

Relación del tamaño del aneurisma de aorta abdominal asintomático con los niveles plasmáticos de proteína C reactiva

J. de Haro-Miralles, F.J. Medina-Maldonado, E. Martínez-Aguilar,
A. Flórez-González, C. Varela-Casariego, F. Acín

RELACIÓN DEL TAMAÑO DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL ASINTOMÁTICO CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PROTEÍNA C REACTIVA

Resumen. Introducción. La proteína C reactiva (PCR) es un factor de riesgo independiente conocido para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, dentro de la teoría etiopatogénica inflamatoria sistémica crónica. Planteamos la hipótesis de un origen etiopatogénico común también para la enfermedad aneurismática. Objetivo. Determinar la posible asociación entre los niveles séricos de PCR y el diámetro máximo aneurismático en pacientes con aneurisma de aorta abdominal (AAA) asintomáticos. Pacientes y métodos. Se determinan los niveles plasmáticos de PCR mediante técnica ultrasensible (hsPCR) y el tamaño aneurismático medido por tomografía computarizada en los 67 pacientes con AAA asintomático que siguen revisión en nuestras consultas externas. Resultados. La mediana (cuartiles) de hsPCR es 4,11 (intervalo: 2,45-5,98) mg/L. El diámetro aórtico va en aumento en los cuatro grupos de pacientes que se realizan según los cuartiles de hsPCR (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm y 65 ± 5 mm; $p < 0,03$). Esta asociación persiste tras corrección por factores de riesgo. La hsPCR presenta una correlación significativa con el tamaño aneurismático ($r = 0,71$; $p < 0,02$). Conclusiones. La asociación estadística de los niveles de hsPCR con el diámetro máximo en los AAA asintomáticos clasificados como degenerativos, apoya la posibilidad de puntos etiopatogénicos comunes con la enfermedad aterosclerótica oclusiva, sobre la base de una respuesta inflamatoria sistémica. Esto podría sugerir que los niveles séricos de hsPCR podrían servir como marcadores de la enfermedad aneurismática. [ANGIOLOGÍA 2007; 59: 111-20]

Palabras clave. Aneurisma. Aorta. Inflamación. Proteína C reactiva.

Introducción

La forma degenerativa del aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una enfermedad crónica de la capa media de la aorta caracterizada por una dilatación debida a la degradación de los componentes de la matriz extracelular y un adelgazamiento de la media [1]. Los procesos inflamatorios parecen desempeñar

un papel importante en la formación de este tipo de aneurismas, como demuestran los hallazgos de infiltrados celulares extensos de células inflamatorias que encontramos en muestras histológicas de la media y adventicia en paredes aórticas aneurismáticas del tipo macroscópico degenerativo [2]. En la misma línea de estos hallazgos, podemos encontrar una expresión incrementada de citocinas proinflamatorias en los tejidos aneurismáticos [3,4] y de los niveles plasmáticos de citocinas inflamatorias en pacientes con AAA [5,6]. La concentración sérica de diversas citocinas se asocia con el diámetro del aneurisma (interleucina-8) [5], la sintomatología del AAA (factor de necrosis tumoral- α) [5] y la velocidad de expansión del AAA (interferón- γ) [6].

Aceptado tras revisión externa: 05.01.07.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Joaquín de Haro Miralles. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. Toledo, km 12,5. E-28905 Getafe (Madrid). E-mail: deharojoaquin@yahoo.es

© 2007, ANGIOLOGÍA

La proteína C reactiva (PCR) ha emergido recientemente como un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis y las complicaciones derivadas de ésta, tanto en individuos aparentemente sanos como en pacientes con enfermedad cardiovascular [7-9]. Powell et al encontraron hace ya casi dos décadas que, entre los pacientes que se sometían a reconstrucción aórtica electiva, los niveles plasmáticos de PCR se encontraban elevados en los pacientes con AAA frente a aquellos con enfermedad obstructiva [10]. Aunque, con posterioridad, se han comunicado elevaciones séricas de PCR en pacientes con AAA sintomático o roto, a aquella temprana observación de niveles elevados en pacientes con AAA asintomático no se ha dotado con una posible significación en la etiopatogenia de la enfermedad aneurismática degenerativa [11,12]. Por consiguiente, en el presente estudio los niveles séricos de PCR se han determinado con medición de alta sensibilidad en pacientes con AAA asintomático, para estudiar la asociación entre el nivel plasmático de la PCR y el diámetro del AAA en estos pacientes controlados clínicamente en nuestras consultas externas o previa a la reparación quirúrgica o endovascular del aneurisma en aquellos pacientes asintomáticos que cumplen criterios de indicación quirúrgica.

Pacientes y métodos

Se incluyen de forma prospectiva en el presente estudio pacientes asintomáticos con AAA ($n = 67$) controlados clínicamente en las consultas externas del Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Universitario de Getafe y aquellos admitidos para reparación quirúrgica o endovascular del aneurisma por presentar criterios de tamaño y tasa de crecimiento con indicación de reparación. Se excluyó a los pacientes con AAA sintomático o roto, infecciones recientes, procesos inflamatorios activos, cuadros febres, traumatismos recientes, intervenciones

quirúrgicas en los 45 días previos y niveles séricos de PCR $> 10 \text{ mg/L}$.

Se recogen todos los datos demográficos y de la historia clínica de cada paciente en lo referente a los factores de riesgo cardiovascular, otros antecedentes de enfermedad de interés, patología concomitante, medicación y clínica actual.

Medida del diámetro de AAA

Para determinar el diámetro máximo del aneurisma de aorta se utiliza, en todos los pacientes que entran a formar parte del estudio, la tomografía axial computarizada (TAC). Se excluyen del estudio todos aquellos pacientes que presentan en la TAC aneurismas con morfología sacular o signos tomográficos de inflamación perianeurismática.

Las mediciones se realizan por un radiólogo vascular, de forma ciega con respecto a los niveles de PCR mediante técnica ultrasensible (hsPCR) de cada paciente. Se mide sobre TAC abdominales con contraste intravenoso en su fase arterial y utilizando el programa informático de edición digital de imágenes de escáner de Siemens. Se adopta como el diámetro máximo del aneurisma de aorta la distancia más larga encontrada entre las paredes del aneurisma en los cortes transversales de la aorta, realizados estrictamente en el eje perpendicular al eje craneocaudal aórtico.

Determinación de los niveles plasmáticos de PCR

Se extraen muestras de sangre venosa periférica de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio. Las muestras se centrifugan a 1.500 rpm durante 10 minutos. El plasma se almacena a -20°C hasta su análisis. Se determinan las concentraciones plasmáticas de PCR mediante un inmunoensayo ultrasensible automatizado (Roche Diagnostics), con una detección en el límite inferior de $0,2 \text{ mg/L}$ y un coeficiente de variación de 4,2% en 4 mg/L y de 6,3% en 1 mg/L [13].

Además, en cada paciente se determina el perfil plasmático lipídico (consistente en el registro de los

niveles de colesterol total, triglicéridos y las lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad), la concentración plasmática de homocisteína, el nivel plasmático de creatinina y de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y un hemograma completo.

Criterios diagnósticos

Los factores de riesgo cardiovascular que se consideran son el tabaco, la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia. Se considera que un paciente es no fumador si no consume ningún cigarrillo en absoluto al día. Se considera que el paciente es exfumador si dejó de fumar al menos hace seis meses.

Un paciente se cataloga como hipertenso cuando los valores de presión arterial sistólica/diastólica son superiores a 140/90 mmHg o toma algún tipo de medicación antihipertensiva.

Se considera a un paciente con diabetes mellitus si presenta una glucemía basal superior a 120 mg/dL o se trata con antidiabéticos orales o insulina.

La hiperlipidemia se considera si la concentración plasmática de colesterol total es superior a 240 mg/dL, los niveles de triglicéridos son mayores de 200 mg/dL o el paciente toma fármacos hipolipemiantes.

La enfermedad coronaria se considera cuando se confirma en la historia clínica del paciente infarto de miocardio previo, o coronariografía o estudio isotópico positivo. La enfermedad cerebrovascular se considera cuando el paciente presenta historia de ictus isquémico previo o estenosis superior al 50% documentada por dúplex o arteriografía en, al menos, una carótida.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra necesario para detectar las posibles diferencias de los valores séricos de PCR en función del diámetro del AAA se estima en 40 pacientes. Este valor se determina sobre la base de la asunción de un error α de 0,05 y asumiendo un poder estadístico de 0,8 para nuestro diseño transversal, de acuerdo a las varianzas estimadas para cada variable

según trabajos previos en una población homóloga a ésta de nuestro estudio [12,14].

Análisis estadístico

Se utiliza el test no paramétrico de comparación de medianas para el análisis de los valores de la hsPCR, que tiene una distribución anormal. Se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal del diámetro de los AAA en nuestra población. El análisis univariante de éste se realiza con el test *t* de Student.

Se emplea un análisis multivariante para los factores de riesgo cardiovascular, marcadores plasmáticos de inflamación aguda y medicación antiinflamatoria, antiagregante, con estatinas y con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para el control de los potenciales factores de confusión entre los grupos obtenidos en cada análisis.

Se realiza un análisis de correlación con el test *p* de Spearman univariante entre las variables hsPCR y diámetro del AAA para poner de manifiesto una posible correlación lineal entre ambas variables.

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar (DE) en variables normalmente distribuidas o como mediana más percentil (p25, p75) en las no normalmente distribuidas. Todos los análisis se realizan con el programa informático SPSS v. 11.5 (Microsoft). La significación estadística se considera con un valor *p* < 0,05 en un análisis bilateral.

Resultados

El estudio incluye a 67 pacientes, de los cuales cuatro son mujeres (5,9%), con una edad media de $71,4 \pm 8,2$ años. Las características demográficas se muestran en la tabla I. El 75% de los pacientes de la muestra son hipertensos y un tercio sufre enfermedad pulmonar crónica. El porcentaje de diabéticos no llega al 15%.

Los percentiles 25, 50 y 75 de la hsPCR son 2,45, 4,11 y 5,98 mg/L, respectivamente. El diámetro aó-

tico aumenta en los cuatro grupos de pacientes que se realizan según los cuartiles de hsPCR (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm y 65 ± 5 mm; $p < 0,05$). Se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. No se encuentran diferencias entre variables que potencialmente podrían actuar como factores de confusión (Tabla II). De forma gráfica podemos ver cómo estas diferencias presentan una tendencia de asociación entre las dos variables al incrementarse el diámetro aórtico en los sucesivos, de menor a mayor, cuartiles de la población según su nivel plasmático de hsPCR (Fig. 1).

Cuando dividimos a los pacientes según el diámetro aórtico en sus respectivos cuartiles (AAA < 39 mm, 39-48 mm, 48-58 mm, > 58 mm), encontramos que los valores de hsPCR plasmáticos difieren entre estos grupos (2,2, 3,8, 5,3 y 7,6 mg/L, respectivamente) (Tabla III), incrementándose el valor de la hsPCR en cada grupo con mayor tamaño aneurismático (Fig. 2). De igual forma, pues, se obtiene una tendencia de asociación positiva.

Finalmente, comprobamos que el tamaño del aneurisma se correlaciona de forma lineal con el nivel plasmático de hsPCR ($r = 0,71$; $p < 0,05$). En el análisis de regresión lineal se obtiene una ecuación: $y = 32,1 + 2,473x$ (Fig. 3).

Discusión

Está demostrada la implicación de los procesos inflamatorios crónicos en el origen etiopatogénico de la enfermedad arteriosclerótica [15]. Conocemos bien que los pacientes con enfermedad arteriosclerótica oclusiva presentan niveles moderadamente elevados de PCR en plasma y que estos niveles se asocian, a su vez, a un mayor riesgo de desarrollar eventos cardio-

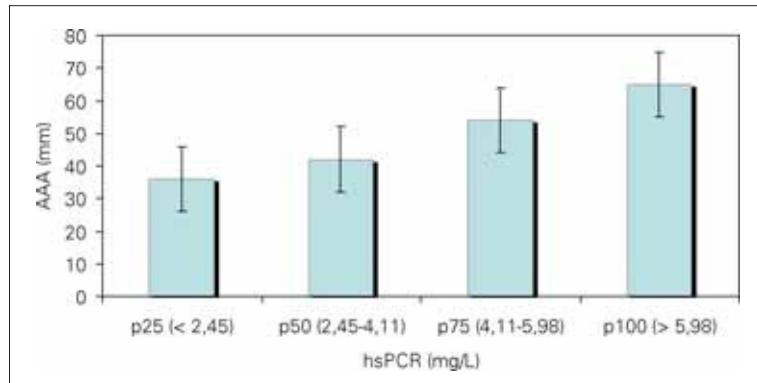


Figura 1. Tendencia lineal de relación entre los niveles de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) distribuidos en cuartiles y el diámetro del aneurisma. Las barras de error indican el intervalo de confianza de 95% sobre la mediana.

Tabla I. Características demográficas ($n = 67$).

Edad media (años)	$71,4 \pm 8,2$
Sexo (varones, %)	63 (94)
Hipertensión arterial (%)	47 (70)
Tensión arterial sistólica (mmHg)	147 ± 16
Tensión arterial diastólica (mmHg)	86 ± 12
Hiperlipidemia (%)	17 (25,4)
Colesterol total (mg/dL)	211 ± 47
Triglicéridos (mg/dL)	188 ± 78
Diabetes mellitus (%)	8 (12)
Glucemia basal (mg/dL)	119 ± 21
Hemoglobina glicosilada HbA1c (%)	$4,9 \pm 1,4$
Tabaquismo (%)	50 (74,6)
Cardiopatía isquémica (%)	16 (24)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (%)	22 (32,8)
Accidente cerebrovascular agudo (%)	10 (15)
Isquemia crónica de miembros inferiores (%)	16 (23,8)

vasculares [8,9]. Nuestro grupo demostró que la gravedad clínica con la que se presenta la enfermedad arterial periférica se asocia linealmente a estos nive-

Tabla II. Diámetro de aneurisma de aorta abdominal (AAA) en función de la proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR).

	Percentiles hsPCR (mg/L)				<i>p</i>
	p25	p50	p75	p100	
	< 2,45	2,45-4,11	4,11-5,98	> 5,98	
Diámetro AAA (mm; DE)	36 (3)	42 (4)	54 (6)	65 (5)	0,03
Edad (\pm DE)	72,1 \pm 10	71,6 \pm 9	70,5 \pm 7	71,5 \pm 8	0,92
Hipertensión (%)	9(53)	13 (76,4)	13 (76,4)	12 (70,5)	0,43
Hiperlipidemia (%)	5 (29,5)	6 (35)	4(23,5)	2 (12)	0,67
Diabetes (%)	2 (12)	2 (12)	2 (12)	2 (12)	0,99
Tabaquismo (%)	11 (65)	12 (70,5)	14 (82)	13 (76,4)	0,55
Isquemia crónica MMII (%)	5 (29,5)	4 (23,5)	2 (12)	5 (29,5)	0,81
Leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$) (\pm DE)	7.923 \pm 1.212	8.001 \pm 2.031	8.323 \pm 2.200	7.989 \pm 2.511	0,94
Creatinina (mg/dL) (\pm DE)	1,01 \pm 0,11	1,0 \pm 0,12	1,05 \pm 0,16	0,97 \pm 0,1	0,77
Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$) (\pm DE)	10,88 \pm 3,1	10,88 \pm 3,1	10,88 \pm 3,1	12,87 \pm 4,5	0,61
Enfermedad coronaria (%)	3 (17,5)	3 (17,5)	4 (23,5)	6 (35)	0,55
Enfermedad cerebrovascular (%)	0 (0)	3 (17,5)	4 (23,5)	3 (17,5)	0,23
Tratamiento					
Antiagregante (%)	7 (41)	9 (53)	7 (41)	11 (65)	0,43
Estatinas (%)	4 (23,5)	5 (29,5)	4 (23,5)	2 (12)	0,54
IECA (%)	5 (29,5)	8 (47)	9 (53)	8 (47)	0,41
Antagonista del calcio (%)	5 (29,5)	8 (47)			

DE: desviación estándar; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; MMII: miembros inferiores; PCR: proteína C reactiva.

les elevados de PCR plasmáticos [7]. No obstante, existen muy pocos datos sobre el posible origen inflamatorio común de la enfermedad oclusiva con la patología aneurismática. Esto supondría que en la formación de los aneurismas clasificados como degenerativos actúan mecanismos inflamatorios crónicos sistémicos, similares a aquellos que se relacionan con la formación de placas arterioscleróticas. Hasta el momento poseemos muy poca información

en cuanto a marcadores de fase aguda de inflamación en pacientes con enfermedad aneurismática [5,6,12]. Powell et al encontraron que pacientes con AAA asintomático poseían niveles de PCR en plasma superiores a los que objetivaron en pacientes con patología oclusiva pendientes de reparación aórtica quirúrgica [10]. En su estudio obtuvieron un nivel sérico medio de PCR de 56 ± 10 mg/L en los pacientes aneurismáticos. Estas cifras tan elevadas pueden jus-

tificarse por el método no ultrasensible de determinación de la PCR del que disponían o puede sugerir que incluyeron pacientes con procesos inflamatorios agudos. Recientes estudios muestran que pacientes con AAA rotos o sintomáticos presentan niveles elevados de PCR comparados con pacientes con AAA asintomático, resultados que se pueden justificar por los procesos inflamatorios agudos que tienen lugar en el momento de la ruptura y la consiguiente cascada de eventos homeostáticos que el organismo pone en marcha para superar una agresión hemodinámica de la magnitud de la rotura de un aneurisma de aorta.

En el presente estudio se pone de manifiesto la asociación estadística de los niveles de hsPCR con el diámetro máximo en los AAA asintomáticos clasificados como degenerativos. Esta asociación apoya la posibilidad de que existan puntos etiopatogénicos comunes con la enfermedad arteriosclerótica oclusiva, cuyo origen se relaciona con una respuesta inflamatoria crónica sistémica. Esto sugiere que los niveles séricos de hsPCR podrían servir como marcadores de la enfermedad aneurismática [12]. Bohórquez et al [11] encontraron la PCR, medida de forma estándar, como uno de los factores pronósticos de mortalidad en 32 pacientes intervenidos de urgencia con AAA roto, además de otras variables clínicas o analíticas pre, intra o postoperatorias (nivel de conciencia, anemia aguda y oliguria preoperatorias, sangre libre en cavidad, requerimiento de plasma o plaquetas, inestabilidad hemodinámica y necesidad de fármacos vasoactivos, coagulopatía, hipotensión arterial pre, intra o postoperatoria, etc.). Ya en este estudio sugieren los autores el posible papel de los marcadores inflamatorios de fase aguda, y en concreto de la PCR, en los procesos etiopatogénicos de la enfermedad aneurismática. No obstante, los niveles elevados de PCR que se obtienen en la muestra

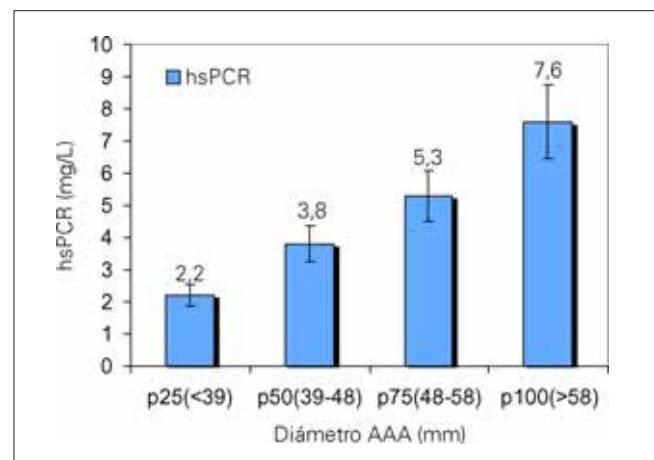


Figura 2. Tendencia lineal de relación entre el diámetro máximo de aneurisma de aorta abdominal (AAA) distribuido en cuartiles y niveles plasmáticos de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR). Las barras de error indican el intervalo de confianza de 95% sobre la media.

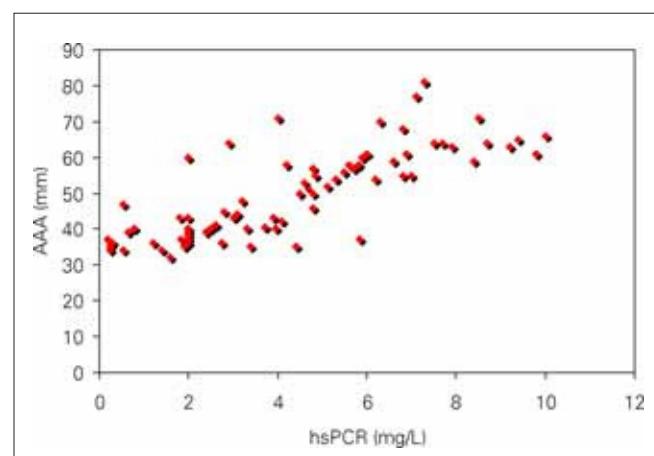


Figura 3. Correlación entre los niveles de proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) y el diámetro aneurismático. Coeficiente de correlación de Pearson $r = 0,71$ ($p = 0,02$). Función de regresión lineal: $y = 32,1 + 2,473x$.

preoperatoria de plasma en el grupo de pacientes que no sobreviven al mes de la intervención pueden justificarse por la reacción de fase aguda que acompaña al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aguda provocada por la agresión que supone la rotura aórtica y no tanto relacionados con procesos etiopatogénicos asociados a estados inflamatorios crónicos, con el diámetro del AAA o con un valor pronóstico de rotura [11].

Destaca la fuerte asociación ($r = 0,7$; $p < 0,05$)

Tabla III. Proteína C reactiva mediante técnica ultrasensible (hsPCR) en función del diámetro aneurismático.

	Cuartiles del diámetro AAA (mm)				<i>p</i>
	p25	p50	p75	p100	
Diámetro aneurismático	< 39	39-48	48-58	> 58	
hsPCR(mg/L)	2,2 (1,2-5,9)	3,8 (2,4-7,8)	5,3 (3,5-8,6)	7,6 (5,4-9,9)	0,04

AAA: aneurisma de aorta abdominal.

que encontramos entre el diámetro aneurismático y los niveles plasmáticos entre los sujetos de nuestro estudio. A pesar de esto, y de que la hsPCR sí se ha demostrado como un potente e independiente factor de riesgo para las complicaciones cardiovasculares [8,9], con los datos que se obtienen de nuestra investigación no podemos dotar con total seguridad a la hsPCR de un valor marcador pronóstico del crecimiento aneurismático ni pronóstico de ruptura en pacientes con AAA. Norman et al [14] concluyen en términos similares sobre la base de los resultados que obtienen en un estudio de cohortes sobre una población diana de los 17.305 pacientes incluidos en el *Western Australian AAA Screening Study*, de los que reclutan una cohorte de 545 pacientes con AAA asintomático, entre 30 y 54 mm, que aceptan someterse a un dúplex abdominal inicial y asisten a subsiguientes revisiones ecográficas semestrales. Hallan una relación estadísticamente significativa de los niveles de PCR asociada a la distribución de los pacientes según el tamaño aneurismático: la mediana (cuartiles) de los niveles séricos de PCR fue de 2,6 mg/L (intervalo: 1,4-5,2 mg/dL) en los pacientes con AAA más pequeño (30-39 mm) comparada con 3,5 mg/L (intervalo: 1,8-7,4 mg/dL) en los pacientes con AAA más grandes (40-54 mm). Sin embargo, esta asociación no se halla entre los niveles basales de PCR y la ratio de crecimiento anual subsiguiente de los aneurismas. Solamente se revela una única asociación

entre el diámetro inicial y una ratio de expansión superior a 3 mm. Tampoco se puede demostrar una interacción bivariante entre el diámetro aórtico inicial y los niveles de PCR y su relación con la expansión. Estos resultados apoyan la hipótesis del origen inflamatorio sistémico de los aneurismas de aorta, pero no clarifican si la inflamación desempeña algún papel en la progresión de la enfermedad.

Otra evidencia que tenemos en cuenta a la hora de establecer una relación que puede desempeñar un claro papel en los procesos etiopatogénicos de la enfermedad aneurismática, y que la asociaría con estados inflamatorios crónicos, es el valor plasmático elevado de la hsPCR que hemos obtenido en nuestro estudio, comparado con aquellos publicados en pacientes sanos [16].

En conclusión, los resultados obtenidos confirman una relación estadística entre el diámetro de los AAA y los niveles plasmáticos de hsPCR. Este marcador de fase aguda se produce en estados inflamatorios sistémicos crónicos y podría encontrarse en el origen de esta enfermedad, resultando una lesión en la media que produciría la consecuente dilatación arterial, mientras que en la enfermedad arterial oclusiva provocaría la formación de la placa arteriosclerótica. Estudios prospectivos deben corroborar esta posible asociación causal y el verdadero valor de la hsPCR como marcador de progresión de la enfermedad.

Bibliografía

1. Xu C, Zarins CK, Glagov S. Aneurysmal and occlusive atherosclerosis of the human abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 33: 91-6.
2. Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, Radosevich JA, Pope RM, Robinson PG, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990; 137: 1199-213.
3. Shtenberg D, Halak M, Shapiro S, Kinarty A, Sobol E, Lahat N, et al. Abdominal aortic aneurysm and aortic occlusive disease: a comparison of risk factors and inflammatory response. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20: 462-5.
4. Newman KM, Jean-Claude J, Li H, Ramey WG, Tilson MD. Cytokines that activate proteolysis are increased in abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1994; 90: 224-7.
5. Treska V, Topolcan O, Pecen L. Cytokines as plasma markers of abdominal aortic aneurysm. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1161-4.
6. Juvonen J, Surcel HM, Satta J, Teppo AM, Bloigu A, Syrjala H, et al. Elevated circulating levels of inflammatory cytokines in patients with abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2843-7.
7. De Haro J, Acín F, Medina FJ, March JR, Utrilla F, López-Quintana A. Plasma concentration of C-reactive protein and severity of peripheral arterial disease. Congreso Internaciona de Angiología y Cirugía Vascular. Madrid, 2004.
8. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphénomène. *Circulation* 1999; 100: 96-102.
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
10. Powell JT, Muller BR, Greenhalgh RM. Acute phase proteins in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1987; 28: 528-30.
11. Bohórquez-Sierra JC, Doia-Artazcoz E, Ocaña E, Craven-Bartle A, Rodríguez-Piñero M, Bohórquez-Sierra C. Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en los aneurismas rotos. *Angiología* 2005; 57: 225-36.
12. Domanovits H, Schillinger M, Mullner M, Holzenbein T, Janata K, Bayegan K, et al. Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2002; 163: 297-302.
13. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal* 1998; 12: 137-44.
14. Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, Jamrozik K. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation* 2004; 110: 862-6.
15. Ridker PM. Role of inflammatory biomarkers in prediction of coronary heart disease. *Lancet* 2001; 358: 946-8.
16. Rothkrantz-Kos S, Schmitz MP, Bekers O, Menheere P, Van Diejen-Visser MP. High-sensitivity C-reactive protein methods examined. *Clin Chem* 2002; 48: 359-62.

RELATION BETWEEN THE SIZE OF ASYMPTOMATIC ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS AND LEVELS OF C-REACTIVE PROTEIN IN PLASMA

Summary. Introduction. *C-reactive protein (CRP) is a known independent risk factor for the development of cardiovascular disease, within the chronic systemic inflammatory etiopathogenic theory. We hypothesise that aneurysmal disease also has a common etiopathogenic origin.* Aim. To determine the possible association between CRP levels in serum and the maximum aneurysmal diameter in patients with asymptomatic abdominal aortic aneurysms (AAA). Patients and methods. CRP levels in plasma were determined by means of a high-sensitivity technique (hsCRP) and sizes of the aneurysms were measured by computerised tomography in 67 patients with asymptomatic AAA who were being clinically monitored in our outpatient department. Results. The median (quartiles) of hsCRP is 4.11 (interval: 2.45-5.98) mg/L. The aortic diameter increases in the four groups of patients that are produced according to the hsCRP quartiles (36 ± 3 mm, 42 ± 4 mm, 54 ± 6 mm and 65 ± 5 mm; $p < 0.03$). This association persists after correcting for risk factors. There is a significant correlation between the hsCRP and aneurysmal size ($r = 0.71$; $p < 0.02$). Conclusions. The statistical association between hsCRP levels and the maximum diameter of the asymptomatic AAA that are classified as degenerative enhances the likelihood of there being etiopathogenic points in common with occlusive atherosclerotic disease, based on a systemic inflammatory response. This seems to suggest that levels of hsCRP in serum could be useful as markers for aneurysmal disease.

[ANGIOLOGÍA 2007; 59: 111-20]

Key words. Aneurysm. Aorta. C-reactive protein. Inflammation.

Comentario por invitación. Aunque su incidencia familiar sugiere un componente de herencia poligénica en la génesis de los aneurismas arteriales, numerosos estudios apoyan su relación directa con la arteriosclerosis, así como un papel claro de la inflamación en ambos fenómenos. Esta hipótesis se ve reforzada por la presencia de infiltrados inflamatorios en la pared arterial, si bien su distinta localización, predominantes en la íntima en la arteriosclerosis y en la adventicia en la pared aneurismática, así como su elevado componente elastolítico, sugieren la activación de mecanismos diferenciales en el origen y crecimiento de los aneurismas arteriales.

Independientemente del estímulo desencadenante (LDL oxidadas, agente infeccioso, autoinmune), la respuesta inflamatoria parece iniciarse tras la activación de los macrófagos tisulares y la liberación, entre otras citocinas, de IL-1, IL-6 y TNF- α). Estas tres citocinas son responsables, en parte, de la síntesis hepática de reactantes –proteína C reactiva (PCR), amiloide sérico A y fibrinógeno– y, localmente, desempeñan un papel fundamental en el reclutamiento de leucocitos desde la luz vascular hacia los tejidos por mediación de diversas moléculas de adhesión.

El valor de la PCR como marcador de aterogénesis se ha analizado ampliamente. Sin embargo, existe menos evidencia sobre su valor pronóstico en la patología aneurismática.

En este estudio, De Haro-Miralles et al demuestran una asociación entre los niveles plasmáticos de PCR y el diámetro aórtico máximo en una serie de 67 pacientes con aneurisma aórtico infrarrenal asintomático. A primera vista, esta observación podría parecer irrelevante y explicable por la mayor extensión de tejido inflamatorio a medida que aumenta el tamaño del aneurisma. Sin embargo, esta relación dosis-respuesta entre el tamaño aneurismático y la PCR aporta evidencia de causalidad entre ambos fenómenos. Desgraciadamente, el diseño transversal del estudio impide establecer una relación temporal entre

ambos parámetros. Esta evidencia permitiría reforzar la hipótesis causa-efecto, a la vez que proporcionaría un valor pronóstico a la prueba, al permitir predecir el riesgo de progresión y, por tanto, de rotura del aneurisma en función de su tamaño y de los niveles plasmáticos de PCR.

En un estudio similar, incluyendo un seguimiento longitudinal (promedio: 48 meses) de una larga serie de pacientes ($n = 545$), Norman et al [1] demostraron también una asociación entre el diámetro aórtico y los niveles plasmáticos de PCR. Sin embargo, no se encontró diferencia entre sus niveles basales y el ritmo de crecimiento del aneurisma, arbitrariamente considerado como lento ($< 3 \text{ mm/año}$; $n = 470$) o rápido ($> 3 \text{ mm/año}$; $n = 75$). Aunque los autores ponen en duda el valor pronóstico de los niveles plasmáticos de PCR y el riesgo de rotura, ciertas limitaciones del estudio, como el reducido número de pacientes con seguimiento prolongado y su relación con una única determinación basal alejada en el tiempo, impiden descartar dicha asociación.

Son necesarios nuevos estudios de cohortes con determinaciones seriadas no sólo del diámetro aórtico, sino también de niveles plasmáticos de PCR y de las principales citocinas proinflamatorias implicadas, para profundizar en la búsqueda de modelos predictivos basados en marcadores biológicos aislados o en combinación con otras variables.

M. Miralles-Hernández
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Universitari del Mar
Barcelona, España

Respuesta de los autores. Como tan acertadamente puntualiza el Dr. Miralles-Hernández, cada vez poseemos más evidencia de que la inflamación desempeña un papel determinante en el origen de la enfermedad aneurismática, la que hasta el momento conocemos como degenerativa.

El estudio pretende aportar un dato –consistente– más a la constelación de información que nos llevará a conocer mejor la causa, el origen y los procesos patogénicos por los que se produce esta alteración.

Es, sin duda, un conocimiento etiológico más preciso lo que nos permitirá un manejo más adecuado de la enfermedad, así como un tratamiento dirigido a la causa del problema y la determinación de unas pautas a adoptar para la prevención de la enfermedad, tanto de forma individual como poblacional.

Resulta evidente la relación existente entre la enfermedad aneurismática y la arteriosclerosis. Cada vez sabemos más acerca del origen inflamatorio de esta última, hasta el punto de que, hoy día, podemos considerarla una enfermedad inflamatoria crónica sistémica arterial. La asociación que hemos encontrado y establecido entre la proteína C reactiva (PCR) y la dilatación aneurismática aórtica ahonda en un mismo origen común, compartido entre ambas enfermedades, en el camino que puede conducirnos a pensar que la enfermedad aneurismática puede ser, también, una enfermedad inflamatoria sistémica crónica. Es obvio que ese origen común se encuentra matizado por procesos fisiopatológicos diferentes, que dan lugar a entes nosológicos distintos.

No obstante, muchos acontecimientos en esos primeros momentos de la enfermedad permanecen aún desconocidos y deben ser motivo de nuestros esfuerzos y trabajos futuros.

Debemos ser cautos en nuestra ambición porque, como ocurre en numerosas ocasiones a lo largo del devenir de la ciencia médica, las prometedoras expectativas que se crean ante nuevos hallazgos no suelen verse satisfechas en su totalidad. Es el caso de los niveles séricos de PCR como marcador biológico e indicador pronóstico de la enfermedad arterioscleró-

tica y aneurismática. Ya en los últimos trabajos publicados por el Dr. Ridker sobre arteriosclerosis, la PCR no alcanza las expectativas de ser considerada marcador temprano de desarrollo de la enfermedad, aunque previamente sí se ha demostrado y establecido como factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis. La determinación sérica basal de la PCR, de forma aislada, no posee un peso estadístico suficiente para poder considerarla un buen elemento predictor y de *screening* en personas sanas que nos permita cribar a aquellas que posteriormente desarrollarán la enfermedad.

En la misma línea creemos, y en esa dirección se encuentran los resultados de Norman et al (como de forma tan aguda puntualiza el Dr. Miralles-Hernández), que la PCR difícilmente va a alcanzar significación como valor pronóstico en cuanto a riesgo de rotura ni velocidad de crecimiento del aneurisma de aorta abdominal. Dicha significación como marcador biológico y predictor requeriría de magnos estudios de amplísimas cohortes, muy posiblemente infructuosos.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio dotan de una nueva evidencia, dan un humilde paso adelante en la tarea de desentrañar la ‘madeja’ etiológica de la enfermedad arterial aneurismática. No obstante, somos conscientes del largo camino que queda por recorrer y de la necesidad de numerosísimas y nuevas aportaciones y trabajos que nos permitan entender un poco más los mecanismos que concurren y que llevan a la aorta a dilatarse e incluso romperse.

J. de Haro-Miralles
Servicio de Angiología y Cirugía Vascular
Hospital Universitario de Getafe
Getafe, Madrid, España