S, Zeman F, Uller W, Güntner O, Pfister K, et al. CT features of early type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms help predict aneurysm sac enlargement. *Radiology* 2015;274(3):906–16.
89. Hong C, Heiken JP, Sicard GA, Pilgram TK, Bae KT. Clinical significance of endoleak detected on follow-up CT after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Am J Roentgenol* 2008;191(3):808–13.
90. Cani A, Cotta E, Recaldini C, Lumia D, Fontana F, Carrafiello G, et al. Volumetric analysis of the aneurysmal sac with computed tomography in the follow-up of abdominal aortic aneurysms after endovascular treatment. *Radiol Med* 2011;
91. Kirkpatrick VE, Wilson SE, Williams RA, Gordon IL. Surveillance Computed Tomographic Arteriogram Does Not Change Management before 3 Years in Patients Who Have a Normal Post-EVAR Study. *Ann Vasc Surg* 2014;28(4):831–6.
92. Gill HL, Ladowski S, Sudarshan M, Mackenzie KS, Corriveau MM, Abraham CZ, et al. Predictive value of negative initial postoperative imaging after endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2014;60(2):325–9.
93. 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.
94. Bastos Gonçalves F, van de Luijngaarden KM, Hoeks SE, Hendriks JM, Raa ten S, Rouwet EV, et al. Adequate seal and no endoleak on the first postoperative computed tomography angiography as criteria for no additional imaging up to 5 years after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;57(6):1503–11.
95. Brownrigg JRW, De Bruin JL, Rossi L, Karthikesalingam A, Patterson B,

Holt PJ, et al. Endovascular aneurysm sealing for infrarenal abdominal aortic aneurysms: 30-day outcomes of 105 patients in a single centre. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(2):157–64.

96. Karthikesalingam A, de Bruin JL, Patel SR, Azhar B, Rossi L, Morgan RA, et al. Appearance of the Nellix endovascular aneurysm sealing system on computed tomography: implications for postoperative imaging surveillance. *J Endovasc Ther* 2015;22(3):297–302.

97. Wolf YG, Johnson BL, Hill BB, Rubin GD, Fogarty TJ, Zarins CK. Duplex ultrasound scanning versus computed tomographic angiography for postoperative evaluation of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *YMVA* 2000;32(6):1142–8.

98. Verhoeven ELG, Oikonomou K, Ventin FC, Lerut P, Fernandes E, Fernandes R, Mendes Pedro L. Is it time to eliminate CT after EVAR as routine follow-up? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2011;52(2):193–8.

99. Beeman BR, Murtha K, Doerr K, McAfee-Bennett S, Dougherty MJ, Calligaro KD. Duplex ultrasound factors predicting persistent type II endoleak and increasing AAA sac diameter after EVAR. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1147–52.

100. Cury MH, Cury MVM, Godoy MR, Matiolo MF. Advantages of contrast-enhanced ultrasonography over computed tomography for the detection of persistent type II endoleak after embolization: A case report. *J Clin Ultrasound* 2016;44(8):522-6.

101. Carrafiello G, Recaldini C, Laganà D, Piffaretti G, Fugazzola C. Endoleak detection and classification after endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm: value of CEUS over CTA. *Abdom Imaging* 2008;33(3):357–62.

102. Cantisani V, Ricci P, Grazhdani H, Napoli A, Fanelli F, Catalano C, et al. Prospective comparative analysis of colour-Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance in detecting endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(2):186–92.

103. Perini P, Sediri I, Midulla M, Delsart P, Mouton S, Gautier C, et al. Single-centre Prospective Comparison Between Contrast-Enhanced Ultrasound and Computed Tomography Angiography after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(6):797–802.

104. Gürtler VM, Sommer WH, Meimarakis G, Kopp R, Weidenhagen R, Reiser MF, et al. A comparison between contrast-enhanced ultrasound imaging and multislice computed tomography in detecting and classifying endoleaks in the follow-up after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*

2013;58(2):340–5.

105. Abbas A, Hansrani V, Sedgwick N, Ghosh J, McCollum CN. 3D Contrast Enhanced Ultrasound for Detecting Endoleak Following Endovascular Aneurysm Repair (EVAR). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(5):487–92.

106. 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.

107. Wolstenhulme S, Froggett J, Nichols MJ. Review of postoperative CT and ultrasound for endovascular aneurysm repair using Talent stent graft: can we simplify the surveillance protocol and reduce the number of CT scans? *Acta Radiol* 2013;54(6):662.

108. Nyheim T. Reply to 'Review of postoperative CT and ultrasound for endovascular aneurysm repair using Talent stent graft: can we simplify the surveillance protocol and reduce the number of CT scans?'. *Acta Radiol* 2013;54(6):661.

109. Resta EC, Secchi F, Giardino A, Nardella VG, Di Leo G, Flor N, et al. Non-contrast MR imaging for detecting endoleak after abdominal endovascular aortic repair. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29(1):229–35.

110. Habets J, Zandvoort HJA, Moll FL, Bartels LW, Vonken EPA, van Herwaarden JA, et al. Magnetic Resonance Imaging with a Weak Albumin Binding Contrast Agent can Reveal Additional Endoleaks in Patients with an Enlarging Aneurysm after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(3):331–40.

111. Saqib NU, Charlton-Ouw KN, Azizzadeh A. Managing type II endoleaks. *Endovascular Today* [Internet] 2013; Disponible en: <http://evtoday.com/2013/02/managing-type-ii-endoleaks/>

112. Nakai M, Sato H, Ikoma A, Sonomura T, Sato M. The use of technetium-99m-labeled human serum albumin diethylenetriamine pentaacetic acid single-photon emission CT scan in the follow-up of type II endoleak treatment. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(3):405–9.

113. Nakai M, Sato H, Sato M, Ikoma A, Sonomura T, Nishimura Y, et al. Utility of (9)(9)mTc-human serum albumin diethylenetriamine pentaacetic acid SPECT for evaluating endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(1):189–96.

114. Louwers LM, Seder CW, Bove PG. A novel treatment approach to a type II endoleak at endograft implantation using components of an endosensor monitoring device. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(7):568–71.

115. Ricco J-B, Forbes TL. Trans-Atlantic debate: Are intra-sac pressure measurements useful following endovascular repair of abdominal aortic aneurysms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(2):143–9.
116. Milner R. Part One: For the Motion. Serial Sac Pressure Measurements can Determine Which Type II Endoleaks can be Treated. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(2):143–5.
117. Hellenthal FAMVI, Bosch Ten 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.
118. Lee R, Handa AI. Utility of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 as a Possible Diagnostic Marker of Endoleak Post Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;
119. Rosen RJ, Green RM. Endoleak management following endovascular aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(6 Suppl):S37–43.
120. Gelfand DV, White GH, Wilson SE. Clinical significance of type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2006;20(1):69–74.
121. Steinmetz E, Rubin BG, Sanchez LA, Choi ET, Geraghty PJ, Baty J, et al. Type II endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: a conservative approach with selective intervention is safe and cost-effective. *YMVA* 2004;39(2):306–13.
122. Bastos Gonçalves F, Oliveira NF, Verhagen HJM. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair (*Br j surg* 2013; 100: 1262-1270. *Br J Surg* 2014;101(2):143.
123. Mees B, Hoeks S. Type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Br J Surg* 2014;101(3):289.
124. Larzon T, Fujita S. Type II endoleak: a problem to be solved. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2014;55(1):109–18.
125. Moris D, Bakoyiannis C, Georgopoulos S. eComment. Persistent type 2 endoleaks after endovascular aneurysm repair: why and when to intervene? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(1):134–4.
126. Hajibandeh S, Ahmad N, Antoniou GA, Torella F. Is intervention better than surveillance in patients with type 2 endoleak post-endovascular abdominal aortic aneurysm repair? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20(1):128–34.
127. Sidloff DA, Gokani V, Stather PW, Choke E, Bown MJ, Sayers RD. Type II endoleak: conservative management is a safe strategy. *Eur J Vasc Endovasc*

Surg 2014;48(4):391–9.

128. Oliveira NFG, Bastos Goncalves FM, Verhagen HJM. Re: 'Type II Endoleak: Conservative Management Is a Safe Strategy'. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(1):103–4.

129. Nevala T, Biancari F, Manninen H, Aho P-S, Matsi P, Mäkinen K, et al. Type II endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: effectiveness of embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(2):278–84.

130. Bosiers MJ, Schwindt A, Donas KP, Torsello G. Midterm results of the transarterial use of Onyx in the treatment of persisting type II endoleaks after EVAR. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54(4):469–75.

131. Sarac TP, Gibbons C, Vargas L, Liu J, Srivastava S, Bena J, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg* 2012;55(1):33–40.

132. Tang TY, Boyle JR. Late aortic rupture: the Achilles' heel of endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2011;18(5):683–5.

133. Ozdemir BA, Chung R, Benson RA, Mailli L, Thompson M, Morgan R, et al. Embolisation of type 2 endoleaks after endovascular aneurysm repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54(4):485–90.

134. Van Schie G, Sieunarine K, Holt M, Lawrence-Brown M, Hartley D, Goodman MA, et al. Successful embolization of persistent endoleak from a patent inferior mesenteric artery. *J Endovasc Surg* 1997;4(3):312–5.

135. Shimohira M, Hashizume T, Suzuki Y, Kurosaka K, Muto M, Kitase M, et al. Triaxial system for embolization of type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2013;20(2):200–4.

136. Katada Y, Kondo S, Takahashi S, Okita Y, Kagoshima A, Rokkaku K, et al. Direct percutaneous puncture embolization of type II endoleaks using a coaxial technique. *J Endovasc Ther* 2013;20(1):34–8.

137. Boks SS, Andhyiswara T, de Smet AAEA, Vroegindeweyj D. Ultrasound-guided percutaneous transabdominal treatment of a type 2 endoleak. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28(4):526–9.

138. Choi SY, Won JY, Lee DY, Choi D, Shim W-H, Lee K-H. Percutaneous transabdominal approach for the treatment of endoleaks after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Korean J Radiol* 2010;11(1):107–14.

139. Karaman K, Dokdok AM, Karadeniz O. CT- and Fluoroscopy-Guided Percutaneous Transabdominal Embolization of Type II Endoleak. *Eurasian J*

Med 2013;45(2):132–4.

140. Ogawa Y, Hamaguchi S, Nishimaki H, Kon Y, Chiba K, Sakurai Y, et al. Embolization by Direct Puncture with a Transpedicular Approach Using an Isocenter Puncture (ISOP) Method in a Patient with a Type II Endoleak After Endovascular Aortic Repair (EVAR). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015;38(3):731–5.

141. Gutiérrez Julián JM, Zanabili Al Sibbai A-A. Endofugas tipo II tras tratamiento endovascular de los aneurismas de aorta abdominal: incidencia, factores predisponentes, pruebas diagnósticas, indicaciones y alternativas terapéuticas. *Angiología* 2009;61(4):195–204.

142. Giles KA, Fillingner MF, De Martino RR, Hoel AW, Powell RJ, Walsh DB. Results of transcaval embolization for sac expansion from type II endoleaks after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2015;61(5):1129–36.

143. Mansueto G, Cenzi D, Scuro A, Gottin L, Griso A, Gumbs AA, et al. Treatment of type II endoleak with a transcatheter transcaval approach: results at 1-year follow-up. *YMVA* 2007;45(6):1120–7.

144. Gandini R, Chiocchi M, Loreni G, Del Giudice C, Morosetti D, Chiaravalloti A, et al. Treatment of type II endoleak after endovascular aneurysm repair: the role of selective vs. nonselective transcaval embolization. *J Endovasc Ther* 2014;21(5):714–22.

145. Torres-Blanco A, Schmidt A, Gomez-Palones F, Ortiz-Monzon E. The Roadside Technique for Type II Endoleak Embolization 4 Years after Endovascular Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 2015;29(4):837.e13–6.

146. Saitta G, Coppi G, Gennai S, Lauricella A, Silingardi R. Transealing: A Novel and Simple Technique for Embolization of Type 2 Endoleaks Through Direct Sac Access From the Distal Stent-graft Landing Zone. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(4):394–401.

147. Faccenna F, Alunno A, Castiglione A, Felli MMG, Venosi S, Gattuso R, et al. Persistent type II endoleak: two cases of successful sacotomy. *Ann Vasc Surg* 2013;27(2):240.e9–240.e11.

148. Touma J, Coscas R, Javerliat I, Colacchio G, Goëau-Brissonnière O, Coggia M. A technical tip for total laparoscopic type II endoleak repair. *J Vasc Surg* 2015;61(3):817–20.

149. Jonker FHW, Aruny J, Muhs BE. Management of type II endoleaks: preoperative versus postoperative versus expectant management. *Semin Vasc Surg* 2009;22(3):165–71.

150. Jamieson RW, Bachoo P, Tambyraja AL. Evidence for Ethylene-Vinyl-

Alcohol-Copolymer Liquid Embolic Agent as a Monotherapy in Treatment of Endoleaks. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;0(0):810–4.

151. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G. Endoleak after endovascular aortic repair: classification, diagnosis and management following endovascular thoracic and abdominal aortic repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2010;51(1):53–69.

152. Fujita S, Resch TA, Kristmundsson T, Sonesson B, Lindblad B, Malina M. Impact of intrasac thrombus and a patent inferior mesenteric artery on EVAR outcome. *J Endovasc Ther* 2010;17(4):534–9.

153. Biancari F, Makela J, Juvonen T, Venermo M. Is Inferior Mesenteric Artery Embolization Indicated Prior to Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;50(5):671–4.

154. Ward TJ, Cohen S, Fischman AM, Kim E, Nowakowski FS, Ellozy SH, et al. Preoperative inferior mesenteric artery embolization before endovascular aneurysm repair: decreased incidence of type II endoleak and aneurysm sac enlargement with 24-month follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24(1):49–55.

155. Burbelko M, Kalinowski M, Heverhagen JT, Piechowiak E, Kiessling A, Figiel J, et al. Prevention of type II endoleak using the AMPLATZER vascular plug before endovascular aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(1):28–36.

156. Kray J, Kirk S, Franko J, Chew DK. Role of type II endoleak in sac regression after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;61(4):869–74.

157. Nevala T, Biancari F, Manninen H, Matsi P, Mäkinen K, Ylönen K, et al. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm: effect on type II endoleak and aneurysm shrinkage. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(2):181–5.

158. Marchiori A, Ristow von A, Guimaraes M, Schönholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther* 2011;18(3):299–305.

159. Rayt HS, Bown MJ, Lambert KV, Fishwick NG, McCarthy MJ, London NJM, et al. Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(4):728–34.

160. Alvarez Marcos F, García de la Torre A, Alonso Perez M, Llaneza Coto JM, Cambor Santervas L-A, Zanabili Al Sibbai AA, et al. Use of aortic extension cuffs for preserving hypogastric blood flow in endovascular aneurysm repair with aneurysmal involvement of common iliac arteries. *Ann*

Vasc Surg 2013;27(2):139–45.

161. Lobato AC. Sandwich technique for aortoiliac aneurysms extending to the internal iliac artery or isolated common/internal iliac artery aneurysms: a new endovascular approach to preserve pelvic circulation. *J Endovasc Ther* 2011;18(1):106–11.

162. Parlani G, Verzini F, De Rango P, Brambilla D, Coscarella C, Ferrer C, et al. Long-term Results of Iliac Aneurysm Repair with Iliac Branched Endograft: A 5-Year Experience on 100 Consecutive Cases. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(3):287-92.

163. Piazza M, Frigatti P, Scrivere P, Bonvini S, Noventa F, Ricotta JJ, et al. Role of aneurysm sac embolization during endovascular aneurysm repair in the prevention of type II endoleak-related complications. *J Vasc Surg* 2013;57(4):934–41.

164. Fabre D, Fadel E, Brenot P, Hamdi S, Gomez Caro A, Mussot S, et al. Type II endoleak prevention with coil embolization during endovascular aneurysm repair in high-risk patients. *J Vasc Surg* 2015;62(1):1–7.

165. Mascoli C, Freyrie A, Gargiulo M, Gallitto E, Pini R, Faggioli G, et al. Selective Intra-procedural AAA sac Embolization During EVAR Reduces the Rate of Type II Endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51(5):632–9.

166. Ronsivalle S, Faresin F, Franz F, Rettore C, Zanchetta M, Olivieri A. Aneurysm sac “thrombization” and stabilization in EVAR: a technique to reduce the risk of type II endoleak. *J Endovasc Ther* 2010;17(4):517–24.

167. Ronsivalle S, Faresin F, Franz F, Rettore C, Zanchetta M, Olivieri A. Type II endoleak: from treatment of a complication to prevention. *J Endovasc Ther* 2012;19(1):128–9.

168. Pilon F, Tosato F, Danieli D, Campanile F, Zaramella M, Milite D. Intrasc sac fibrin glue injection after platinum coils placement: the efficacy of a simple intraoperative procedure in preventing type II endoleak after endovascular aneurysm repair. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2010;11(1):78–82.

169. Van Marrewijk C, Buth J, Harris PL, Norgren L, Nevelsteen A, Wyatt MG. Significance of endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: The EUROSTAR experience. *YMVA* 2002;35(3):461–73.

170. Lange C, Leurs LJ, Buth J, Myhre HO, EUROSTAR collaborators. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in octogenarians: an analysis based on EUROSTAR data. *J Vasc Surg* 2005;42(4):624–30; discussion630.

171. Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, Lee H, Kwolek CJ, Brewster

- DC, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2010;52(1):19–24.
172. Boulton M, Babidge W, Maddern G, Barnes M, Fitridge R, On Behalf Of The Audit Reference Group, et al. Predictors of success following endovascular aneurysm repair: mid-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(2):123–9.
173. AbuRahma AF, Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Hass SM, Nanjundappa A, et al. The relationship of preoperative thrombus load and location to the development of type II endoleak and sac regression. *J Vasc Surg* 2011;53(6):1534–41.
174. Wisniewski B, Barnes M, Jenkins J, Boyne N, Kruger A, Walker PJ. Predictors of outcome after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair and external validation of a risk prediction model. *J Vasc Surg* 2011;54(3):644–53.
175. Güntner O, Zeman F, Wohlgemuth WA, Heiss P, Michael Jung E, Wiggermann P, et al. Inferior Mesenteric Arterial Type II Endoleaks after Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm: Are They Predictable? *Radiology* 2014;270(3):910–9.
176. Murphy EH, Arko FR. Commentary: A step closer to identifying patients at risk of developing clinically significant type II endoleaks. *J Endovasc Ther* 2011;18(3):306–7.
177. Löwenthal D, Herzog L, Rogits B, Bulla K, Weston S, Meyer F, et al. Identification of predictive CT angiographic factors in the development of high-risk type 2 endoleaks after endovascular aneurysm repair in patients with infrarenal aortic aneurysms. *Rofo* 2015;187(1):49–55.
178. Brountzos E, Karagiannis G, Panagiotou I, Tzavara C, Efstathopoulos E, Kelekis N. Risk factors for the development of persistent type II endoleaks after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Diagn Interv Radiol* 2011;
179. Nakai M, Sato H, Sato M, Tanba Y, Noda Y, Ikoma A, et al. Clinical significance of endoleaks characterized by computed tomography during aortography performed immediately after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: prediction of persistent endoleak. *Jpn J Radiol* 2012;31(1):16–23.
180. Mursalin R, Sakamoto I, Nagayama H, Sueyoshi E, Tanigawa K, Miura T, et al. Imaging-Based Predictors of Persistent Type II Endoleak After Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Am J Roentgenol* 2016;206(6):1–6.
181. Keedy AW, Yeh BM, Kohr JR, Hiramoto JS, Schneider DB, Breiman RS.

Evaluation of potential outcome predictors in type II endoleak: a retrospective study with CT angiography feature analysis. *Am J Roentgenol* 2011;197(1):234–40.

182. Dudeck O, Schnapauff D, Herzog L, Löwenthal D, Bulla K, Bulla B et al. Can early computed tomography angiography after endovascular aortic aneurysm repair predict the need for reintervention in patients with type 2 endoleak? *Cardiovasc Interv Radiol* 2014;38(1):45-52.

183. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research: Applications to Practice.*; 3ª ed. Nueva York: Financial Times / Prentice Hall; 2008.

184. Hospital Universitario Central de Asturias (Gerencia del Área IV de Salud SESPA). Memoria anual 2008. Oviedo, 2008. Disponible online en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/memorias/2008/index.html>.

185. Xerencia de Xestión Integrada de A Coruña. Memoria anual 2014. A Coruña: 2014. Disponible online en: <http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Memorias/Memoria%20XXIAC/202014.pdf>

186. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn* 1958;53:457–81.

187. Álvarez Marcos F, Zanabili Al-Sibbai A, González Gay M, Llana Coto JM, Alonso-Pérez M, Cambor Santervás LA, et al. Endofugas tipo 2 en una población tratada con endoprótesis Gore® Excluder: incidencia, persistencia y crecimiento del saco aneurismático. *Angiología* 2015;67(5):352–60.

188. Chakraborty DP. A brief history of free-response receiver operating characteristic paradigm data analysis. *Acad Radiol* 2013;20(7):915–9.

189. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32–5.

190. Budczies J, Klauschen F, Sinn BV, Györfy B, Schmitt WD, Darb-Esfahani S, et al. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51862.

191. Cho J-S, Dillavou ED, Rhee RY, Makaroun MS. Late abdominal aortic aneurysm enlargement after endovascular repair with the Excluder device. *YMVA* 2004;39(6):1236–41–discussion2141–2.

192. Instituto Nacional de Estadística (INE). Censo de población y viviendas [base de datos en Internet]. Acceso: 28 de febrero de 2016

193. 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):808–14.

194. Skibba AA, Evans JR, Hopkins SP, Yoon HR, Katras T, Kalbfleisch JH, et al. Reconsidering gender relative to risk of rupture in the contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2015;62(6):1429–36.
195. Lindeman JHN. The pathophysiologic basis of abdominal aortic aneurysm progression: a critical appraisal. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13(7):839–51.
196. Howard DPJ, Banerjee A, Fairhead JF, Handa A, Silver LE, Rothwell PM, et al. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population. *Br J Surg* 2015;102(8):907–15.
197. Benson RA, Poole R, Murray S, Moxey P, Loftus IM. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg* 2016;63(2):301–4.
198. Durieux R, Van Damme H, Labropoulos N, Yazici A, Legrand V, Albert A, et al. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with three-vessel coronary artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(3):273–8.
199. Elkalioubie A, Haulon S, Duhamel A, Rosa M, Rauch A, Staels B, et al. Meta-Analysis of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2015;116(9):1451–6.
200. Vänni V, Turtiainen J, Hakala T, Salenius J, Suominen V, Oksala N, et al. Vascular comorbidities and demographics of patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 2016;159(4):1191–8.
201. 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.
202. Takagi H, Umamoto T. The association between body mass index and abdominal aortic aneurysm growth: a systematic review. *VASA* 2016;45(2):119–24.
203. Golledge J, Norman PE. Diabetes and aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2008;101(11):1680–1.
204. Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;43(3):254–6.
205. Astrand H, Ryden-Ahlgren A, Sundkvist G, Sandgren T, Länne T. Reduced aortic wall stress in diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(5):592–8.

206. Miyama N, Dua MM, Yeung JJ, Schultz GM, Asagami T, Sho E, et al. Hyperglycemia limits experimental aortic aneurysm progression. *J Vasc Surg* 2010;52(4):975–83.
207. Gertz SD, Gavish L, Mintz Y, Beeri R, Rubinstein C, Gavish LY, et al. Contradictory effects of hypercholesterolemia and diabetes mellitus on the progression of abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2015;115(3):399–401.
208. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47(3):243–61.
209. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9478):2179–86.
210. Thomas SM, Gaines PA, Beard JD, Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland, British Society of Interventional Radiology. Short-term (30-day) outcome of endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm: results from the prospective Registry of Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysm (RETA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21(1):57–64.
211. Peppelenbosch N, Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G, EUROSTAR collaborators. Diameter of abdominal aortic aneurysm and outcome of endovascular aneurysm repair: does size matter? A report from EUROSTAR. *YMVA* 2004;39(2):288–97.
212. Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin J-C, Pujol S, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. *Magn Reson Imaging* 2012;30(9):1323–41.
213. Roberts N, Puddephat MJ, McNulty V. The benefit of stereology for quantitative radiology. *Br J Radiol* 2000;73(871):679–97.
214. 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.
215. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004296.
216. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329–39.
217. Ferguson AD, Dokainish H, Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response

variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J* 2008;35(3):313–20.

218. Nakai M, Sato H, Sato M, Tanba Y, Noda Y, Ikoma A, et al. Clinical significance of endoleaks characterized by computed tomography during aortography performed immediately after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: prediction of persistent endoleak. *Jpn J Radiol* 2013;31(1):16–23.

219. Zhang L, Bao J, Zhao Z, Lu Q, Zhou J, Jing Z. Effectiveness of Viabahn in the Treatment of Superficial Femoral Artery Occlusive Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2015;22(4):495–505.

220. Aoki A, Suezawa T, Sangawa K, Tago M. Effect of type II endoleaks and antiplatelet therapy on abdominal aortic aneurysm shrinkage after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2011;54(4):947–51.

221. Johnson MS, Chiang J, Eldrup-Jorgensen J, Clark DE, Healey CT. Effect of chronic oral anticoagulation with warfarin on the durability and outcomes of endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013;58(2):319–23.

222. Conte MS, Pomposelli FB. Society for Vascular Surgery Practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities management of asymptomatic disease and claudication. Introduction. *J Vasc Surg* 2015;61(3 Suppl):1S.

223. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(14):1555–70.

224. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, et al. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J* 2015;36(15):932–8.

225. Biancari F, Catania A, D'Andrea V. Elective endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm in patients aged 80 years and older: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42(5):571–6.

226. Wever JJ, Blankensteijn JD, Th M Mali WP, Eikelboom BC. Maximal aneurysm diameter follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20(2):177–82.

227. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401–6.

7. Anexos



Anexo I.

Carta de aceptación y artículo a publicar en la revista *Journal of Vascular Surgery*

Álvarez Marcos F, Llaneza Coto JM, Franco Mejjide FJ, Zanabali Al-Sibbai AA, Vilariño Rico J, Alonso-Pérez M, Caeiro Quinteiro S. Effect of antiplatelet therapy on post-EVAR aneurysmal sac expansion associated to type 2 endoleaks. *J Vasc Surg* 2017 [in press]

The Journal of Vascular Surgery <em@editorialmanager.com>
Responder a: The Journal of Vascular Surgery <jvascsurg@vascularsociety.org>
Para: Francisco Álvarez Marcos <alvarezmarcos@seacv.es>

4 de diciembre de 2016, 13:47

Dear Dr. Álvarez Marcos:

I am pleased to inform you that your manuscript "Effect of antiplatelet therapy on post-EVAR aneurysmal sac expansion associated to type 2 endoleaks," Manuscript Number JVS-D-16-00914R2 has been accepted for publication in the Journal of Vascular Surgery. Thank you for making the suggested changes in your revised submission.

Copyright transfer forms are collected by the publisher. They will contact you and send you a form to sign. Please return it promptly.

You will receive galley proofs from the publisher via e-mail in due course. They will be enclosed with your e-mail in PDF format. You will not receive paper proofs, so you must read the PDF proof and respond to the e-mail from the publisher to make your corrections. Please return proofs immediately and limit your changes to minor editorial or typesetting corrections. The precise issue in which your manuscript will appear is not established; however, it likely will appear in the "Articles in Press" section on the web (www.jvascsurg.org) prior to publication in print.

Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article on ScienceDirect. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>

We would also like to inform you that the Journal of Vascular Surgery is included in the MEDLINE bibliographic database. The author listed first on an article published in the JVS may apply for up to 10 (AMA PRA Category 1 Credits tm) directly from the American Medical Association. Follow the link below to learn more and to download the direct credit application:

<http://www.ama-assn.org/ama/pub/education-careers/continuing-medical-education/physicians-recognition-award-credit-system/other-ways-earn-ama-pra-category/direct-credit.page>

Thank you for submitting your work to the Journal. We look forward to your future contributions.

Sincerely yours,

Thomas E. Brothers, M.D.
Editor

1

2 **Effect of antiplatelet therapy on post-EVAR**3 **aneurysmal sac expansion associated**4 **to type 2 endoleaks**

5

6

7 **AUTHORS**

8

9 **Name Surname**

10

11 Francisco Álvarez Marcos ^a12 José Manuel Llana Coto ^b13 Francisco José Franco Mejjide ^a14 Ahmad Amer Zannabli Al-Sibbani ^b15 Jorge Vilariño Rico ^a16 Manuel Alonso Pérez ^b17 Santiago Caeiro Quinteiro ^a

18

19 ^a Vascular Surgery Department, A Coruña University Healthcare Complex (CHUAC), A Coruña

20 (Spain)

21 ^b Vascular Surgery Department, Asturias University Central Hospital (HUCA), Oviedo (Spain)

22

23

1 **CORRESPONDING AUTHOR**

2

3 *Francisco Álvarez-Marcos, MD, MSc*

4

5 Vascular Surgery Department

6 A Coruña University Healthcare Complex (CHUAC)

7 As Xubias 84, 8th floor

8 15006 A Coruña, SPAIN

9 Tel.: +34 981178075

10 E-mail: alvarezmarcos@seacv.es

11

1 **ABSTRACT**

2

3 **Objectives**

4 Endovascular repair (EVAR) of abdominal aortic aneurysms (AAA) has gained widespread use
5 through a solid reputation of safety and effectiveness. However, some issues as endoleaks and
6 sac growth over time still arise as important concerns. Antiplatelet therapy, mandatory as
7 secondary prevention of cardiovascular disease, may play a role in both phenomena by
8 interfering with blood clotting properties and the inflammatory process associated to AAA. We
9 analyzed whether different antiplatelet therapies were independent risk factors for type 2
10 endoleak persistence and mid-term sac growth after EVAR.

11

12 **Methods**

13 All patients with type 2 endoleaks (T2E) detected in the first post-EVAR control were included,
14 except those without at least 1 year of complete follow-up. Data for demographics, clinical
15 comorbidities, EVAR devices and antiplatelet therapies were recorded. All patients underwent
16 routine follow-up with contrast-enhanced tomography at 1, 6 and 12 months, and annually
17 thereafter. A 3D rendering of each endoleak was performed for detailed volumetry. Main
18 outcomes were endoleak persistence at 6 months and sac growth > 5 mm at end of follow-up.

19

20 **Results**

21 During a 9-year period, 87 patients with initial type 2 endoleaks (T2E) were monitored for a
22 mean of 41.5 months. On discharge, salicylates were prescribed to 50, clopidogrel to 16,
23 multiagent therapy or anticoagulation to 9 and no therapy was given to 12. No significant

1 differences in comorbidities or baseline AAA characteristics were found between groups. A 59%
2 (n=51) of the initial T2E persisted 6 months thereafter. At end of follow-up, 32 patients had sac
3 growth over 5 mm (37%). Sac growth was significantly less frequent in the group treated with
4 salicylates (26 % vs 60 %, p=.004). Cox proportional hazards model reinforced the role of
5 salicylates as protectors for sac growth over time (HR .34, 95%CI .13-.87, p=.024), whereas T2E
6 nidus volume and endoleak complexity behaved as independent risk factors.

7

8 **Conclusions**

9 Antiplatelet therapy with salicylates appears to be linked to a decreased risk of sac growth > 5
10 mm over time in patients with type 2 endoleaks detected right after EVAR. Population-based
11 cohort studies are mandatory to confirm this finding and guide a potential recommendation.

12

13

14

15

1 INTRODUCTION

2

3 Endovascular aneurysm repair (EVAR) has gained widespread use by proving better short-term
4 outcomes than conventional open surgery. In the long term, the main clinical trials have shown a
5 similar performance for both techniques, but with a higher rate of reinterventions in the EVAR
6 group.^[1,2] A close imaging surveillance is still needed to detect endoleaks and aneurysmal sac
7 expansion, which remains a big concern and can lead to rupture, with devastating results.^[3,4]

8

9 Type 2 endoleaks (T2E) are a frequent finding after EVAR, with incidences ranging from 12.0^[5]
10 to 40.5 %^[6] during follow-up. Although some of them resolve spontaneously and T2E seldom
11 lead to long-term sac rupture, they are associated to increased rates of sac growth, reintervention
12 and open conversion.^[7-14] For all this, T2E can threaten the overall benefit-cost ratio of the
13 EVAR technique.^[15] Besides, few effective predictors of sac growth have been described in
14 populations diagnosed with T2E, and the few described are primarily related to the own endoleak
15 morphology.^[16-20]

16

17 Some studies suggest that antiplatelet therapy, anticoagulation and fibrinolysis may play a role in
18 T2E development and sac shrinkage after EVAR.^[21-26] We conducted a study to determine
19 whether the antiplatelet agent associated to patients with a T2E detected in the first post-EVAR
20 control may have an influence in the endoleak persistence and aneurysmal sac behavior over
21 time.

22

23

1

2

3 **METHODS**

4

5 During a 9-year contiguous period (January 2003 - December 2011), all patients undergoing a
6 programmed EVAR in two tertiary-care institutions from the north of Spain were prospectively
7 enrolled into a clinical database. Demographics, risk factors and comorbidities, pre-EVAR
8 aneurysm diameter, implanted devices, antiplatelet therapy on discharge and outcomes were
9 registered. The presence of clinical cardiovascular disease was defined as one of the following:
10 coronary episode (stable or unstable angina, STEMI or NSTEMI), cerebrovascular disease (TIA
11 or ictus) or peripheral arterial disease (Fontaine IIA or higher).

12

13 All patients underwent a contrast-enhanced biphasic tomographic evaluation during the first 7
14 postoperative days. Those studies were evaluated for the presence of a type 2 endoleak (T2E) by
15 an experienced vascular surgeon, using the software OsiriX (Pixmeo Sàrl., Geneva, Switzerland).
16 Then, the bidimensional DICOM files were segmented into a 3D endoleak model for detailed
17 volumetry, using the software Mimics® (Materialise NV, Leuven, Belgium). Each endoleak was
18 described by its maximum axial diameter, 3D-rendered volume, number of collateral vessels in
19 contact with the nidus and their diameter, and the endoleak's disposition (cylindrical, semilunar
20 or circundant).

21

22 Patients were followed-up for endoleak persistence, mortality and aneurysmal sac growth over
23 time, stratified by the platelet antiaggregation method prescribed at the moment of discharge.

1 Therapeutic adherence was assessed by the primary care physician and the vascular specialist in
2 the subsequent visits. During follow-up, contrast-enhanced tomographies were performed at 6
3 months, one year and yearly thereafter in presence of a T2E. Twenty-six patients did not fulfill at
4 least one year of follow-up (three consecutive enhanced tomographic evaluations) and were
5 excluded from the study. Some patients without sac growth or identifiable endoleaks were put on
6 ultrasonographic surveillance, using contrast-enhanced ultrasound (CEUS) discretionally and/or
7 in preparation for an eventual T2E treatment when needed. An increment in 5 mm over the
8 maximum pre-EVAR axial diameter of the aneurysm was considered the main endpoint of the
9 study. Being retrospective in nature, the Ethics Committee of each center dismissed both the
10 need of a specific approval for this work and the need of patient's informed consent.

11

12 *Statistics*

13 Quantitative variables were described by mean and standard deviation, using median and rank
14 instead if the distribution was not symmetric. When required, normality was assessed using the
15 Kolmogorov-Smirnov test. Qualitative variables were described using frequencies. For bivariate
16 associations, Student's t-test, analysis of variance (ANOVA), Pearson's X^2 test and the Freeman-
17 Halton extension of the Fischer's exact test were used.^[27] A Cox proportional hazards model was
18 built to determine the relationship between sac growth and several potential predictors identified
19 in previous reports: age, maximum aneurysm diameter, patent collateral vessel's diameter,
20 endoleak complexity and endoleak nidus volume.^[10,17,19,20,39] Other variables with a significant
21 bivariate association in our population were also included in the model. A value of $P < .05$ was
22 considered significant for all calculations.

23

1 RESULTS

2

3 Three hundred and sixty-seven patients underwent EVAR in a 9-year period. Twenty-two
4 patients did not fulfill the first imaging control for diverse reasons (in-hospital mortality, open
5 conversion or contrast allergies) and were subsequently excluded from the type 2 endoleak (T2E)
6 incidence workout. Thus, the immediate post-EVAR T2E rate was of 31 % (113/367). Of those,
7 87 patients (92 % male) with at least one year of complete imaging follow-up were included.
8 Mean follow-up lasted for 41.5 ± 28 months. Mean age was 76.0 ± 7 years (53 youngest, 95
9 oldest), and median pre-EVAR aneurysm diameter was 57.3 mm. An Excluder endograft (WL
10 Gore and Ass., Flagstaff, AZ, USA) was implanted in a 71% (n=62) of the cases, using in the
11 remainder both Talent and Endurant grafts (Medtronic Inc., Santa Rosa, CA, USA) (22%, n=19),
12 Anaconda grafts (Terumo-Vascutek LTD, Glasgow, UK) (6 %, n=5) and a Zenith graft (Cook
13 Medical Inc., Bloomington, IN, USA) (n=1).

14

15 *Antiplatelet therapy*

16 On discharge, 12 patients (14%) did not receive any antiplatelet agent. Four patients (5%) were
17 put on low-molecular weight heparin and then reintroduced into the oral anticoagulants they
18 were given before EVAR, due to a chronic atrial fibrillation. Five patients (6%) received
19 multiagent antiplatelet therapy (always aspirin + clopidogrel) due to a previously treated
20 coronary disease. Sixteen patients (18%) were given 75 mg/day of clopidogrel, 23 patients (26%)
21 received 600 mg/day of triflusal and 27 (31%) received aspirin. Of those, 24 were given a dose
22 of 100 mg/day and another three of 150 mg/day.

23

1 *Endoleak description*

2 Type 2 endoleaks identified in the first imaging control had a mean nidus axial diameter of 15.3
3 ± 7 mm and a mean 3D-rendered volume of 2.69 ± 2.4 mL (rank .22 – 12.68 mL). Fifty-four of
4 the endoleaks (62%) were in contact with a single identifiable vessel, whereas another 33 (38%)
5 were in contact with two or more collateral vessels (*complex endoleaks*). The main identifiable
6 vessel was a lumbar artery in 48 subjects (mean caliber $2.60 \pm .8$ mm), an inferior mesenteric
7 artery (IMA) in 30 (mean caliber 3.16 ± 1.6 mm), a hypogastric artery in 7 (mean caliber $5.11 \pm$
8 2.0 mm), and a polar renal artery in 2 cases. Nine patients had two simultaneous and independent
9 endoleaks nidus (*multiple endoleaks*), and another 6 had a single nidus disposed around the
10 endograft in a *circundant* way.

11

12 *Outcomes and inferential statistics*

13 Fifty-one (59%) of the initial 87 endoleaks persisted in the 2nd imaging control, performed 6
14 months thereafter. Over time, 32 patients of those with T2E detected in the first CAT scan (37%)
15 experienced a 5-mm increase in the AAA diameter over the preoperative size. Another 25
16 patients (29%) kept their diameter within a ± 5 mm range, and finally 30 patients (34%)
17 experienced a sac shrink of more than 5 mm.

18

19 Persistent endoleaks were significantly associated with sac growth > 5 mm at end of follow-up
20 (53% vs. 14%, Chi^2 $p < .001$). Both in the four-way comparison (**Table I**) and in the comparisons
21 between the group on salicylates and the rest of the patients, excluding those who were not put
22 into antiplatelet therapy (**Table II**), the sac growth risk was significantly lower for the patients
23 on salicylates. The free-of-growth survival was also significantly superior for that treatment (log-

1 rank $p=.003$), (**Figure 1**) with a 62% free of 5-mm growth survival for the patients on salicylates
2 at 4 years, versus 28% for the group on other therapies (clopidogrel, multiagent antiplatelet
3 therapy or anticoagulation). In the subgroup with persistent endoleaks ($n=51$), salicylates did also
4 behave as a protective factor over sac growth (35% > 5 mm growth rate for persistent endoleaks
5 on salicylates vs. 72% rate for those on other treatments, $\text{Chi}^2 p=.007$).

6

7 No significant differences between groups with different antiplatelet regimes were found in
8 terms of preoperative conditions / risk factors or endoleak morphological characteristics (**Table**
9 **I, Table II**) No difference in the mean volume of the T2E nidus was found among the group on
10 salicylates and the group on other treatments ($p=.326$). (**Figure 2**)

11

12 Finally, the treatment with salicylates ($\text{Chi}^2 p=.015$), the endoleak's nidus volume (Student's T
13 $p=.003$) and the use of an Excluder endograft ($\text{Chi}^2 p=.039$) showed a significant bivariate
14 association with sac growth > 5 mm at end of follow-up. The proportional hazard's Cox model
15 that was built together with other covariates (**Table III**) had a significant likelihood-ratio test
16 (*omnibus* $p=.006$) for the goodness of fit. A complex endoleak and the nidus volume showed up
17 as independent predictors of sac growth, whereas the treatment with salicylates behaved as an
18 independent protector factor (HR .337, CI95% .13 – .87, $p=.024$).

19

20

21

22

23

1

2 **DISCUSSION**

3

4 Although asymptomatic, the diagnosis of an abdominal aortic aneurysm (AAA) is considered a
5 coronary disease equivalent and thus should lead to secondary prevention of cardiovascular
6 disease.^[28] This includes smoking cessation, physical activity, weight management, blood
7 pressure control, lipid management, type 2 diabetes mellitus management (if present) and
8 antiplatelet therapy.^[29,30] For the latter, aspirin (75 – 325 mg daily) or clopidogrel (75 mg daily)
9 should be employed, with no particular recommendation for the use of one versus the other.^[29] In
10 our population, triflusal was also used as secondary prevention in 23 patients (26%). Triflusal is
11 a platelet aggregation inhibitor of the salicylate family, but not a derivative of acetylsalicylic
12 acid. It presents comparable antiplatelet activity to aspirin while presenting a more favorable
13 safety profile in terms of hemorrhagic events, by leaving intact the arachidonic acid metabolic
14 pathway in endothelial cells.^[31]

15

16 The most recent guidelines on aortic aneurysmal disease advise that all patients should be started
17 on antiplatelet therapy at the time of diagnosis.^[32] Besides, all patients receiving an aortic
18 endograft should be kept on the best medical treatment, including antiplatelet agents.^[32]
19 Although no specific trials have been performed on AAA population, a meta-analysis suggested
20 that the use of low-dose aspirin is associated with a reduction in major coronary events and
21 stroke, with a 10% overall reduction in total mortality.^[33]

22

1 Several studies have suggested a role for antiplatelet or anticoagulation therapy in the aneurysm
2 evolution after EVAR. The results of a study conducted by Bobadilla et al. in 2014 and a meta-
3 analysis by Lazarides et al. in the same year stand out that warfarin therapy increases the risk of
4 any kind of endoleak and sac expansion during follow-up.^[24,25] Specifically, this latter study
5 associates anticoagulation to an enhanced risk of persistent type 2 endoleak over time. The work
6 by Aoki et al. published in 2011 also found an association between multiagent antiplatelet
7 therapy and a lack of aneurysm shrinkage 6 months after EVAR, but without relating
8 antiaggregation with type 2 endoleaks.^[34] None of these works included a multivariate approach to
9 adjust for potential confounders. On the other hand, a study by Wild et al. (2014) did not find
10 any significant difference in endoleak rates or sac growth 18 months after EVAR for patients on
11 anticoagulation, antiplatelet therapy or untreated.^[23] No separate analysis for different
12 antiplatelet regimens were performed in this study.

13

14 Our work attracts attention on the role of salicylate therapy as a protector from sac growth versus
15 other antiplatelet agents, including multiagent therapy and even anticoagulation. Four years after
16 EVAR, 72% of the non-salicylate group patients had an aneurysmal sac growth of 5 mm or
17 more, versus only 38% of the patients treated with aspirin or triflusal ($p=.003$). The interpretation
18 of the Cox's proportional hazards model tells that the hazard of experiencing significant sac
19 growth is reduced a 66% for each year a patient has been taking salicylates. To our knowledge,
20 this is the first time this fact has been reported. Explaining why this occurs is difficult; there is
21 evidence in animal models that suggests a protective effect of aspirin over aneurysmal growth
22 and rupture, as activated platelets may have a role in the inflammation pathway that triggers
23 AAA development and growth.^[35-37] In humans, some studies have pointed lower expansion

1 rates and less need of surgical repair for patients with medium-sized abdominal aneurysms and
2 associated aspirin.^[22,38] Determining if the effect on sac growth in populations with T2E is due to
3 an action over blood clotting properties or over thrombus / sac behavior could be the object of
4 further investigations.

5

6 The salicylate group also had a lower rate of 6-month persistence of the T2E (52% vs 68%),
7 although this difference did not reach statistical significance, probably due to the limited sample
8 size. The found differences in mortality should also be interpreted carefully due to the low
9 frequency of those events (n=13), what prevents any solid conclusion to be drawn. Special
10 attention deserves that, in our sample, the endoleak nidus volume was the strongest independent
11 predictor of sac growth over time (HR 1.22, CI95 % 1.05 – 1.42, p=.008). Complex endoleaks
12 also acted as an independent predictor (HR 5.07, CI95 % 1.62 – 15.85, p=.005), but the width of
13 the confidence interval somewhat hinders a real application of that predictive capacity. Several
14 previous reports have highlighted the value of T2E volumetry as a predictor of reintervention and
15 sac growth.^[18-20,39] However, all this studies are based on relatively small samples (ranging from
16 56 to 72 patients), most of them use planimetric methods for determining the volume of the T2E
17 and only one embodies a multivariate analysis.^[18-20,39] The paper by Müller-Wille et al.
18 published in 2015 uses a similar approach to ours, both performing volumetry with a dedicated
19 3D workstation and trying to identify potential predictors by building a multivariate logistic
20 regression model.^[20] The results are concordant with ours, highlighting the role of nidus volume
21 and endoleak complexity for predicting aneurysmal sac enlargement over time, although the
22 potential role played by antiplatelet therapy was not taken into account. A further and more
23 detailed analysis of the predictive profile of volumetry in our sample will be conducted.

1

2 Some of the previous studies have considered the endoleak maximum diameter, measured in
3 axial slices, as a potential marker of sac growth.^[16,19,39] However, criterion issues may arise when
4 determining this diameter in patients with complex endoleak geometries or several coexisting
5 endoleak cavities. Other works do not recommend the use of this parameter as a prognosis
6 marker, and some state that up to a 63% of sac growths associated to T2E can not be predicted
7 by using the diameter alone.^[20,40,41]

8

9 Our study has several limitations that should be taken into account. Leaving apart sample size
10 considerations, our imaging protocol did not include the routine performance of delayed-phase
11 acquisitions in the first post-EVAR control. Allegedly, delayed-phase tomography enhances the
12 sensitivity of the test for detecting endoleaks, but does not hinder the anatomic analysis and 3D
13 rendering of the ones that have been already detected. The already mentioned study by Müller-
14 Wille et al. did not find significant differences between the rendered volume of an endoleak in
15 arterial and delayed (venous) phases.^[20] Other studies have been performed using arterial phases
16 alone, and their results do not differ from those who used delayed-phase acquisitions.^[16,18,19,39]
17 Also, no information was available on the role that each collateral vessel played in complex
18 endoleaks, nor which flow pattern they did present (variable with respiratory movements or
19 Valsalva maneuvers, *to-and-fro*...); as it was said before, detailed contrast-enhanced
20 ultrasonography (CEUS) was performed in very selected cases, usually while preparing for a
21 transarterial treatment approach.

22

23

1 **CONCLUSIONS**

2

3 Secondary prevention of cardiovascular disease using salicylates may condition lower rates of
4 mid-term aneurysmal sac growth in patients with a type 2 endoleak than other antiplatelet or
5 anticoagulation regimes. Ideally, this result should be confirmed by population-based cohort
6 studies before a solid recommendation of a given therapy can be made.

7

8

1 REFERENCES

2

3 1. De Bruin JL, Baas AF, Buth J, Prinssen M, Verhoeven EL, Cuypers PW, et al. Long-term
4 outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*
5 2010;362(20):1881–9.

6 2. Investigators UKET, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, et
7 al. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*
8 2010;362(20):1863–71.

9 3. Wyss TR, Brown LC, Powell JT, Greenhalgh RM. Rate and predictability of graft rupture
10 after endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair: data from the EVAR
11 Trials. *Ann Surg* 2010;252(5):805–12.

12 4. Candell L, Tucker L-Y, Goodney P, Walker J, Okuhn S, Hill B, et al. Early and delayed
13 rupture after endovascular abdominal aortic aneurysm repair in a 10-year multicenter
14 registry. *J Vasc Surg* 2014;60(5):1146–52.

15 5. AbuRahma AF, Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Hass SM, Nanjundappa A, et al. The
16 relationship of preoperative thrombus load and location to the development of type II
17 endoleak and sac regression. *J Vasc Surg* 2011;53(6):1534–41.

18 6. Jouhannet C, Alsac J-M, Julia P, Sapoval M, Batti El S, Di Primio M, et al.
19 Reinterventions for Type 2 Endoleaks with Enlargement of the Aneurismal Sac after
20 Endovascular Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg*
21 2014;28(1):192–200.

- 1 7. Silverberg D, Baril DT, Ellozy SH, Carroccio A, Greyrose SE, Lookstein RA, et al. An 8-
2 year experience with type II endoleaks: natural history suggests selective intervention is a
3 safe approach. *J Vasc Surg* 2006;44(3):453–9.
- 4 8. Schlösser FJV, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJM, Moll FL, et al. Aneurysm
5 rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg*
6 2009;37(1):15–22.
- 7 9. Nolz R, Teufelsbauer H, Asenbaum U, Beitzke D, Funovics M, Wibmer A, et al. Type II
8 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: fate of the aneurysm
9 sac and neck changes during long-term follow-up. *J Endovasc Ther* 2012;19(2):193–9.
- 10 10. Schanzer A, Greenberg RK, Hevelone N, Robinson WP, Eslami MH, Goldberg RJ, et al.
11 Predictors of abdominal aortic aneurysm sac enlargement after endovascular repair.
12 *Circulation* 2011;123(24):2848–55.
- 13 11. Bartoli MA, Thevenin B, Sarlon G, Giorgi R, Albertini JN, Lerussi G, et al. Secondary
14 Procedures After Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysms Endovascular Repair With
15 Second-Generation Endografts. *Ann Vasc Surg* 2012;26(2):166–74.
- 16 12. Malina M. Reinterventions after open and endovascular AAA repair. *J Cardiovasc Surg*
17 (Torino) 2015;56(2):257–68.
- 18 13. Buth J, Harris PL, van Marrewijk C, Fransen G. The significance and management of
19 different types of endoleaks. *Semin Vasc Surg* 2003;16(2):95–102.
- 20 14. Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, Lamuraglia GM, et al.

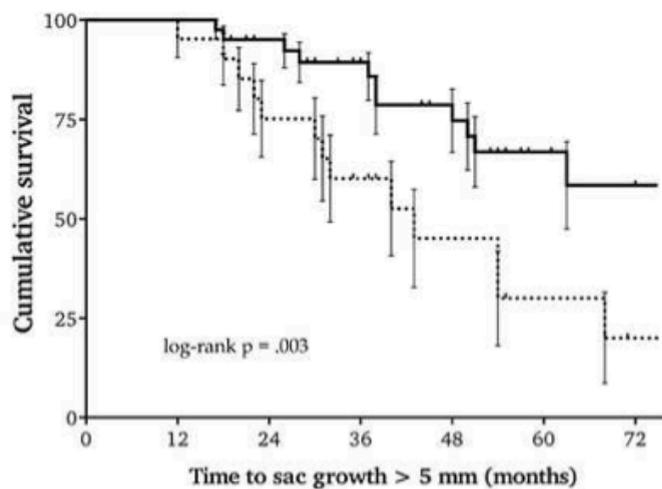
- 1 Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is
2 associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg* 2007;46(1):1–8.
- 3 15. Noll RE Jr, Tonnessen BH, Mannava K, Money SR, Sternbergh WC III. Long-term
4 postplacement cost after endovascular aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*
5 2007;46(1):9–15.
- 6 16. Timaran CH, Ohki T, Rhee SJ, Veith FJ, Gargiulo NJ, Toriumi H, et al. Predicting
7 aneurysm enlargement in patients with persistent type II endoleaks. *J Vasc Surg*
8 2004;39(6):1157–62.
- 9 17. Sadek M, Dexter DJ, Rockman CB, Hoang H, Mussa FF, Cayne NS, et al. Preoperative
10 Relative Abdominal Aortic Aneurysm Thrombus Burden Predicts Endoleak and Sac
11 Enlargement After Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg* 2013;27(8):1036–41.
- 12 18. Demehri S, Signorelli J, Kumamaru KK, Wake N, George E, Hanley M, et al. Volumetric
13 Quantification of Type II Endoleaks: An Indicator for Aneurysm Sac Growth Following
14 Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *Radiology* 2014;271(1):282–90.
- 15 19. Dudeck O, Schnapauff D, Herzog L, Löwenthal D, Bulla K, Bulla B, et al. Can Early
16 Computed Tomography Angiography after Endovascular Aortic Aneurysm Repair Predict
17 the Need for Reintervention in Patients with Type II Endoleak? *Cardiovasc Intervent*
18 *Radiol* 2014;
- 19 20. Müller-Wille R, Schötz S, Zeman F, Uller W, Güntner O, Pfister K, et al. CT features of
20 early type II endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms help
21 predict aneurysm sac enlargement. *Radiology* 2015;274(3):906–16.

- 1 21. Trellopoulos G, Georgiadis GS, Nikolopoulos ES, Kapoulas KC, Georgakarakos EI,
2 Lazarides MK. Antiplatelet treatment and prothrombotic diathesis following endovascular
3 abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology* 2014;65(9):783–7.
- 4 22. Lindholt JS, Sorensen HT, Michel JB, Thomsen HF, Henneberg EW. Low-dose aspirin
5 may prevent growth and later surgical repair of medium-sized abdominal aortic
6 aneurysms. *Vasc Endovascular Surg* 2008;42(4):329–34.
- 7 23. Wild JB, Dattani N, Stather P, Bown MJ, Sayers RD, Choke E. Effect of anticoagulation
8 and antiplatelet therapy on incidence of endoleaks and sac size expansions after
9 endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2014;28(3):554–9.
- 10 24. Bobadilla JL, Hoch JR, Levenson GE, Tefera G. The effect of warfarin therapy on
11 endoleak development after endovascular aneurysm repair (EVAR) of the abdominal
12 aorta. *J Vasc Surg* 2010;52(2):267–71.
- 13 25. Lazarides MK, Georgiadis GS, Charalampidis DG, Antoniou GA, Georgakarakos EI,
14 Trellopoulos G. Impact of long-term warfarin treatment on EVAR durability: a meta-
15 analysis. *J Endovasc Ther* 2014;21(1):148–53.
- 16 26. Aoki A, Suezawa T, Yamamoto S, Sangawa K, Irie H, Mayazaki N, et al. Effect of
17 antifibrinolytic therapy with tranexamic acid on abdominal aortic aneurysm shrinkage
18 after endovascular repair. *J Vasc Surg* 2014;59(5):1203–8.
- 19 27. Freeman GH, Halton JH. Note on an exact treatment of contingency, goodness of fit and
20 other problems of significance. *Biometrika* 1951;38(1-2):141–9.

- 1 28. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European
2 Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The
3 Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on
4 Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of
5 nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635–701.
- 6 29. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al.
7 AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with
8 Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the
9 American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*
10 2011;124(22):2458–73.
- 11 30. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al.
12 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic
13 cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American
14 Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt
15 B):2889–934.
- 16 31. Costa J, Ferro JM, Matias-Guiu J, Alvarez-Sabin J, Torres F. Triflusal for preventing
17 serious vascular events in people at high risk. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:
18 CD004296.
- 19 32. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M, et al. Management of
20 abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for
21 vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41 Suppl 1:S1–S58.

- 1 33. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R,
2 Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular
3 disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials.
4 *Lancet* 2009;373(9678):1849–60.
- 5 34. Aoki A, Suezawa T, Sangawa K, Tago M. Effect of type II endoleaks and antiplatelet
6 therapy on abdominal aortic aneurysm shrinkage after endovascular repair. *J Vasc Surg*
7 2011;54(4):947–51.
- 8 35. Dai J, Louedec L, Philippe M, Michel J-B, Houard X. Effect of blocking platelet
9 activation with AZD6140 on development of abdominal aortic aneurysm in a rat
10 aneurysmal model. *J Vasc Surg* 2009;49(3):719–27.
- 11 36. Owens AP, Edwards TL, Antoniak S, Geddings JE, Jahangir E, Wei W-Q, et al. Platelet
12 Inhibitors Reduce Rupture in a Mouse Model of Established Abdominal Aortic Aneurysm.
13 *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35(9):2032–41.
- 14 37. Liu O, Jia L, Liu X, Wang Y, Wang X, Qin Y, et al. Clopidogrel, a platelet P2Y12
15 receptor inhibitor, reduces vascular inflammation and angiotensin II induced-abdominal
16 aortic aneurysm progression. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51707.
- 17 38. Lindholt JS, Björck M, Michel JB. Anti-platelet treatment of middle-sized abdominal
18 aortic aneurysms. *Curr Vasc Pharmacol* 2013;11(3):305–13.
- 19 39. Keedy AW, Yeh BM, Kohr JR, Hiramoto JS, Schneider DB, Breiman RS. Evaluation of
20 potential outcome predictors in type II Endoleak: a retrospective study with CT
21 angiography feature analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):234–40.

- 1 40. Wever JJ, Blankensteijn JD, Th M Mali WP, Eikelboom BC. Maximal aneurysm diameter
2 follow-up is inadequate after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc*
3 *Endovasc Surg* 2000;20(2):177–82.
- 4 41. Van Keulen JW, van Prehn J, Prokop M, Moll FL, van Herwaarden JA. Potential value of
5 aneurysm sac volume measurements in addition to diameter measurements after
6 endovascular aneurysm repair. *J Endovasc Ther* 2009;16(4):506–13.
- 7
- 8

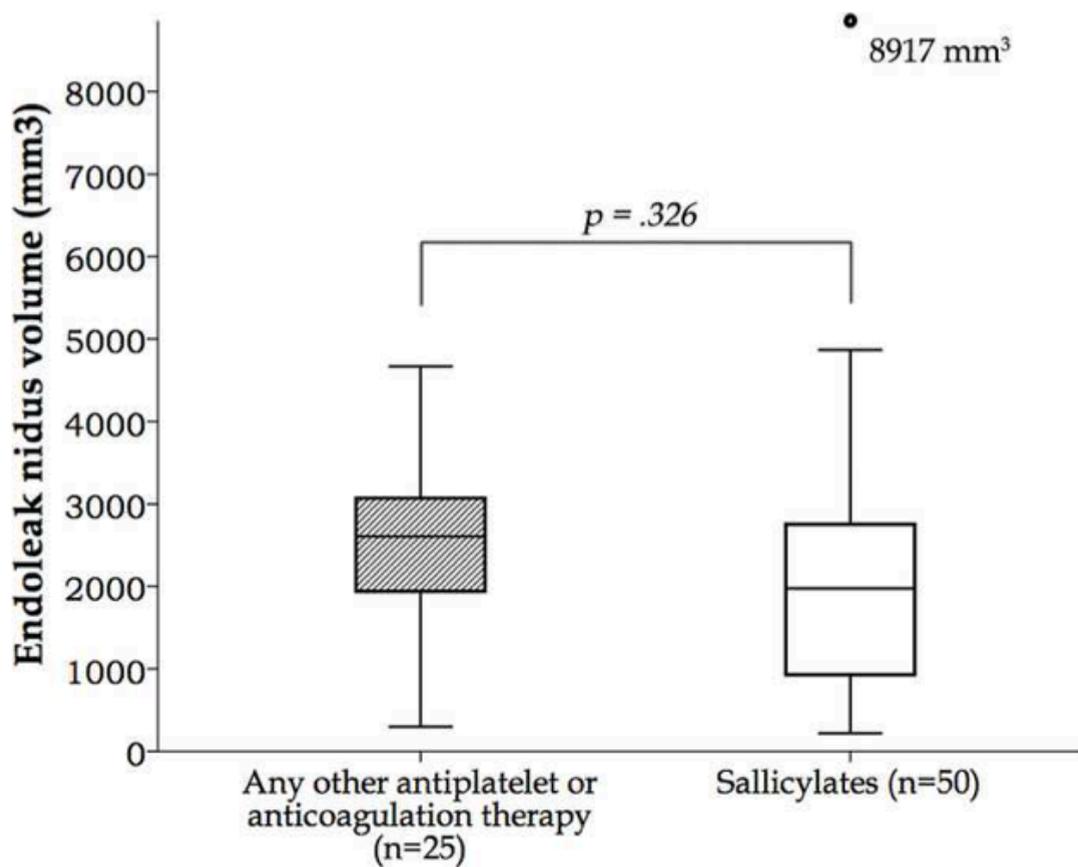


No. patients at risk

49	43	34	26	20	10	7
24	21	15	10	6	3	1

— Salicylates

..... Non-salicylic antiplatelet therapy



TABLES

Table 1

Comparison of the risk profile, endoleak characteristics and outcomes among the four antiplatelet treatment groups

	No therapy (n=12)	Salicylates (n=50)	Multiagent antiplatelet therapy or anticoagulation (n=9)	Clopidogrel (n=16)	p-value
RISK FACTORS AND COMORBIDITIES					
Age (mean ± SD)	78.2 ± 3	76.1 ± 1	74.1 ± 2	75.5 ± 2	.657
ASA risk 3 or more	58 % (n=7)	62 % (n=31)	67 % (n=6)	81 % (n=13)	.537*
Tabaquism	75 % (n=9)	76 % (n=38)	78 % (n=7)	75 % (n=12)	1.000*
Hypertension	75 % (n=9)	66 % (n=33)	100 % (n=9)	75 % (n=12)	.131*
Dyslipidemia	42 % (n=5)	44 % (n=22)	78 % (n=7)	37 % (n=6)	.242*
Cardiovascular disease	50 % (n=6)	67 % (n=20)	33 % (n=3)	50 % (n=8)	.782
COPD	33 % (n=4)	24 % (n=12)	33 % (n=3)	19 % (n=3)	.718*
Pre-EVAR aneurysm diameter (mm)	59.4 ± 4	56.8 ± 2	61.3 ± 3	52.8 ± 4	.311
Excluder endograft	92 % (n=11)	70 % (n=35)	78 % (n=7)	56 % (n=9)	.235*
ENDOLEAK DETAILS					
Maximum axial diameter (mm)	18.42 ± 5.2	13.95 ± 6.7	19.78 ± 11.3	13.13 ± 5.8	.073
3D rendered nidus volume (mL)	3.44 ± 2.7	2.39 ± 2.5	4.02 ± 3.2	2.30 ± 0.9	.167
Number of identifiable vessels	1.36 ± 0.2	1.58 ± .1	1.33 ± .2	1.38 ± .1	.610
Lumbar	58 % (n=7)	54 % (n=27)	33 % (n=3)	62 % (n=10)	.569*
IMA	42 % (n=5)	34 % (n=17)	55 % (n=5)	31 % (n=5)	.598*
Sum of patent vessels' diameter (mm)	4.89 ± 1.7	5.12 ± 4.1	4.11 ± 2.6	3.62 ± 2.1	.485
Complex endoleak	17 % (n=2)	32 % (n=16)	11 % (n=1)	31 % (n=5)	.542*
Circumferential disposition	8 % (n=1)	8 % (n=4)	0	6 % (n=1)	.847
OUTCOMES					
Overall mortality	42 % (n=5)	10 % (n=5)	33 % (n=3)	0	.004*
6-month persistence	67 % (n=8)	52 % (n=26)	78 % (n=7)	62 % (n=10)	.483*
Sac growth 5 mm	33 % (n=4)	26 % (n=13)	78 % (n=7)	50 % (n=8)	.017*

ASA, American Society of Anesthesiologists; COPD, chronic pulmonary obstructive disease; EVAR, endovascular aneurysm repair; IMA, inferior mesenteric artery

* Fischer's exact test (Freeman-Halton extension)^[27]

Table II

Comparison of the risk profile, endoleak characteristics and outcomes among patients receiving salicylates and patients receiving any other antiplatelet or anticoagulation regime (the 12 patients who did not receive any have been excluded)

	Salicylates (n=30)	Any other antiplatelet or anticoagulation therapy (n=25)	p-value
RISK FACTORS AND COMORBIDITIES			
Age (mean \pm SD)	75.1 \pm 7	76.1 \pm 7	.511
ASA risk 3 or more	62 % (n=31)	76 % (n=19)	.225
Tabaquism	76 % (n=38)	76 % (n=19)	1.000
Hypertension	66 % (n=33)	84 % (n=21)	.102
Dyslipidemia	44 % (n=22)	52 % (n=13)	.513
Cardiovascular disease	40 % (n=20)	44 % (n=11)	.740
COPD	24 % (n=12)	24 % (n=6)	1.000
Pre-EVAR aneurysm diameter (mm)	55.9 \pm 13	56.9 \pm 11	.740
Excluder endograft	70 % (n=35)	64 % (n=16)	.600
ENDOLEAK DETAILS			
Maximum axial diameter (mm)	14.34 \pm 7.2	16.70 \pm 7.7	.147
3D rendered nidus volume (mL)	2.38 \pm 2.4	3.11 \pm 2.3	.166
Number of identifiable vessels	1.36 \pm .5	1.58 \pm .8	.205
Lumbar	54 % (n=27)	52 % (n=13)	.870
IMA	34 % (n=17)	40 % (n=10)	.610
Sum of patent vessels' diameter (mm)	5.12 \pm 4.1	4.17 \pm 2.1	.213
Complex endoleak	32 % (n=16)	24 % (n=6)	.473
Circumferential disposition	8 % (n=4)	4 % (n=1)	.659***
OUTCOMES			
Overall mortality	10 % (n=5)	12 % (n=3)	1.000
6-month persistence	52 % (n=26)	68 % (n=17)	.187
Sac growth \geq 5 mm	26 % (n=13)	60 % (n=15)	.004*

ASA, American Society of Anesthesiologists; COPD, chronic pulmonary obstructive disease; EVAR, endovascular aneurysm repair; IMA, inferior mesenteric artery

* RR 1.69 (IC 95 % 1.11 – 2.59)

** RR 1.42 (IC 95% 1.02 – 1.98)

*** Fischer's exact test

Table III
Cox's proportional hazards model for predicting significant sac growth (> 5 mm) over time

<i>Variable</i>	<i>p-value</i>	<i>Hazard ratio</i>	<i>95 % confidence interval</i>
Age	.603	1.014	.963 – 1.067
Maximum AAA diameter (mm)	.644	1.007	.978 – 1.036
Excluder endograft	.604	1.335	.448 – 3.979
Treatment with salicylates	.024	.337	.130 – .869
Nidus volume (mL)	.008	1.222	1.055 – 1.416
Sum of patent vessels' diameter (mm)	.353	.914	.755 – 1.105
Complex endoleak	.005	5.066	1.619 – 15.847

FIGURE AND TABLE LEGENDS

Figure 1

Kaplan-Meier survival functions for the freedom of significant sac growth (> 5 mm) in the groups with salicylates and non-salicylic antiplatelet therapy

Figure 2

Endoleak cavity (nidus) volume in patients treated with salicylates and patients who received any other antiplatelet treatment. The 12 patients who did not receive any have been excluded

Table I

Comparison of the risk profile, endoleak characteristics and outcomes among the four antiplatelet treatment groups

Table II

Comparison of the risk profile, endoleak characteristics and outcomes among patients receiving salicylates and patients receiving any other antiplatelet or anticoagulation regime (the 12 patients who did not receive any have been excluded)

Table III

Cox's proportional hazards model for predicting significant sac growth (> 5 mm) over time

Anexo 2.

Artículo publicado en la revista *Angiología*

Álvarez Marcos F, Zanabili Al-Sibbai A, González Gay M, Llaneza Coto JM, Alonso-Pérez M, Cambor Santervás LA, et al. Endofugas tipo 2 en una población tratada con endoprótesis Gore® Excluder: incidencia, persistencia y crecimiento del saco aneurismático. *Angiología* 2015;67(5):352–60.



ORIGINAL

Endofugas tipo 2 en una población tratada con endoprótesis Gore® Excluder: incidencia, persistencia y crecimiento del saco aneurismático[☆]



F. Álvarez Marcos*, A. Zanabali Al-Sibbai, M. González Gay, J.M. Llana Coto, M. Alonso Pérez, L.A. Cambor Santervás, A. García de la Torre, J.J. Rodríguez Olay y J.M. Gutiérrez Julián

Servicio de Angiología y Cirugía Vascolar, Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo, España

Recibido el 5 de marzo de 2014; aceptado el 20 de enero de 2015
Disponible en Internet el 26 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Endofuga;
Procedimientos endovasculares;
Aneurisma de aorta abdominal (MeSH);
Crecimiento del saco aneurismático

Resumen

Introducción: La endofuga tipo 2 (EF2) es la complicación más frecuente tras EVAR, con una tasa de crecimiento del saco variable y un tratamiento de resultados poco efectivos. Se pretende analizar la incidencia de EF2, su persistencia y evolución en una población homogénea, buscando variables predictoras de crecimiento del saco.

Material y métodos: Setenta EF2 (32,2%) detectadas en 217 EVAR aortoilíacos tratados con GORE® Excluder entre 2003 y 2011. Seguimiento clínico y con angiografía computarizada (media 32,5 meses). Análisis univariante de datos recogidos de forma prospectiva. Función de supervivencia de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: Un 90% de varones con edad media 75,5 ± 8 años y diámetro aórtico 59,6 ± 10 mm. El vaso aferente más frecuente fue una arteria lumbar (n = 42), con un 30% de endofugas complejas (n = 21). Veinticinco endofugas fueron transitorias (35,7%) y 45 persistentes, grupo este último con mayor número de mujeres (p = 0,044) y de colaterales aferentes al saco (1,5 ± 0,7 vs. 1,2 ± 0,4, p = 0,022). Crecimiento > 5 mm en un 38,6% de casos (mediana 8,5 mm, rango 5-24); once se trataron con embolización (éxito 63,6%). Las endofugas complejas no incrementaron el riesgo. El único predictor independiente de crecimiento en la regresión de Cox fue la edad (HR 2,71 IC 95% 1,01-7,19 p = 0,046).

Conclusiones: Las EF2 constituyen una complicación frecuente y sin factores predictores sólidos que permitan estratificar el riesgo de crecimiento del saco, por lo que es necesario un seguimiento exhaustivo.

© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] El presente trabajo fue objeto de Comunicación Oral en el LVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascolar (SEACV), celebrado en Barcelona entre el 31 de mayo y el 2 de junio de 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarezmarcos@seacv.es (F. Álvarez Marcos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2015.01.003>

0003-3170/© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Endoleak;
Endovascular
procedures;
Abdominal aortic
aneurysm (MeSH);
Aneurysm sac growth

Type 2 endoleaks in a population treated with a Gore® Excluder endoprosthesis: incidence, persistence and aneurysmal sac growth
Abstract

Introduction: Type 2 endoleaks (T2E) are the most common finding after endovascular aortic repair (EVAR), with a variable sac growth rate and a treatment with unpromising results. The aim of this study is to analyze the incidence of T2E and their evolution in a homogeneous population, seeking predictors for sac growth.

Material and methods: A total of 70 T2E (32.2%) were detected in 217 aorto-iliac EVAR treated with a GORE® Excluder endograft from 2003 to 2011. They were systematically followed-up with contrast enhanced tomography (mean 32.5 months). Univariate analysis of prospectively collected data; Kaplan-Meier survival functions and multivariate Cox regression.

Results: 90% of patients with T2E were males, with a mean age 75.8 ± 8 years, and mean aortic diameter 59.5 ± 10 mm. The most common persistent collateral vessel was a lumbar artery ($n = 42$), with 30% of complex T2E ($n = 21$). The endoleaks were transient in 25 cases (35.7%), and 45 persisted for more than 6 months, the latter with a higher percentage of women ($p = 0.044$), and total number of afferent vessels (1.5 ± 0.7 vs. 1.2 ± 0.4 , $p = 0.022$). Sac growth over 5 mm was observed in 38.6% of cases (median 8.5 mm, rank 5-24), with eleven of those treated with trans-arterial or trans-lumbar embolization (63.6% success). Complex endoleaks did not show a higher risk profile. Age was the only independent risk factor in the Cox regression analysis (HR 2.71, 95% CI; 1.01-7.19 $p = 0.046$).

Conclusions: T2E are a frequent complication, with no solid predictive factors for stratifying sac growth risk, thus needing close surveillance.

© 2014 SEACV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y objetivos

La persistencia de flujo sanguíneo en el interior del saco aneurismático (endofuga) es la complicación más frecuente tras la reparación endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal (EVAR)¹. Si bien las endofugas tipo 1 y 3 tienen un potencial mayor de ocasionar rotura del aneurisma², es la endofuga tipo 2 (EF2) la más común –con frecuencias que oscilan entre un 13³ y un 44%⁴–, la de diagnóstico más complicado⁵ y, en caso de precisarse, la que presenta un tratamiento con resultados menos efectivos^{6,7}.

Por este motivo, las guías clínicas más recientes recomiendan realizar un seguimiento por imagen protocolizado y exhaustivo⁸, potencialmente dañino para el paciente por las altas dosis de radiación recibidas⁹ y la nefrotoxicidad del contraste yodado, y que además dispara los costes globales del EVAR¹⁰, sobre todo si se necesitan procedimientos secundarios¹¹. Sería útil por tanto disponer de factores predictores para estratificar el riesgo de crecimiento del saco y/o aparición de complicaciones asociadas tras el diagnóstico de una endofuga tipo 2, con objeto de seguir de forma diferente a los grupos con distinto perfil de riesgo¹², reduciendo significativamente los costes y efectos deletéreos que conlleva.

Exponemos aquí los resultados de un estudio observacional analítico realizado sobre una cohorte retrospectiva de pacientes consecutivos, encaminado a cuantificar la incidencia de EF2 en una población homogénea para el modelo de endoprótesis, su persistencia en el tiempo y, además, identificando posibles predictores o grupos de mayor riesgo de crecimiento de saco a largo plazo.

Material y métodos

En nuestro centro se llevaron a cabo un total de 569 procedimientos de reparación programada de aneurisma aortoilíaco entre 2003 y 2011. De ellos, 298 se realizaron por técnica endovascular (EVAR), colocándose en 217 casos una endoprótesis Gore® Excluder (WL Gore and Associates, Inc., Flagstaff, AR, EE. UU.). Todos los casos fueron evaluados mediante tomografía computarizada con contraste (aTC) antes de la intervención, con un grosor de corte de 3 mm y empleando un volumen de contraste ajustado al peso del paciente y su creatinina sérica; asimismo, se realizaron aTC de control una semana, seis y dieciocho meses postimplantación, y anualmente a posteriori.

Los pacientes fueron seguidos durante una media de $32,5 \pm 24$ meses. Aquellos que no completaron al menos un año de seguimiento ($n = 13$) computaron para el cálculo de incidencia y persistencia de endofuga tipo 2 pero fueron excluidos del análisis de crecimiento. A este respecto, también se excluyeron tres pacientes con endofuga tipo 1, uno con endofuga tipo 3 y otros dos con endotensión (endofuga tipo 5) detectadas tras la implantación.

Se definieron tres variables resultado principales en el estudio: la presencia de endofuga tipo 2 en algún estudio posprocedimiento, su persistencia en un control inmediatamente posterior (seis meses después) y el crecimiento del saco aneurismático en cinco o más milímetros respecto al diámetro máximo preoperatorio. Se consideró como estable un tamaño del saco entre +5 y -5 milímetros sobre el previo, y como regresión del saco si se registró una disminución en su diámetro mayor de cinco o más milímetros. Las

endofugas detectadas se consideraron complejas si presentaban más de un vaso en comunicación con el saco.

Se recogieron asimismo datos biométricos, de factores de riesgo, enfermedades previas y condiciones de cada caso, datos del acto quirúrgico y eventos en el seguimiento (mortalidad, complicaciones mayores, complicaciones menores y reintervenciones), incorporándolos de forma prospectiva a una base de datos informatizada (Access®, Microsoft Corp., Redmond, WA, EE. UU.), actualizada a un sistema online en los últimos meses (Zoho Corp., Pleasanton, CA, EE. UU.). Se consideraron complicaciones mayores las de tipo sistémico: síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón, arritmia cardíaca, accidente cerebrovascular, isquemia mesentérica, fallo hepático, neumonía, sepsis de cualquier origen, insuficiencia renal aguda, síndrome reouretal o isquemia aguda de miembros inferiores. El acceso a la historia clínica, la recogida y análisis de datos se realizaron según los protocolos del Comité Ético de Investigación Clínica del centro.

Se empleó el test de Shapiro-Wilk para contrastar la hipótesis de ajuste a distribución normal en las variables cuantitativas, expresando como media y desviación típica las que se ajustaron, y como mediana y recorrido intercuartílico las que no. Se testaron las variables asociadas a presencia de endofuga, persistencia de endofuga y crecimiento del saco en relación con EF2 empleando la prueba χ^2 de Pearson para variables cualitativas y la prueba t de Student para variables cuantitativas, con un nivel de significación de 0,05. Con frecuencias registradas inferiores a cinco y variables continuas con distribución no asimilable a una normal de Gauss se emplearon los test homólogos no paramétricos (test exacto de Fischer y test U de Mann y Whitney, respectivamente). Se realizaron funciones de supervivencia de Kaplan y Meier y el tiempo libre de crecimiento superior a 5 milímetros, comparándolas entre grupos mediante el test log-rank (Mantel-Cox). Para estos cálculos se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido desde la primera identificación de la endofuga. Los cálculos se realizaron con los paquetes estadísticos SPSS Statistics 20 (IBM

Corporation, Armonk, NY, EE. UU.) y Stata® 12 (StataCorp LP, College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Un total de 70 pacientes (32,2%) presentaron una endofuga tipo 2 (EF2) a lo largo del seguimiento. La media de edad fue $75,5 \pm 8$ años, y el diámetro aórtico medio al tratamiento fue de $59,6 \pm 10$ mm. Diez de esos pacientes (14,3%) fallecieron; de esas muertes, solo una guardó relación con la enfermedad aneurismática, en concreto la de un varón de 81 años con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa en oxigenoterapia domiciliaria no candidato a procedimientos abiertos. En este caso se detectó una EF2 por arterias lumbares que fue embolizada con microcoils, apareciendo después otra endofuga compleja que llevó al crecimiento del saco a 120 mm y a la muerte por rotura del aneurisma, 5 años y 7 meses tras el EVAR. Asimismo, 20 pacientes con EF2 (28,6%) sufrieron algún tipo de complicación, menor en 18 casos y mayor en dos (fallo cardíaco derecho y trombosis de rama de la endoprótesis). Quince precisaron reintervención, de ellos 10 por EF2 y otros cinco por otros motivos: revisión de hemostasia inguinal (n=2), desbridamiento de infección de herida quirúrgica inguinal (n=1), migración distal con colocación de extensores aórticos (n=1) y bypass fémoro-femoral por trombosis de rama (n=1).

La colateral que con mayor frecuencia originó la endofuga fue una arteria lumbar (n=42), (fig. 1 A), seguida de la arteria mesentérica inferior (n=26), (fig. 1 B). En quince casos se encontraron dos colaterales (21,4%) y en otros seis se encontraron tres (8,6%), para un total de 21 endofugas complejas (30%), (fig. 2 A y B). Otros orígenes fueron menos comunes, como la arteria hipogástrica (n=4), la sacra media (n=1) o una arteria polar renal (n=1). En cuatro pacientes no se visualizó un vaso permeable que alimentase la endofuga (5,7%).

Veinticinco de las 70 EF2 (35,7%) fueron transitorias, consideradas como tales por visualizarse en un único estudio de

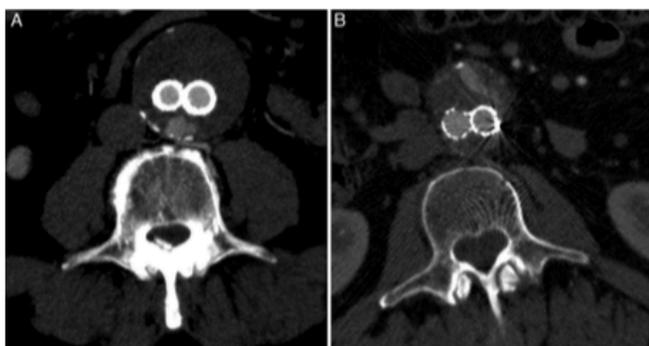


Figura 1 A) Imagen axial de angiotomografía computarizada con endofuga tipo 2 por arteria lumbar izquierda. B) Endofuga por arteria mesentérica inferior (no visible).

Tabla 1 Datos biométricos, de factores de riesgo, anatómicos y evolutivos de los grupos con endofuga tipo 2 transitoria y persistente

	EF transitoria (n = 25)	EF persistente (n = 45)	p-valor
Edad	73,5 ± 9	77,2 ± 8	0,089
Edad > 80 años	6 (24,0%)	23 (51,1%)	0,027 (RR 3,3, IC95% 1,1-9,8)
Sexo femenino	0	7 (15,5%)	0,044 F
IMC	27,57 ± 3,6	28,76 ± 3,8	0,220
IMC > 30 (obesidad)	6 (24,0%)	15 (33,3%)	0,414
Riesgo ASA	2,87 ± 0,5	2,64 ± 0,7	0,193
Riesgo ASA ≥ 3	18 (72,0%)	23 (51,1%)	0,038
Tabaco	20 (80,0%)	34 (75,5%)	0,373
Hipertensión	12 (48%)	32 (71,1%)	0,157
Diabetes mellitus	3 (12,0%)	7 (15,5%)	0,809 F
Dislipemia	7 (28,0%)	20 (80,0%)	0,295
Cardiopatía	10 (40,0%)	16 (35,5%)	0,482
Cardiopatía isquémica	6 (24,0%)	10 (22,2%)	0,687
Fibrilación auricular	3 (12,0%)	3 (6,6%)	0,365 F
EPOC	13 (52,0%)	10 (22,2%)	0,004 (RR 1,8 IC95% 1,1-2,0)
Enf. cerebrovascular	3 (12,0%)	1 (2,2%)	0,069 F
Enf. arterial periférica	8 (32,0%)	3 (6,6%)	0,003 F
Enfermedad renal	2 (8,0%)	5 (11,1%)	0,778 F
Cr preoperatoria	1,48 ± 2,1	1,05 ± 0,2	0,808 F
Cr > 1,4 mg/dL	4 (16,0%)	7 (15,5%)	0,606 F
Diámetro máximo AAA	57,7 ± 8	60,6 ± 11	0,319
AAA > 70 mm	8 (32,0%)	15 (33,3%)	0,909
Tiempo quirúrgico	168 ± 63	163 ± 41	0,654
Número de colaterales	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,7	0,022
EF2 compleja	4 (16,0%)	17 (37,8%)	0,064 F
EF2 por lumbar	12 (48,0%)	23 (51,1%)	0,803
EF2 por AMI	9 (36,0%)	17 (37,7%)	0,883
Mortalidad < 30 días	1 (4,0%)	0	0,163 F
Complicaciones mayores	1 (4,0%)	2 (4,4%)	0,463 F
Reintervenciones	1 (4,0%)	14 (31,1%)	0,018 F
Muerte en el seguimiento	2 (8,0%)	8 (17,7%)	0,238 F
Muerte relacionada con AAA	0	1 (2,2%)	0,378 F
Excluidos 13 pacientes del análisis de crecimiento por seguimiento inferior a un año			
Crecimiento ≥ 5 mm fin de seguimiento	1/19 (5,3%)	21/38 (55,3%)	< 0,001 F (RR 22 IC95% 2,7-183,9)
Diámetro fin de seguimiento	47,6 ± 11	61,4 ± 17	0,005
Variación diámetro a fin de segt ^a	-6,0 ± 11	4,1 ± 11	0,009
Tratamiento de EF2	1/19 (5,3%)	9/38 (23,7%)	0,140 F

AAA: aneurisma de la aorta abdominal; AMI: arteria mesentérica inferior; ASA: American Society of Anesthesiology; Cr: creatinina sérica; EF: endofuga; EF2: endofuga tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F: test exacto de Fisher; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo. Negrita indica aquellas variables en las que la comparación entre grupos tiene un p-valor significativo.

imagen. Otras 45 (64,3%) fueron persistentes, de las que 33 aparecían ya en el primer control postimplantación y 12 comenzaron en fases más tardías, una mediana de 39 meses tras el diagnóstico (rango 14-62 meses). Todas las endofugas detectadas en fases tardías persistieron en los controles posteriores. La **tabla 1** resume las características diferenciales de los grupos con endofugas transitoria y persistente.

El análisis de crecimiento se realizó excluyendo trece pacientes con seguimiento inferior a un año. Los 57 restantes fueron seguidos durante una mediana de 47 meses. De ellos, en 22 casos se objetivó un crecimiento de saco superior a 5 mm (38,6%), con una mediana de crecimiento de 8,5 mm (rango 5-24). Veintidós pacientes mantuvieron estable el diámetro del aneurisma (38,6%) y 13 más

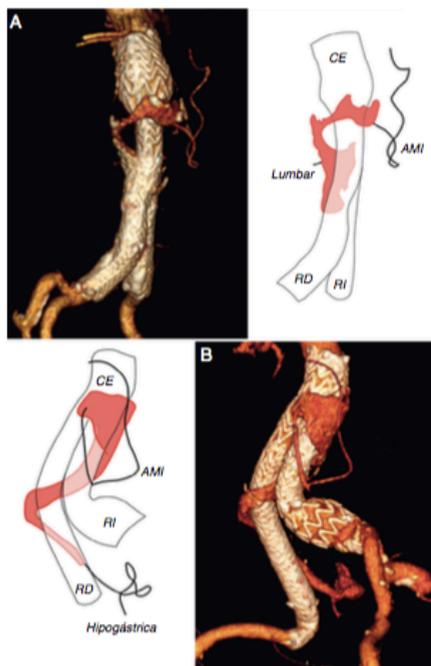


Figura 2 Reconstrucción tridimensional de angiotomografía computarizada en dos casos de endofuga compleja, por arteria mesentérica inferior (AMI) y una arteria lumbar A) y por AMI y arteria hipogástrica derecha B). CE: cuerpo de la endoprótesis; RD: rama derecha de la endoprótesis; RI: rama izquierda de la endoprótesis.

experimentaron reducción respecto a los diámetros preoperatorios (22,8%). La media de supervivencia libre de crecimiento (> 5 mm) fue de 38,5 ± 17 meses. Once EF2 recibieron tratamiento, con una media de 1,18 procedimientos por paciente y una efectividad del 63,6% (7/11). Uno de los tratamientos se efectuó de forma precoz, antes de un año de seguimiento. El saco aneurismático había crecido una media de 12,5 ± 7 mm en el momento del tratamiento de la EF2, que tuvo lugar un tiempo medio de 29,6 ± 16 meses (rango 7–62 meses) tras el procedimiento EVAR. El tratamiento inicial consistió siempre en embolización, bien selectiva de las ramas aferentes por vía transarterial (n = 8) o no selectiva del saco aneurismático por vía translumbar (n = 3), con materiales diversos como Onyx® (ev3 Endovascular, Inc., Plymouth, MN), coils o trombina. Un caso precisó conversión a cirugía abierta para ligadura de arterias lumbares tras intento infructuoso de embolización transarterial.

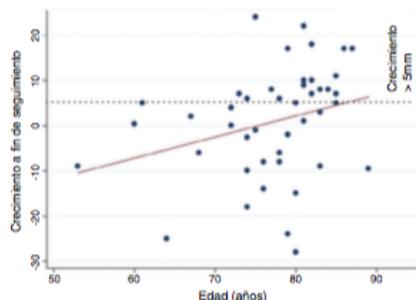
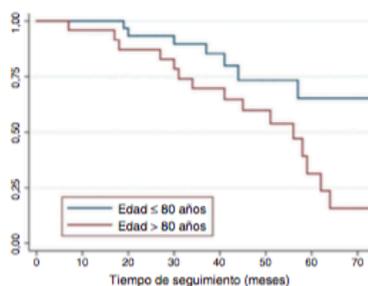


Figura 3 Correlación y recta de regresión lineal simple entre la edad del paciente y el crecimiento del saco a fin de seguimiento (R = 0,228).

Factores predictores

La media de edad fue significativamente superior en el grupo con crecimiento del saco > 5 mm (80,0 ± 6 vs. 75,0 ± 8 años, p = 0,015), con una correlación positiva aunque no significativa (R = 0,288) entre edad y crecimiento (fig. 3). También se asoció con aumento de tamaño la hipertensión arterial (p = 0,039). Ninguna otra característica clínica del paciente o anatómica de la endofuga se comportó como predictor de crecimiento (tabla 2).

La mediana de supervivencia libre de crecimiento > 5 mm fue de 59 meses para todos los pacientes con EF2. La función de Kaplan-Meier mostró una supervivencia libre de crecimiento superior a 5 mm significativamente inferior para el grupo de pacientes de más de 80 años (Mantel-Cox p = 0,017), (fig. 4), menos de la mitad a cinco años (65,4 vs. 31,4%). La regresión de Cox confirmó a la edad como único predictor independiente de crecimiento, con una hazard ratio de 2,71 (IC 95% 1,01-7,19, p = 0,046).



Pacientes en riesgo	
≤ 80 años	33 33 30 26 16 10 6 4
> 80 años	24 23 20 19 15 11 4 2

Figura 4 Supervivencia libre de crecimiento > 5 mm para los grupos de pacientes con edad superior e inferior a 80 años (Mantel-Cox p = 0,017).

Tabla 2 Datos biométricos, de factores de riesgo, anatómicos y evolutivos de los grupos con endofuga tipo 2 con y sin crecimiento de saco

	Crecimiento > 5 mm (n = 22)	Crecimiento < 5 mm o regresión (shrink) (n = 35)	p-valor
Edad	80,0 ± 6	75,0 ± 8	0,015
Edad > 80 años	15 (68,2%)	9 (25,7%)	0,002 (RR 6,2 IC95% 1,9–20,0)
Sexo femenino	4 (18,2%)	1 (2,8%)	0,067 F
IMC	28,0 ± 3	28,0 ± 4	0,938
IMC > 30 (obesidad)	4 (18,2%)	11 (31,4%)	0,360 F
Riesgo ASA	2,68 ± 0,8	2,68 ± 0,6	0,979
Riesgo ASA ≥ 3	12 (54,5%)	20 (57,1%)	0,752
Tabaco	17 (77,3%)	28 (80,0%)	0,806
Hipertensión	19 (86,4%)	20 (57,1%)	0,039 F (RR 4,7 IC95% 1,2–19,0)
Diabetes mellitus	3 (13,6%)	5 (14,3%)	0,633 F
Dislipemia	12 (54,5%)	11 (31,4%)	0,083
Cardiopatía	11 (50,0%)	14 (40,0%)	0,459
Cardiopatía Isquémica	6 (27,3%)	10 (28,6%)	0,915
Fibrilación auricular	2 (9,0%)	4 (11,4%)	0,575 F
EPOC	4 (18,2%)	14 (40,0%)	0,142 F
Enf. cerebrovascular	2 (9,0%)	2 (5,7%)	0,635 F
Enf. arterial periférica	1 (4,5%)	9 (25,7%)	0,071 F
Enfermedad renal	3 (13,6%)	4 (11,4%)	0,556 F
Cr preoperatoria	1,12 ± 0,2	1,37 ± 1,7	0,506
Cr > 1,4 mg/dL	3 (13,6%)	5 (14,3%)	0,633 F
Diámetro máximo AAA	57,7 ± 13	59,9 ± 11	0,525
AAA > 70 mm	8 (36,4%)	13 (37,1%)	0,953
Tiempo quirúrgico (min)	169 ± 47	157 ± 48	0,346
Número de colaterales	1,5 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,360
EF2 compleja	8 (36,4%)	11 (31,4%)	0,700
EF2 por lumbar	13 (59,1%)	17 (48,6%)	0,439
EF2 por AMI	6 (27,3%)	14 (40,0%)	0,327
Mortalidad < 30 días	0	1 (2,8%)	0,614 F
Complicaciones mayores	2 (9,0%)	1 (2,8%)	0,540 F
Reintervenciones	10 (45,5%)	4 (11,4%)	0,012 F
Muerte en el seguimiento	4 (18,2%)	5 (14,3%)	0,684 F
Muerte relacionada con AAA	1 (4,5%)	0	0,329 F
Diámetro fin de segt ^o	68,1 ± 16	49,0 ± 13	< 0,001
Variación diámetro a fin de segt ^o	11,1 ± 6	-7,8 ± 9	< 0,001
Tratamiento de EF2	10 (45,5%)	0	< 0,001 F

AAA: aneurisma de la aorta abdominal; AMI: arteria mesentérica inferior; ASA: American Society of Anesthesiology; Cr: creatinina sérica; EF: endofuga; EF2: endofuga tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; F: test exacto de Fisher; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo.

Negrita indica aquellas variables en las que la comparación entre grupos tiene un p-valor significativo.

Discusión y conclusiones

El término *endofuga* fue acuñado primero en 1996¹³ y sistematizado después en 1997¹⁴ por el grupo de G.H. White, de la Universidad de Sydney (Australia). En esa primera aproximación se define la endofuga tipo 2 como la persistencia de flujo dentro del saco tras la colocación de una endoprótesis, ocasionada por la aflicción retrógrada de sangre a través de vasos colaterales¹⁴. Es el tipo de endofuga más frecuente (40-45%)¹⁵ y la complicación más común tras el EVAR^{1,16}.

Las series más antiguas comunican incidencias de EF2 postimplantación de hasta un 44%,⁴ aunque trabajos más recientes la reducen a cifras que oscilan entre el 13-14%^{3,17} y el 23-24%¹⁸⁻²². En nuestra cohorte, un 32,2% de casos presentaron endofuga en el primer control post-EVAR, cifra levemente superior a las anteriores aunque concordante con los resultados del estudio EUROSTAR²³, que mostró incidencias levemente superiores en endoprótesis modelo Gore® Excluder de primera generación. Asimismo, nuestra tasa de resolución espontánea en el segundo control (35,7%) es

comparable a las que se han obtenido en otros estudios previos (35,2%),²² aunque las series más tempranas obtenían cifras mucho más elevadas (70%)^{4,24}. Los estados neoplásicos, la enfermedad coronaria y la EPOC se comportan como factores protectores frente a la persistencia de la endofuga,²⁰ en probable relación con la discrasia sanguínea y el aumento de factores protrombóticos que se les asocia, y así en nuestra población la persistencia fue significativamente inferior en los grupos con EPOC y enfermedad arterial periférica. También el uso de antiagregantes se ha implicado en la persistencia de la endofuga y la ausencia de regresión del saco.²⁵ Este extremo no es comprobable en nuestro estudio por escasez de grupo control: el 78,5% (n = 55) de los pacientes recibieron algún antiagregante al alta, de acuerdo a las recomendaciones más recientes⁹.

La importancia de la EF2 como problema de salud no deriva de su elevada incidencia sino fundamentalmente de los eventos adversos que asocia. El más evidente es la aproximación de la presión arterial intrasaco a la sistémica²⁶, llevando al crecimiento del aneurisma (hasta un 55% si la EF2 es persistente)⁹ y su eventual rotura hasta en un 20% de los casos^{2,27}. En nuestra experiencia, en torno a uno de cada dos pacientes con EF2 persistente experimentó aumento en los diámetros máximos del aneurisma por encima de 5 mm. Además, la EF2 es la causa más frecuente de reintervención tras EVAR^{16,28} siendo responsable de en torno a un 40% de los procedimientos secundarios²⁷. Por si fuera poco, los pacientes con EF2 presentan más complicaciones²⁹, en muchos casos reciben más dosis de radiación de la permitida⁹, tienen una elevada incidencia de nefropatía por contraste⁹ e incluso sufren ansiedad por ser etiquetados con el diagnóstico de endofuga³⁰. Finalmente, la aparición de una EF2 multiplica por 4,6 los costes globales del procedimiento EVAR a 5 años (por 8,6 si se necesitan procedimientos secundarios)⁹.

De forma intencionada no se utilizó la necesidad de tratamiento de la EF2 como variable resultado de este trabajo, por ausencia de sistematización en su indicación. Esta ha sido siempre objeto de controversia, con opiniones que abogan por tratar de forma agresiva casi todas las EF2³¹ frente a otras más conservadoras que solo tratan crecimientos de saco superiores al centímetro⁸. En cualquier caso, es evidente que ofrece resultados pobres en su variante endovascular (embolización transarterial o translumbar)^{6,7} o bien obliga a la reintervención abierta, perdiendo los beneficios del EVAR. Nuestra tasa de éxito del 63,6% en el tratamiento así lo confirma, e incide en la necesidad de estratificar el riesgo dentro de las EF2 y mejorar la selección de pacientes¹².

Para ello, distintos trabajos han buscado variables con potencial predictivo de persistencia o crecimiento del saco, y han señalado a las características anatómicas del aneurisma y la endofuga como las que muestran una asociación más clara. Broutzoz et al.³³ y AbuRahma et al.³⁴ relacionan la persistencia de la EF2 con el número de colaterales aferentes al saco y la cantidad de trombo intraluminal preoperatorio; otros trabajos refuerzan la importancia del número de colaterales permeables,¹⁹ de su calibre^{17,35} y del tamaño de la cavidad de la endofuga^{17,35}, incluso con evaluación exclusiva mediante ultrasonografía³. En nuestra población algún factor anatómico (número de colaterales) se asoció a la persistencia de la endofuga pero no al crecimiento del saco, lo que sugiere la existencia de

subpoblaciones entre las endofugas persistentes cuyo potencial de crecimiento no depende de la anatomía. Factores no morfológicos como el hábito tabáquico pueden aumentar el riesgo de crecimiento⁵, al igual que en nuestro estudio lo elevó significativamente la hipertensión arterial. El único predictor independiente, sin embargo, fue la edad del paciente en el momento del EVAR, un factor que ensombrece su pronóstico en multitud de estudios^{6,36} pese a ser la técnica de elección en los pacientes más ancianos por su menor morbimortalidad^{17,30}. Cinco años tras el procedimiento, un 65% de octogenarios y nonagenarios sufrirían crecimiento significativo del aneurisma según la función de Kaplan-Meier, frente a solo un 31% en la población con edades inferiores.

Nuestro estudio se ve limitado por la heterogeneidad en la indicación del tratamiento, no sistematizada en los primeros años del total de 9 que comprende. En el momento actual, se tratan todas aquellas endofugas tipo 2 con crecimiento superior a los 10 mm, o con aumentos rápidos del tamaño del saco (5 mm en un año), de acuerdo a las recomendaciones publicadas⁵. Asimismo, no se realizó volumetría del saco aneurismático ni de la cavidad de cada endofuga, variables que sí han mostrado relevancia en otros trabajos³³.

En resumen, la EF2 es una complicación frecuente en los pacientes tratados con la endoprótesis modelo Gore® Excluder, encontrándose en más de un tercio (32,2%) a lo largo del seguimiento. Del total de endofugas detectadas, casi dos tercios (64,3%) persisten en un segundo control y un 38,6% origina aumento del diámetro máximo del aneurisma superior a 5 milímetros. Factores sistémicos como la hipertensión arterial y sobre todo la edad predisponen a un crecimiento significativo y temprano del saco, por lo que el seguimiento debe ser especialmente exhaustivo en estos subgrupos. El futuro augura que pruebas de imagen menos dañinas como la tomografía sin contraste³⁹ y la ecografía Doppler⁴⁰ pueden formar parte de los controles estándar tras el EVAR con resultados similares al seguimiento con contraste^{12,41,42}, por lo que los grupos de pacientes con un perfil de riesgo más bajo pueden ser idóneos para su implantación.

Información adicional

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses relativo al diseño y desarrollo del presente estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Donas KP, Torsello G. Complications and reinterventions after EVAR: are they decreasing in incidence? *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2011;52:189-92.
- Schlösser FJV, Gusberg RJ, Dardik A, Lin PH, Verhagen HJM, Moll FL, et al. Aneurysm rupture after EVAR: can the ultimate failure be predicted? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37:15-22.
- Beeman BR, Murtha K, Doerr K, McAfee-Bennett S, Dougherty MJ, Calligaris KD. Duplex ultrasound factors predicting persistent type II endoleak and increasing AAA sac diameter after EVAR. *J Vasc Surg*. 2010;52:1147-52.
- Moore WS, Rutherford RB. Transfemoral endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: results of the North American EVT phase 1 trial. *EVT Investigators*. *J Vasc Surg*. 1996;23:543-53.
- Jonker FHW, Aruny J, Muhs BE. Management of type II endoleaks: preoperative versus postoperative versus expectant management. *Semin Vasc Surg*. 2009;22:165-71.
- Sarac TP, Gibbons C, Vargas L, Liu J, Srivastava S, Bena J, et al. Long-term follow-up of type II endoleak embolization reveals the need for close surveillance. *J Vasc Surg*. 2012;55:33-40.
- Aziz A, Menias CO, Sanchez LA, Picus D, Saad N, Rubin BG, et al. Outcomes of percutaneous endovascular intervention for type II endoleak with aneurysm expansion. *J Vasc Surg*. 2012;55:1263-7.
- 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 1:51-58.
- Weerakkody RA, Walsh SR, Cousins C, Goldstone KE, Tang TY, Gaunt ME. Radiation exposure during endovascular aneurysm repair. *Br J Surg*. 2008;95:699-702.
- Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-189.
- Noll RE, Tonnessen BH, Mannava K, Money SR, Sternbergh WC. Long-term postplacement cost after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2007;46:9-15.
- Cantisani V, Ricci P, Grazhdani H, Napoli A, Fanelli F, Catalano C, et al. Prospective comparative analysis of colour-Doppler ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance in detecting endoleak after endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:186-92.
- White GH, Yu W, May J. Endoleak: a proposed new terminology to describe incomplete aneurysm exclusion by an endoluminal graft. *J Endovasc Surg*. 1996;3:124-5.
- 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;4:152-68.
- Cao P, de Rango P, Verzini F, Parlani G. Endoleak after endovascular aortic repair: classification, diagnosis and management following endovascular thoracic and abdominal aortic repair. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010;51:53-69.
- Gutiérrez Julián JM, Zanabillí Al Sibbai AA. Endofugas tipo II tras tratamiento endovascular de los aneurismas de aorta abdominal: incidencia, factores predisponentes, pruebas diagnósticas, indicaciones y alternativas terapéuticas. *Angiología*. 2009;61:195-204.
- Marchiori A, Ristow von A, Guimaraes M, Schönholz C, Uflacker R. Predictive factors for the development of type II endoleaks. *J Endovasc Ther*. 2011;18:299-305.
- Nevala T, Biancarli F, Manninen H, Matsi P, Mäkinen K, Ylänen K, et al. Inferior mesenteric artery embolization before endovascular repair of an abdominal aortic aneurysm: effect on type II endoleak and aneurysm shrinkage. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:181-5.
- Wisniewski B, Barnes M, Jenkins J, Boyne N, Kruger A, Walker PJ. Predictors of outcome after elective endovascular abdominal aortic aneurysm repair and external validation of a risk prediction model. *J Vasc Surg*. 2011;54:644-53.
- 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;44:453-9.
- Jones JE, Atkins MD, Brewster DC, Chung TK, Kwolek CJ, Lamuraglia GM, et al. Persistent type 2 endoleak after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is associated with adverse late outcomes. *J Vasc Surg*. 2007;46:1-8.
- Abularrage CJ, Crawford RS, Conrad MF, Lee H, Kwolek CJ, Brewster DC, et al. Preoperative variables predict persistent type 2 endoleak after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2010;52:19-24.
- Sheehan MK, Ouellet K, Greenberg R, McCann R, Murphy M, Fillingger M, et al. Are type II endoleaks after endovascular aneurysm repair endograft dependent? *J Vasc Surg*. 2006;43:657-61.
- Makaroun M, Zajko A, Sugimoto H, Eskandari M, Webster M. Fate of endoleaks after endoluminal repair of abdominal aortic aneurysms with the EVT device. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:185-90.
- Aoki A, Suezawa T, Sangawa K, Tago M. Effect of type II endoleaks and antiplatelet therapy on abdominal aortic aneurysm shrinkage after endovascular repair. *J Vasc Surg*. 2011;54:947-51.
- Hinnen JW, Koning OHJ, van Bockel JH, Hamming JF. Aneurysm sac pressure after EVAR: the role of endoleak. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;34:432-41, discussion 442-3.
- Mehta M, Sternbach Y, Taggart JB, Kreienberg PB, Roddy SP, Paty PSK, et al. Long-term outcomes of secondary procedures after endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2010;52:1442-9.
- Bartoli MA, Thevenin B, Sarlon G, Giorgi R, Albertini JN, Lerussi G, et al. Secondary procedures after infrarenal abdominal aortic aneurysms endovascular repair with second-generation endografts. *Ann Vasc Surg*. 2012;26:166-74.
- Gould DA, McWilliams R, Edwards RD, Martin J, White D, Joekes E, et al. Aortic side branch embolization before endovascular aneurysm repair: incidence of type II endoleak. *J Vasc Interv Radiol*. 2001;12:337-41.
- Taylor A, Cantlay A, Patel S, Braithwaite B, Type Two. Endoleak: medical jargon that causes significant anxiety in patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;42:851.
- Rosen RJ, Green RM. Endoleak management following endovascular aneurysm repair. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19 6 Suppl:537-43.
- Lawrence-Brown MM, Sun Z, Semmens JB, Liffman K, Sutalo ID, Hartley DB. Type II;1; endoleaks: when is intervention indicated and what is the index of suspicion for types I or III? *J Endovasc Ther*. 2009;16 Suppl 1:1106-18.
- Broutzos E, Karagiannis G, Panagiotou I, Tzavara C, Efstathiopoulos E, Kelekis N. Risk factors for the development of persistent type II endoleaks after endovascular repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18:307-13.
- AbuRahma AF, Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Hass SM, Nanjundappa A, et al. The relationship of preoperative thrombus load and location to the development of type II endoleak and sac regression. *J Vasc Surg*. 2011;53:1534-41.

35. Keedy AW, Yeh BM, Kohr JR, Hiramoto JS, Schneider DB, Breiman RS. Evaluation of potential outcome predictors in type II Endoleak: a retrospective study with CT angiography feature analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:234-40.
36. 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;123:2848-55.
37. Biancari F, Catania A, D'Andrea V. Elective endovascular vs. open repair for abdominal aortic aneurysm in patients aged 80 years and older: systematic review and meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:571-6.
38. Raval MV, Eskandari MK. Outcomes of elective abdominal aortic aneurysm repair among the elderly: endovascular versus open repair. *Surgery.* 2012;151:245-60.
39. Cani A, Cotta E, Recaldini C, Lumia D, Fontana F, Carrafiello G, et al. Volumetric analysis of the aneurysmal sac with computed tomography in the follow-up of abdominal aortic aneurysms after endovascular treatment. *Radiol Med.* 2012;117:72-84.
40. Verhoeven ELG, Oikonomou K, Ventin FC, Lerut P, Fernandes E, Fernandes R, et al. Is it time to eliminate CT after EVAR as routine follow-up? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2011;52:193-8.
41. 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;39:418-28.
42. Perini P, Sediri I, Midulla M, Delsart P, Mouton S, Gautier C, et al. Single-centre prospective comparison between contrast-enhanced ultrasound and computed tomography angiography after EVAR. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42:797-802.

Anexo 3.

Premio de la International Society for Vascular Surgery



ISVS
International
Society for
Vascular Surgery

Certificate of Excellence
Francisco Alvarez Marcos
First Prize Poster Abstract Award At
41st Annual VEITH Symposium

22 November 2014

Christos Liapis, MD
President

Anexo 4.

Gaudeamus en la revista *Angiología* sobre el premio anterior

Lozano Sánchez FS. Premio de la International Society for Vascular Surgery. 41th Annual VEITH Symposium (2014). *Angiologia* 2015;67(3):253–4



GAUDEAMUS

Premio de la International Society for Vascular Surgery. 41th Annual VEITH Symposium (2014)

International Society for Vascular Surgery Award. 41st Annual VEITH Symposium (2014)

Siempre recibimos con alegría, y así queremos dejar constancia en la revista ANGIOLÓGIA, los éxitos y logros de los angiólogos y cirujanos vasculares españoles. El que ahora presentamos es un nuevo y relevante caso.

Durante el último Symposium Veith (Nueva York, noviembre de 2014) se presentó en forma de póster el trabajo titulado: «3D rendering and volumetry can effectively predict persistence and long-term sac growth associated to type 2 endoleaks detected in the first post-EVAR control», firmado por los doctores Álvarez Marcos, Llanceza Coto,

Franco Mejide, Alonso Pérez, Vilarinho Rico, Zanabli Al-Sibbai y Caeiro Quinteiro, del Hospital Universitario Central de Asturias y del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. El trabajo se centra en la evolución de 367 endoprótesis aórticas de diversos modelos y configuraciones (fig. 1).

Dejando al margen la importancia científica del estudio, lo resaltable en estos momentos es la consecución del primer premio de la International Society for Vascular Surgery durante el simposium que anualmente realiza el Prof. Frank Veith en la ciudad de Nueva York. Aunque podemos

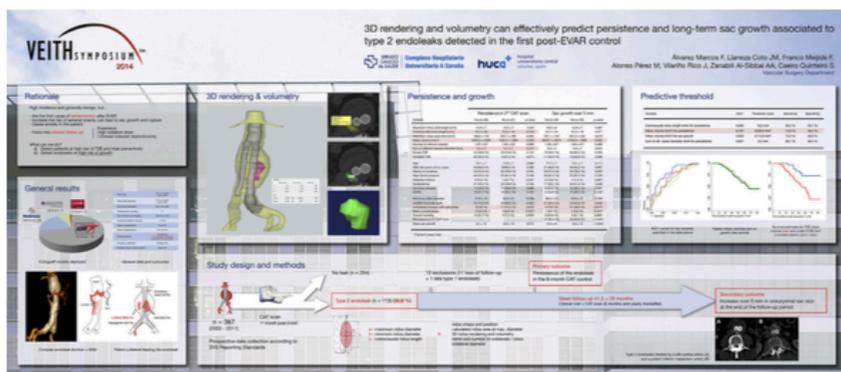


Figura 1 Trabajo de investigación premiado (póster).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.12.010>

0003-3170/© 2014 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

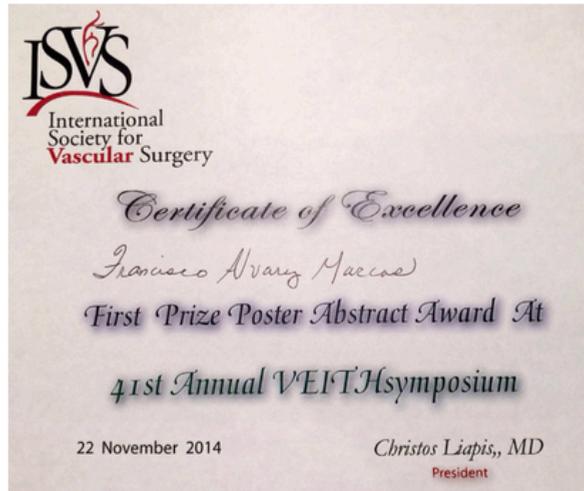


Figura 2 Certificado del primer premio, por el trabajo de investigación presentado por el Dr. F. Álvarez et al.

equivocarnos, creemos que es la primera ocasión en la que un grupo español, en la persona de Francisco Álvarez Marcos, recibe tan importante galardón internacional (fig. 2).

Por ello, mostramos nuestra satisfacción y desde esta redacción felicitamos a todos los autores, con la esperanza

de que por lo menos algunos de los múltiples resultados de este magnífico trabajo sean presentados a través de la revista ANGIOLOGÍA.

F.S. Lozano Sánchez
Director de ANGIOLOGÍA

Anexo 5.

**Premio de Artículo en *La voz de Galicia*
sobre el presente trabajo**

El tamaño sí importa

Premian en Nueva York a los cirujanos vasculares del Chuac por medir con precisión cuándo las fugas de los aneurismas pueden resultar peligrosas

R. D. SEDANE
A CORUÑA / LA VOZ

2,1 milímetros exactamente. Esa es la medida del riesgo y, para el equipo de cirujanos vasculares del Hospital A Coruña, de la del éxito. Haber determinado, tras un concienzudo estudio, que ese es el volumen a vigilar cuando se produce una fuga en un aneurisma reparado con cirugía endovascular (es decir, por dentro de la arteria) le ha valido al doctor Francisco Álvarez Marcos el primer premio dado a un equipo español en lo que viene a ser el congreso mundial de la especialidad, el Veith Symposium, celebrado en Nueva York.

La importancia de precisar al milímetro, en este caso cúbico, el tamaño de esas fugas es fácil de entender si se piensa en una manguera a la que, de repente, le sale un globo que poco a poco se va hinchando. Se puede reparar, y los cirujanos lo hacen con las arterias introduciendo por la ingle una prótesis plegada que, una vez guiada hasta esa deformación, despliegan y adhieren a las paredes de la arteria para restaurar la anatomía del vaso y que la sangre circule por la tubería ya arreglada. Pero a veces ramas laterales siguen acumulando líquido. Si se produce un nuevo globo —en este caso una canica— que continúa hinchándose con el flujo, la manguera puede acabar rompiendo. Algo muy poco saludable, cuando no letal, si se trata de sangre y el reventón se registra en la cavidad abdominal. Hasta ahora, la solución de los médicos era vigilar a cada enfermo operado metiéndolo en un TAC cada seis meses para comprobar que no había lo que llaman endofugas o, en el caso de haberlas, comprobar si crecían



Como un Oscar para el equipo médico

El servicio de Cirugía Vascular del Chuac, con Santiago Caoiro al frente, lo componen los médicos adjuntos Díaz Vidai, Cachaldora, Cal Suárez, Franco Meijide, Vilarriño López-Barranco, Vilarriño Rico, Álvarez Marcos y Fernández Mariño; los residen-

tes Mosquera, Peralta, Suárez, Sierra y Lara; y un equipo de enfermería «imprescindible y entusiasmado», asegura el jefe, que confiesa que han accedido al premio «como si nos hubieran dado el Oscar». FOTO César Quiza

o no. Pero al margen de los problemas de radiación acumulada en una persona que, además, suele tener ya sus años, el contraste que se utiliza acaba dañando la función renal.

Para la mitad de los pacientes

La medición realizada por el equipo coruñés, que analizó 101 casos de cirugía endovascular del Chuac y del Hospital Universitario Central de Asturias, ha permitido marcar un límite de control. «Hemos visto que por debajo de 2,1 no crecen, tendremos que centrarnos y tratar los mayores; podemos ahorrar la radiación y el contraste al 50 % de los pacientes», explica Santiago Caoiro, jefe del servicio coruñés.

A Francisco Álvarez Marcos, médico antes en el Principado y ahora en A Coruña, y profesor asistente en Harvard, se le ocurrió aplicar la tecnología 3D para poder dar precisamente con la clave. «Las endofugas son el principal problema para el tratamiento endovascular y no hay manera exacta de predecir cuándo ocurren y si son importantes o no», señala. Como quiera que conocía un programa informático que se estaba utilizando en investigación para inspección tridimensional, pensó en su aplicación para tratar de despejar la incógnita. «Analizamos 101 endofugas y conseguimos discriminar que lo más importante no es ni que rama queda permeable, ni el

diámetro, ni el lugar... lo importante es el tamaño, el volumen de la fuga», explica.

El trabajo realizado por el equipo no solo utilizó las imágenes de los pacientes para reconstruir el aneurisma y las endofugas de manera que se pudiese establecer el volumen exacto, sino que tuvo en cuenta las características del paciente (edad, tratamientos, comorbilidades...), de modo que como resultado ahora cuentan con un valor para saber qué es lo más probable que suceda. Tanto Caoiro como Álvarez, que hablan en nombre de todo el equipo, no ocultan su satisfacción por haber colaborado en una investigación que, además, «tiene aplicación inmediata en la práctica clínica».

Reproducciones con una impresora 3D

Tratar un aneurisma con cirugía endovascular es un procedimiento costoso, de alta precisión (las prótesis son a la medida) y necesario porque la alternativa, arriesgarse a que la arteria acabe explotando, es casi sinónimo de muerte segura. De ahí la importancia de un control riguroso de las complicaciones que puedan producirse en forma de fuga. «Si no —reflexiona Álvarez— hemos hecho un pan con unas tortas».

En Galicia se tratan al año unos 250 aneurismas de aorta abdominal, tanto por cirugía abierta convencional como con la técnica endovascular, que reduce com-

plicaciones y tiempo de ingreso. El servicio coruñés, que tiene presencia también en Ferrol y cubre el 27 % de la población gallega (más de 740.000 personas), atendió en el 2013 el 32 % de los casos. Precisamente el volumen de actividad que desarrolla el equipo, que el año pasado atendió a más de 8.400 pacientes e intervino a 900, es una de las claves, junto con el interés del servicio por marcar una impronta propia que pivote sobre el desarrollo y la innovación. «Queremos diferenciarnos», insiste Caoiro antes de considerar que «somos conscientes de que a la

población le preocupa la sanidad pública, pero somos firmes defensores y creyentes en su viabilidad como uno de los principales valores de este país, y el camino para ello es la excelencia». «La excelencia es un imperativo ético para nosotros», añade Álvarez.

Por eso, el proyecto del equipo coruñés, que se confiesa entusiasmado, no se para aquí. Tendrá segunda parte y ya trabajan con el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (Inibic), que también pertenece al Chuac, en aplicar la tecnología 3D para

imprimir aneurismas e investigar en biomateriales nuevos. Contar con esos aneurismas plásticos impresos en tres dimensiones les permitirá desde probar prótesis nuevas a implantar las reproducciones en modelos animales para experimentar técnicas quirúrgicas, comprobar su comportamiento, entrenarse y ver la funcionalidad de nuevos materiales. Se trata, aseguran, de conjugar asistencia con investigación porque, tal y como resume Álvarez, «podemos hacer medicina y salvar a algunos pacientes, pero también podemos hacer ciencia y ayudar a muchos más».

DÍA DEL SIDA

El 30 % de los hombres gays con VIH sufre el rechazo de sus parejas

El 30 % de los hombres gays y bisexuales con VIH sufren el rechazo de sus parejas ocasionales o estables, según una encuesta de la Federación Estatal de Lesbianas, Gays, Transexuales y Bisexuales (FELGTB). La encuesta revela que el 65 % de los gays y bisexuales con VIH temieron ser objeto de chismes, y el 27 % creyeron que sufrirían agresiones físicas. EFE

AERONÁUTICA

Japón lanzará mañana una sonda que estudiará un asteroide

Japón lanzará el lunes su sonda espacial Hayabusa-2, que viajará durante seis años y llegará al asteroide 1999 JU3 en el 2018, según la Agencia de Exploración Espacial nipona (Jaxa). El 1999 JU3 es un asteroide primitivo de forma esférica y menos de un kilómetro de diámetro. Una vez cerca de la piedra, el objetivo es obtener materiales no afectados por una exposición al viento solar. AFP



El hielo ártico podría desaparecer este siglo.

ESTUDIO

El Polo Norte no tenía hielo hace cuatro millones de años

Una investigación internacional con participación de la Universidad Autónoma de Barcelona revela que el casquete de hielo en el Ártico no ocupó su extensión actual hasta hace unos 2,6 millones de años y hace cuatro no lo tenía. El estudio, publicado en Nature Communications, apoya las actuales predicciones que apuntan a la desaparición del hielo ártico este siglo. ICG

LIMA

La ONU reclama acuerdos valientes en la cumbre del clima

La secretaria ejecutiva de la Convención de la ONU sobre el cambio climático, Christiana Figueres, considera vital la Cumbre del clima que comenzará mañana s en Lima e insta a todos los países participantes a asumir que se necesitan decisiones urgentes y osadas. Figueres subraya el desafío al que se enfrenta el mundo para frenar las emisiones. EFE

Anexo 6.

**Artículo en *Diario médico*
sobre el presente trabajo**

PRUEBAS MÁS INOCUAS QUE LA TC

3D para endofugas tras la terapia de aneurisma de aorta

Un trabajo del Complejo Hospitalario de La Coruña, mejor póster en el Congreso Mundial de Cirugía Vasculuar.

María R. Lagoa. La Coruña | cmredaccion@diariomedico.com | 27/11/2014 17:09

compartir Like 2 Twitter

☆☆☆☆☆ votaf | 0 comentarios

Imprimir | tamaño



Equipo de Angiología y Cirugía Vasculuar del Chuac. En primer plano, José Antonio Cachaldola, Santiago Cavero y Pilar Vilarño; detrás, Txisco Franco, Cristina Sierra y Francisco Álvarez. (Andrés Panaro)

El Servicio de Cirugía Vasculuar del Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña (Chuac) está aplicando la tecnología 3D para discriminar las endofugas que tienen más riesgo para el paciente después de haber sido tratado de un aneurisma de la aorta abdominal a nivel infrarenal. Los resultados dan contenido a un estudio que ha sido premiado como el mejor póster de comunicación del último Congreso Mundial de Cirugía Vasculuar (Veith Symposium), celebrado en Nueva York. El trabajo aporta luz al campo de las endofugas y puede permitir en el futuro que el seguimiento de los pacientes se haga con pruebas más inocuas que la TC.

Los procedimientos endovasculares sobre estos aneurismas constituyen una buena alternativa terapéutica por su menor agresividad y resultados satisfactorios, pero en algunos casos surgen complicaciones, principalmente endofugas tipo II, causadas porque las ramificaciones de la aorta (las arterias lumbares, la mesentérica inferior, etc.) siguen vertiendo sangre en la zona donde se coloca la endoprótesis, pudiendo mantener la presurización del saco y el consecuente riesgo de ruptura. A tenor de la literatura médica, la incidencia de las endofugas varía entre un 10 y un 50 por ciento de los pacientes tratados y el subgrupo más frecuente son las tipo II.

Alternativa a la TC

Estas personas precisan de un estrecho control, que suele materializarse con un TC cada seis meses. Pero esta prueba no es inocua; tiene dos problemas asociados: la radiación y el contraste, que es nefrotóxico. Y ésta es precisamente la motivación del trabajo real Chuac: "Nuestro servicio está adquiriendo experiencia con la tecnología tridimensional y quisimos extrapolársela a este ámbito para disipar las sombras que tenemos", explica Álvarez, médico del equipo.

3 días **RotaTeg**
Solución Oral. Vacuna Precoz e Inocua, más eficaz.

Protección Temprana
...a partir de las 2 semanas tras la administración de la 1ª dosis^{1,2}

1. Activa clínica de Pelayo E et al. Diabetes Care 2014; 37(10):2000-2006.
2. Estudio clínico de Pelayo E et al. Diabetes Care 2014; 37(10):2000-2006.
Pat. E.U. (disponible según). Marca Registrada 2011-733-800-000.

TU ESPECIALIDAD AL MINUTO

- ENDOCRINOLOGÍA
- NEUROLOGÍA
- PEDIATRÍA
- SALUD MENTAL

MÁS SOBRE ANGIOLOGÍA

Primer gen que se asocia a disección arterial cervical por María Sánchez-Monge, Madrid | María.Sánchez@diariomedico.com
Un consorcio internacional halla una variante del gen PHACTR1 que se vincula a un menor riesgo de padecer este tipo de ict. La angiografía rutinaria no ayuda a prevenir infarto en diabéticos por Redacción, Madrid | soniamb@diariomedico.com

¡Nueva Newsletter!

DIARIO MEDICO.COM



¿Quiere recibir la newsletter de Diario Médico?

Sí, recibir newsletter

único factor que puede ayudar a decidir". Según los datos de este trabajo, las más peligrosas son las mayores de 2,1 milímetros. A cinco años, su tasa de crecimiento del saco del aneurisma es del 74 por ciento, mientras que en las menores de 2,1 ml es del 47 por ciento. Para llegar a esta conclusión, se reprodujeron distintos modelos con 101 endofugas utilizando el software Mimics Materialise, que tiene otras utilidades en medicina y que en el complejo coruñés se ha empleado también para medir volúmenes y diámetros.

Pese a que Francisco Álvarez confía en que es una herramienta que puede deparar un seguimiento de enfermos con endofugas tipo II a través de pruebas más benignas, como la ecografía, se muestra cauteloso y recuerda que es preciso validar los resultados: "Es un avance importante pero no se va a cambiar la práctica mundial ya".

Otro proyecto iniciado en el Chuac es la impresión de modelos tridimensionales de aneurismas.

HAZ TU COMENTARIO

Escribe tu comentario

COMENTARIOS

Número de caracteres (500/500)

Introduce tu comentario

Usuario logueado

ENVIAR

Condiciones de uso

- Este es la opinión de los internautas, no de Diario Médico.
- No está permitido ver comentarios contrarios a las leyes españolas o injuriantes.
- Reservado el derecho a eliminar los comentarios que consideremos fuera de tema.
- Para cualquier duda o sugerencia, o si encuentra mensajes inadecuados, puede escribirnos a desarrollo@unidadeditorial.es

Aviso Legal

En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, le comunicamos que los datos que nos facilite serán tratados e incorporados en un fichero propiedad de Unidad Editorial Revistas, S.L. empresa editora de Diario Médico y Diariomedico.com con domicilio en Madrid, Avenida de San Luis 25, (28033), a los efectos de poder proporcionarle nuestros servicios. El usuario podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación y cancelación de datos personales mediante el correo electrónico desarrollo@unidadeditorial.es.

Vicente Lomas

ANTERIORES

Aser Garcia Rada

3 dosis RotaTeq®
Solución Oral. Vacuna frente a rotavirus, virus vivo.

Protección Temprana
...a partir de las 2 semanas tras la administración de la 1ª dosis^{1,2}

1. RotaTeq es un producto de Wyeth & Novartis Pharmaceuticals Corporation. 2. RotaTeq es un producto de Wyeth & Novartis Pharmaceuticals Corporation. RotaTeq es un producto de Wyeth & Novartis Pharmaceuticals Corporation. RotaTeq es un producto de Wyeth & Novartis Pharmaceuticals Corporation.

"Modificaremos el copago con más exenciones crónicas y rentas bajas"
por **Twitterview con J.I. Echániz y J.M. Dívar, del PP**

"Derogamos el RD de 'receta' enfermera y modificaremos la Ley del Medicamento"
por **Twitterview con Francisco Igea, de Ciudadan**

OPINIÓN EN DIARIOMEDICO.COM

- POR PRESCRIPCIÓN LEGAL**
por **Federico de Montalvo**
Ensayos clínicos y voluntariado
- EN LOS PASILLOS DE LA BIOTÉCNICA**
por **Rogelio Allsant**
Madres de alquiler
- EL ARTE DE LA CIRUGÍA**
por **Iván Mañero**
¿Estamos perdiendo nuestra sanidad?
- LA GESTIÓN INCIERTA**
por **Sergio Minué**
Frankenstein en la consulta
- ENTRE HUMOS ANDA EL JUEGO**
por **María Ángeles Planchuelo**
No sólo son cifras
- DIÁLOGOS DESDE PRIMARIA**
por **Asensio López**
Por un puñado de euros
- MOTIVOS Y MOTIVACIONES**
por **Antoni Gual**
¿Médicos o gestores?
- PANTALLAS ¿SALUDABLES?**
por **Joan Carles March**
#CarreraAzul para romper con los falsos mitos sobre el #Autismo

Elecciones Generales | Liga Fútbol | IREX | Belleza - Teiva | Belleza - YoDora | Pisos Bancos | Apuestas - Jugando Vay | Ofertas Empleo | La Esfera De Los Libros | Información - Otoy | Novedades
De Tiendas Por El Mundo | Equipaciones Liga | Juegos Pk3 | Blogs De Viajes | Coches - Marcamotor Com | Televisión - Vico.Es | Rayista Ark | Conferencias Y Formación | Masters Mecio | Coche Seguridad Mano | Listeria De Navidad | Como Farmacéutico | Medicina | Ippok | Otoy Smart TV | Logotips

Mapa Web | Contacto | Política De Privacidad | Publicidad | Unida

© Junio 2016 Unidad Editorial Revistas, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La información que figura en esta página web, está dirigida exclusivamente al profesional destinado a prescribir o hacer interpretación, S.V.P. nº 712-L/CM concedida por la Comunidad de Madrid, autoridad competente en la materia, el 10 de



¿Quiere recibir la newsletter de Diario Médico?

Sí, recibir newsletter

Ippok la Comunidad para profesionales sanitarios. Entra y participa aquí.

Seguir a @