






Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL



“ESTUDI DE PREVALENCIA DE L’ANEURISMA D’AORTA ABDOMINAL EN UNA PROVA PILOT DE CRIBRATGE POBLACIONAL”

Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques
Departament de Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona, 2021

DOCTORAND

Joan Fité Matamoros

DIRECTORS DE LA TESI DOCTORAL

Dr. Sergi Bellmunt Montoya

Dr. Vicenç Artigas Raventós

TUTOR DE LA TESI DOCTORAL

Dr. Vicenç Artigas Raventós

UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

*“No son más silenciosos los espejos
ni más furtiva el alba aventurera;
eres, bajo la luna, esa pantera
que nos es dado divisar de lejos.*

*Por obra indescifrable de un decreto
divino, te buscamos vanamente;
más remoto que el Ganges y el poniente,
tuya es la soledad, tuyo el secreto.*

*Tu lomo condesciende a la morosa
caricia de mi mano. Has admitido,
desde esa eternidad que ya es olvido,
el amor de la mano recelosa.*

*En otro tiempo estás. Eres el dueño
De un ámbito cerrado como un sueño.”*

J. L. Borges – A un gato

Als meus àngels de la guarda sense ales, i en especial al meu company d'insomnis i fatigues.

INFORME DELS DIRECTORS DE TESI DOCTORAL

El Dr. Vicenç Artigas i Raventós, professor emèrit del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), i el Dr. Sergi Bellmunt i Montoya, professor associat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) i cap del Servei d'Angiologia, Cirurgia Vascular i Endovascular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron,

CERTIFIQUEN:

Que el treball de recerca i tesi doctoral amb títol "ESTUDI DE PREVALENÇA DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL EN UN SISTEMA PILOT DE CRIBRATGE POBLACIONAL", del que és autor Joan Fité i Matamoros, ha estat realitzat sota la nostra direcció i tutoria, i que reuneix les condicions tècniques i d'originalitat requerides per la seva lectura i defensa davant del tribunal designat per l'Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, per optar al grau de Doctor en Medicina.

I per a que consti als efectes que convinguin, signem el present certificat a Barcelona, el dia 15 d'abril de 2021.

Dr. Vicenç Artigas Raventós

Dr. Sergi Bellmunt Montoya

1. ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. ÍNDEX DE CONTINGUTS	9
2. AGRAÏMENTS	19
3. FINANÇAMENT I CONFLICTES D'INTERÈS	15
4. RESUM DEL PROJECTE DE TESI.....	23
5. ÍNDEX D'ABREVIATURES I SIGLES O SÍMBOLS	31
6. INTRODUCCIÓ.....	37
6.1. ARTÈRIA AORTA I ANEURISMA: DEFINICIONS, ESTRUCTURA I CONCEPTES	39
6.1.1. Anatomia de l'aorta.....	39
6.1.2. L'aneurisma d'aorta	42
6.2. ETIOPATOGENIA I EPIDEMIOLOGIA DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL.....	45
6.2.1. Etiopatogènia i mecanismes fisiopatològics implicats.....	45
6.2.2. Epidemiologia de l'aneurisma d'aorta abdominal, factors de risc i evolució natural.....	47
6.3. CLÍNICA, DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DELS AAA	52
6.3.1. Presentacions clíniques dels AAA	52
6.3.2. Diagnòstic, proves d'imatge i seguiment dels AAA.....	53
6.4. TRACTAMENT DELS AAA	60
6.4.1. Control de factors de risc i maneig mèdic.....	60
6.4.2. Reparació quirúrgica electiva.....	61
6.4.3. Reparació quirúrgica urgent.....	66
6.5. CRIBRATGE DE L'AAA, ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL	68
6.5.1. Antecedents i inici del cribratge poblacional per AAA	68
6.5.2. Programes internacionals de cribratge de l'AAA en actiu.....	69
6.5.3. Cost-eficiència i seguiment dels programes de cribratge de l'AAA.....	71
7. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS.....	77
7.1. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE DE TESI.....	79

7.2.	HIPÒTESI	80
7.3.	OBJECTIU PRINCIPAL I OBJECTIUS SECUNDARIS	80
8.	RESULTATS I DISCUSSIÓ	81
8.1.	RESULTATS GLOBALS PUBLICATS	83
8.2.	RECERCA DE L'EVIDÈNCIA DISPONIBLE SOBRE CRIBRATGE DE L'AAA I COST-EFICIÈNCIA, I ELABORACIÓ D'UN PROGRAMA POBLACIONAL PILOT ..	83
8.2.1.	Resultats de l'article "Systematic review on abdominal aortic aneurysm screening cost-efficiency and methodological quality assessment"	85
8.2.2.	Resultats de l'article "Feasibility and efficiency study of a population-based abdominal aortic aneurysm screening program in men and women in Spain"	90
8.2.3.	Discussió sobre la diferència de resultats de cost-eficiència entre la literatura disponible i la nostra prova pilot de cribratge d'AAA.....	103
9.	CONCLUSIONS.....	107
10.	ESTUDIS PUBLICATS.....	111
11.	BIBLIOGRAFIA I REFERÈNCIES	133
12.	LLISTAT DE FIGURES I TAULES	151
13.	ANNEXES I MATERIALS COMPLEMENTARIS	155
13.1.	POSTER I TRÍPTIC PER LA CAMPANYA DE DIFUSIÓ DE LA PROVA PILOT DE CRIBRATGE DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL.....	157
13.2.	MAQUETACIÓ DE LA PÀGINA WEB DE CONSULTA PER LA PROVA PILOT DE CRIBRATGE DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL.....	159
13.3.	NOTA DE PREMSA PUBLICADA ALS MITJANS LOCALS A L'INICI DE LA PROVA PILOT	161
13.4.	ESQUEMES I TAULES DE DESGLOSSAMENT DETALLAT DELS ESTUDIS ECONÒMICS INCLOSOS A LA PUBLICACIÓ "SYSTEMATIC REVIEW ON ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM COST-EFFICIENCY AND METHODOLOGICAL QIUALITY ASSESSMENT".....	163
13.5.	ANNEXES 1 I 2 CORRESPONENTS A LA PUBLICACIÓ " <i>SYSTEMATIC REVIEW ON ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM COST-EFFICIENCY AND</i>	

METHODOLOGICAL QIUALITY ASSESSMENT” DISPONIBLES A LA VERSIÓ
DIGITAL..... 171

Annex 1 – Review support information..... 171

Annex 2 - list of included and excluded references grouped according to database 173

2. AGRAÏMENTS

Gràcies als Directors i al Tutor de la Tesi Doctoral, per tot el seu suport i ajut en aquest projecte. Al Dr. Sergi Bellmunt vull agrair-li tot el que m'ha ensenyat i com ha influït en la meva formació tant mèdica com personal, des que era resident. Per introduir-me en el pensament més científic, i per haver-me sumat a aquest projecte tan interessant ja com a adjunt, pel seu suport i pel lideratge en tot el doctorat. Al Dr. Vicenç Artigas vull agrair-li l'interès per aquest treball i les seves recomanacions i correccions per a poder dur-lo a terme.

Gràcies a tots els companys d'Atenció Primària que han format part de l'equip de la prova pilot de cribratge pel seu esforç i dedicació, i particularment a Raquel Gayarre; a Olga Solà per tota la feina logística tan necessària, i a Teresa Puig i tot el Servei d'Epidemiologia Clínica de l'Hospital de Sant Pau pels seus anàlisis, col·laboració i orientació metodològica. Sense tots ells un projecte tan ambiciós hauria estat una quimera. I també vull donar el meu sincer agraïment a Mireia Espallargues i especialment a Emmanuel Giménez de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), per tota la feina feta i per tot el que he après d'un món d'economia de la salut que desconeixia.

Gràcies a tot el Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital de Sant Pau; vaig tenir la sort de poder escollir formar-me amb ells i encara segueixo aprenent dia a dia i gaudint de la medicina al seu costat. M'han ajudat i han estat molt més que companys de feina en els darrers anys. Han confiat en mi i m'han fet créixer. Jose Escudero, Jaume Dilmé, Josep Maria Romero, Begoña Soto i Olga Peypoch: de tots he après i a tots us dec haver arribat fins aquí. I també gràcies als residents que m'han acompanyat en aquests anys, a qui intento aportar el màxim i de qui sempre acabo aprenent coses enriquidores, sou l'espurna de futur que manté viu el Servei. Gràcies a tot el personal d'infermeria, administratiu i auxiliar que m'ha acompanyat en el meu creixement laboral i m'ha ajudat des que començava, i a tots aquells amb qui he compartit aquests anys de formació i exercici de la cirurgia vascular.

En especial gràcies a la meva estimada Gisela per la paciència i pels ànims durant tot aquest projecte, i sobretot per ser la llum que m'ha guiat durant moments molt complicats i amb qui espero recórrer un llarg camí. Sense ella res tindria sentit.

Gràcies als meus pares, àvia i germà perquè sense ells no hauria arribat on he arribat, per tot el que m'han ensenyat i per una infantesa meravellosa, per la seva incondicionalitat i per haver-me donat tot el que podia desitjar. I una particular menció a la meva mare Roser Matamoros,

per regalar-me el seu talent artístic a les il·lustracions presents en aquesta Tesi. Sempre ha tingut un do creatiu i una sensibilitat màgics.

Gràcies als meus amics d'Allella, als meus amics de l'escola, als de la Facultat i als de residència que han format i encara formen part de la meua vida. M'han fet molt afortunat i han sigut sempre un orgull i una energia positiva per mi.

Moltes gràcies al Dr. Carles Miquel; ens vam conèixer essent jo estudiant per una casualitat i em va descobrir i ensenyar moltíssim sobre la cirurgia vascular. Em va guiar i apadrinar en el món de la medicina des que vaig començar-hi. No seria on soc sense el seu referent.

En resum, vull deixar constància escrita de la meua màxima estima per tots ells, i dedicar aquest treball a tothom que m'ha acompanyat des dels inicis de tot plegat i m'ha aportat experiències positives, a qui m'ha regalat moments de felicitat en aquests anys i sobretot a qui ha sigut la meua força per rellotar contra l'adversitat.

3. FINANÇAMENT I CONFLICTES D'INTERÈS

Aquesta Tesi Doctoral ha rebut finançament parcial, com a suport a la organització i logística de la prova pilot de cribratge que s'ha realitzat, per una beca PERIS del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya assignada entre 2016 i 2020 (SLT002/16/00441).

L'autor de la present Tesi, així com els directors de la mateixa, certifiquen que no hi ha hagut cap conflicte d'interès en relació als continguts i projectes desenvolupats en el marc d'aquesta Tesi Doctoral.

4. RESUM DEL PROJECTE DE TESI

RESUM

L'aneurisma d'aorta abdominal (AAA) és una patologia multifactorial amb una prevalença entre el 2% i el 5,4% segons la literatura, amb variabilitat geogràfica i amb major incidència en augmentar l'edat o en concomitància amb factors de risc, així com amb un component genètic. Les guies clíniques indiquen la seva intervenció quan assoleixen una certa mida, però habitualment són asimptomàtics fins al moment de la ruptura. Per tant, es detecten de forma incidental en proves d'imatge o en formes de cribratge.

Es disposa de tractament quirúrgic pel AAA, obert o endovascular. Aquestes intervencions estan àmpliament validades i es practiquen de forma rutinària als hospitals de referència del nostre entorn amb mortalitats baixes de forma electiva, però en cas de ruptura la mortalitat augmenta de forma crítica. El diagnòstic de l'AAA és fàcil i accessible, tant per proves radiològiques com per ecografia doppler, essent aquesta darrera la primera elecció per a cribratge i seguiment dels AAA per les seves característiques. Per tots aquests factors esdevé una patologia adequada pel cribratge poblacional. Hi ha actualment al món alguns països amb programa de cribratge poblacional de l'AAA. A Espanya, i a Catalunya, mai s'ha establert un cribratge poblacional, i sempre s'ha partit del diagnòstic casual de la patologia i del cribratge oportunista. A la literatura queda demostrada l'efectivitat del cribratge poblacional de l'AAA en la reducció de la mortalitat associada, però a Espanya sempre s'ha discutit la seva viabilitat econòmica i logística. La nostra hipòtesi principal de treball és que implantar un programa nacional de cribratge de l'AAA seria viable logística i econòmicament.

En primer lloc, s'ha realitzat una revisió sistemàtica dels anàlisis econòmics disponibles recents sobre cost-efectivitat dels cribratges poblacionals d'AAA, i s'ha aplicat un anàlisi metodològic de qualitat dels treballs a partir de dos qüestionaris d'avaluació d'estudis econòmics. Hem comprovat que es disposa de suficient evidència de qualitat metodològica moderada-alta per afirmar que el cribratge poblacional de l'AAA és cost-efectiu actualment i previsiblement ho seria en el temps. En canvi, no es disposa de dades de prevalença fiable de l'AAA d'Espanya ni d'estudis de cribratge poblacional al nostre entorn immediat.

Posteriorment, hem estructurat la primera prova pilot de cribratge poblacional sistemàtic de l'AAA del país, estudiant una zona sanitària de Barcelona. S'ha dut a terme en col·laboració amb Atenció Primària, amb el programa de cribratge del sistema britànic de salut com a referent. S'ha realitzat per invitació a tots els pacients censats que complien 65 anys durant l'any d'aplicació del programa en aquesta zona, tant homes com dones. S'ha fet un registre

d'antecedents i factors de risc relacionats amb l'AAA, una ecografia doppler abdominal de cribratge per mesurar l'aorta infrarrenal i s'han complimentat uns qüestionaris de percepció de salut i d'estat anímic per valorar l'impacte emocional de la prova de cribratge en els pacients. L'anàlisi descriptiu dels resultats ha mostrat unes prevalències dels diferents factors de risc similars a les descrites a la literatura del nostre entorn, i s'ha demostrat la viabilitat logística d'un cribratge poblacional d'AAA en col·laboració amb Atenció Primària. Per altra banda, la prevalença d'AAA obtinguda ha estat molt inferior a l'esperada en homes i nul·la en dones. S'ha aplicat un model econòmic teòric per predir l'eficiència del cribratge poblacional al nostre entorn en el temps, i el cribratge resultaria cost-efectiu només en homes i a 30 anys vista. Aquests resultats fan poc factible la inversió inicial per establir un programa de cribratge nacional, i ens porten a suggerir proves poblacionals més àmplies per corroborar aquests resultats, i a recomanar el cribratge de subgrups de risc com a opció potencialment cost-efectiva al nostre medi.

RESUMEN

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología multifactorial con una prevalencia entre el 2% y el 5,4% según la literatura, con variabilidad geográfica y con mayor incidencia en edades avanzadas o concomitancia de factores de riesgo, así como con un componente genético. Las guías clínicas indican su intervención cuando alcanzan cierto tamaño, pero son habitualmente asintomáticos hasta el momento de la rotura. Por lo tanto, se detectan de forma incidental en pruebas de imagen o en formas de cribado.

Se dispone de tratamiento quirúrgico para el AAA, abierto o endovascular. Dichas intervenciones están ampliamente validadas y se practican de forma rutinaria en los hospitales de referencia de nuestro entorno con mortalidades bajas de forma electiva, pero en caso de rotura la mortalidad aumenta de forma crítica. El diagnóstico del AAA es fácil y accesible, tanto por pruebas radiológicas como por ecografía Doppler, siendo ésta última la primera elección en cribado y seguimiento de los AAA por sus características. Por todos estos factores se convierte en una patología adecuada para cribado poblacional. Hay actualmente en el mundo algunos países con programa de cribado poblacional del AAA. En España, y en Catalunya, nunca se ha establecido un cribado poblacional, y siempre se ha partido del diagnóstico casual de la patología y del cribado oportunista. En la literatura queda demostrada la efectividad del cribado poblacional del AAA en la reducción de la mortalidad asociada, pero en España siempre se ha discutido su viabilidad económica y logística. Nuestra hipótesis principal de trabajo es que implementar un programa nacional de cribado del AAA sería viable logística y económicamente.

En primer lugar, se ha realizado una revisión sistemática de los análisis económicos recientes disponibles sobre coste-efectividad de los cribados poblacionales de AAA, y se ha aplicado un análisis metodológico de la calidad de los trabajos a través de dos cuestionarios de evaluación de estudios económicos. Se ha encontrado suficiente evidencia disponible de calidad metodológica moderada-alta para poder afirmar que el cribado poblacional del AAA es coste-efectivo actualmente y lo sería en el tiempo. Sin embargo, no se dispone de datos de prevalencia fiables del AAA en España ni de estudios de cribado poblacional al respecto.

Posteriormente, se ha estructurado la primera prueba piloto de cribado poblacional sistemático de AAA del país, estudiando una zona sanitaria de Barcelona. Se ha llevado a cabo en colaboración con Atención Primaria, con el programa de cribado del sistema británico de salud como referente. Se ha realizado por invitación de todos los pacientes censados que cumplían

65 años durante el año de aplicación del programa en esa zona, tanto hombres como mujeres. Se ha realizado un registro de antecedentes y factores de riesgo relacionados con el AAA, una ecografía Doppler abdominal de cribaje para medir la aorta infrarrenal, y se han cumplimentado unos cuestionarios de percepción de salud y estado anímico para valorar el impacto emocional de la prueba de cribado en los pacientes. El análisis descriptivo de los resultados ha mostrado prevalencias de los factores de riesgo similares a las descritas en la literatura de nuestro entorno, y se ha demostrado la viabilidad logística de un cribado poblacional del AAA en colaboración con Atención Primaria. Sin embargo, la prevalencia de AAA obtenida ha sido muy inferior a la esperada en hombres, y nula en mujeres. Se ha aplicado un modelo económico teórico para predecir la eficiencia del cribado poblacional en nuestro entorno en el tiempo, y el cribado sólo resultaría coste-efectivo en varones y a 30 años vista. Estos resultados hacen poco factible la inversión inicial para comenzar un programa de cribado nacional, y nos llevan a sugerir pruebas poblacionales más amplias para corroborar estos resultados y a recomendar el cribado de subgrupos de riesgo como opción potencialmente coste-efectiva en nuestro medio.

SUMMARY

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a multifactorial disease with a prevalence between 2% and 5,4% according to literature, with geographical variability and an increasing incidence with age, external risk factors and genetical factors involved. Clinical guidelines indicate intervention at a certain diameter, but AAA are usually asymptomatic until rupture happens, so diagnosis is commonly incidental in image tests or screening programmes.

There is surgical AAA repair available, open or endovascular. These interventions are widely validated and are routinely performed in reference hospitals in our area with low mortality rates in elective cases, but in ruptured cases mortality rises dramatically. AAA diagnosis is easy and feasible by radiological tests and duplex ultrasound, being duplex ultrasound first-choice technique for screening and follow-up of AAA because of its features. All these factors make AAA a suitable disease for population screening. There are currently some countries around the world with a population AAA screening programme. In Spain and Catalonia there has never been a population screening programme, with AAA diagnoses coming from incidental findings and opportunistic screenings. Population screening effectiveness in reducing AAA-related mortality is widely proved in literature but in Spain there is a debate on screening economic and logistic feasibility. Our main working hypothesis is that establishing a national AAA screening programme would be economically and logistically feasible.

First of all, a systematic review on recent economic analysis on cost-effectiveness of AAA population screening available was performed, and a methodological quality analysis of studies was applied through two questionnaires used to assess economic studies. We found there is enough moderate-to-good quality evidence to state that AAA population screening is cost-effective both currently and over time, but there are neither reliable AAA prevalence data nor population screening pilot programmes available from Spain.

Secondly, we performed the first systematic population AAA screening programme in our country, focused on a public health area in Barcelona. It was performed in collaboration with Primary Care, with the British national health system screening programme as a reference model. All 65-years-old inhabitants in this area were invited for screening, both men and women. AAA risk factors and medical history were registered, a duplex ultrasound to measure infrarenal aorta was performed and two physical and mental health perception questionnaires were given to evaluate the screening test's emotional impact in patients. A descriptive analysis retrieved similar risk factors prevalence than those raised by current literature, and results

showed an AAA population screening in collaboration with Primary Care is logistically feasible. Nevertheless, AAA prevalence found was lower than expected in men and null in women. We used an economical theoretical model to predict efficiency of AAA population screening in our area over time, and screening turned cost-effective only in men at a 30-years' time horizon. These results make initial budget investment for a national screening programme unlikely to happen, so we suggest similar pilot programmes on greater populations to confirm these findings and we recommend risk subgroup screening as a potentially cost-effective option in our area.

5. ÍNDEX D'ABREVIATURES I SIGLES O SÍMBOLS

AAA – Aneurisma d'aorta abdominal

sAAA – Aneurisma d'aorta abdominal simptomàtic

rAAA – Aneurisma d'aorta abdominal amb ruptura

ADN – Àcid desoxirribonucleic

AIS – Àrea Integral de Salut

AngioTC – Tomografia computeritzada amb contrast intravascular

AP – Atenció Primària (medicina familiar i comunitària)

AQuAS – Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

ARN – Àcid ribonucleic

AVAQ – Anys de Vida Ajustats per Qualitat

AVG – Anys de Vida Guanyats

CAP – Centre d'Atenció Primària

Catsalut – Departament de Salut del govern de la Generalitat de Catalunya

CCI – Coeficient de Correlació Intraclasse

C-E – Cost-efectivitat

C-U – Cost-utilitat

cm - Centímetres

DLP - Dislipèmia

DMax – Diàmetre màxim del AAA

DM – Diabetis Mellitus

ED – Ecografia doppler

ESVS – Societat Europea de Cirurgia Vascular (de l'anglès *European Society of Vascular Surgery*)

EUA – Estats Units d’Amèrica

EVAR – Reparació endovascular de l’aorta (de l’anglès *EndoVascular Aortic Repair*)

HT – Horitzó temporal

HTA – Hipertensió Arterial

ICER – Ratios Incrementals de Cost-Efectivitat (de l’anglès *Incremental Cost-Effectiveness Ratios*)

ICUR – Ratios Incrementals de Cost-Utilitat (de l’anglès *Incremental Cost-Utility Ratios*)

IMC – Índex de massa corporal

mm – Mil·límetres

MMP – Metal·loproteases de la matriu (de l’anglès *Matrix MetalloProteases*)

MPOC – Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

NAAASP – Programa de cribratge del AAA del sistema públic de salut britànic (de l’anglès *National AAA Screening Programme*)

NNS – De l’anglès (*Number needed to screen*)

OR – Odds Ratio

PA – Pressió Arterial

PET-CT – De l’anglès (*Positron-Emission Tomography – Computerized Tomography*)

PRISMA – De l’anglès (*Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

QALY – De l’anglès, *quality-adjusted life years*. Equivalent als AVAQ, més estès a la literatura

RR – Risc relatiu

SAD – De l’anglès *Subaneurysmal Aortic Dilation*

SCACVE – Societat Catalana d’Angiologia i Cirurgia Vascular i Endovascular

SEACV – Societat Espanyola d’Angiologia i Cirurgia Vascular

SVS - Societat de Cirurgia Vascular Nord-americana (de l’anglès *Society for Vascular Surgery*)

TC – Tomografia Computeritzada (sense contrast endovenós)

USPTF – De l'anglès *United States Preventive Services Task Force*

VEGF – Factor de creixement endotelial vascular (de l'anglès *Vascular Endotelial Growth Factor*)

6. INTRODUCCIÓ

6.1. ARTÈRIA AORTA I ANEURISMA: DEFINICIONS, ESTRUCTURA I CONCEPTES

6.1.1. Anatomia de l'aorta

L'artèria aorta és l'artèria principal del cos humà i origen de pràcticament tot l'arbre arterial. Comença a nivell de la vàlvula aòrtica a la sortida del ventricle esquerre del miocardi i progressa en sentit descendent del cos amb una forma que permet diferenciar-la en tres porcions. L'adjacent a la vàlvula aòrtica, una porció curta i recta en sentit cranial, s'anomena aorta ascendent. La porció en forma de crossa postero-esquerre on canvia de sentit s'anomena arc aòrtic, i ja distalment sempre en sentit caudal s'anomena aorta toràcica descendent i inferiorment al diafragma aorta abdominal, acabant en la bifurcació ilíaca on s'originen les dues artèries ilíiques comunes. Del seu trajecte neixen tots els troncs arterials principals que es podrien resumir en troncs supraaòrtics (responsables de la irrigació cefàlica i de membres superiors), artèries viscerals (responsables de la irrigació de les vísceres abdominals) i en acabar les dues artèries ilíiques comunes que principalment irriguen els membres inferiors (veure Figura 1). A més, l'artèria aorta en tot el seu trajecte dona moltes altres artèries menors a diferents nivells, com les artèries intercostals, les dorsolumbars, les frèniques, l'artèria sacra mitja o l'artèria d'Adamkiewicz. Tot i la seva petita mida en comparació amb els troncs arterials principals, i la seva variabilitat anatòmica o multiplicitat, són vasos essencials en la irrigació de la medul·la espinal i la cua de cavall així com del diafragma i la musculatura de la paret toràcica. Només les artèries pulmonars, com a excepció, tenen un origen no aòrtic que és el ventricle dret del miocardi, i funcional i estructuralment són diferents de la resta d'artèries que hem esmentat¹⁻⁴.

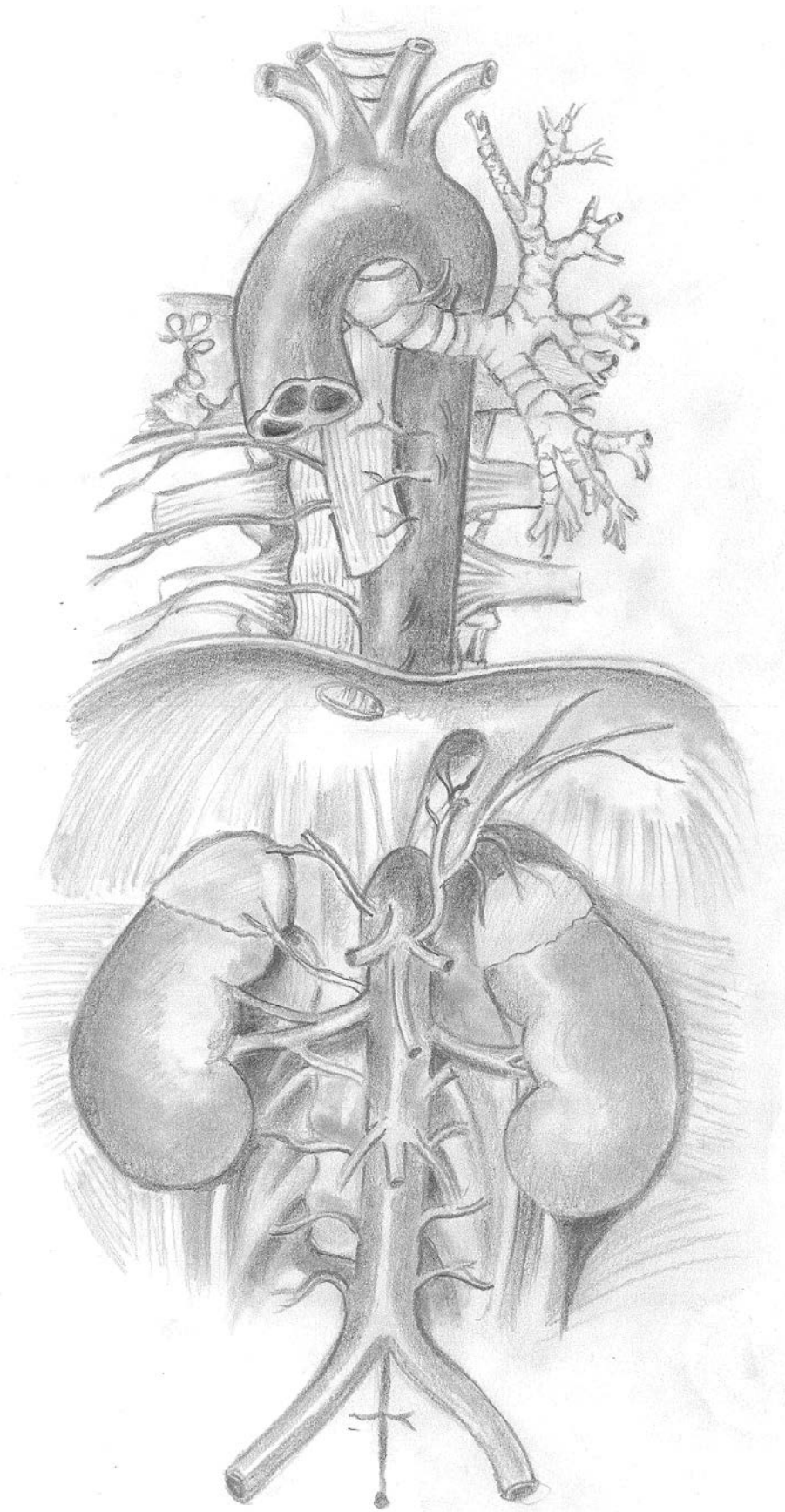


Figura 1 – Imatge anatòmica de l'aorta

A nivell histològic, l'aorta presenta l'estructura de tres capes habitual de les artèries somàtiques, molt diferents entre elles a nivell tissular, consistent en una capa íntima, una capa mitja i una capa adventícia (essent aquesta la més externa del vas). La capa íntima és la que té contacte directe amb el torrent sanguini a través d'una capa de cèl·lules endotelials fixades per una làmina basal i un teixit connectiu de tipus lax. Té un paper actiu en fenòmens de quimiotactisme per cèl·lules circulants, resposta immunològica, fenòmens de biosenyaltzació i resposta a factors físics externs. La capa mitja és la capa principal en gruix, i està formada bàsicament per cèl·lules musculars llises en diferents capes adjacents sobre una matriu de teixit connectiu dens ric en col·lagen i elastina, la regulació i producció de la qual es deu a les pròpies cèl·lules musculars^{1,5-8}. Aquest component d'elastina, que atorga la distensibilitat i compliància de l'aorta davant els polsos de pressió sanguínia generats per la sístole cardíaca, és més abundant de forma fisiològica a l'aorta més proximal al cor i va minvant en sentit distal. Aquest factor té importants implicacions biofísiques i és determinant en la diferència de tipus de patologies i prevalença de les mateixes entre l'aorta toràcica i l'abdominal⁹⁻¹². Finalment la capa adventícia, la més externa del vas, és una capa paucicèl·lular de teixit connectiu fibrós poc elàstic (predomini de col·làgens) i és la via d'accés dels *vasa vasorum* que nodreixen la paret aòrtica^{7,9,13}.

Si bé hi ha diferents patologies que poden afectar als diferents segments de l'aorta, ens centrarem en la seva porció abdominal com a objecte del nostre treball i perquè és la que acumula major prevalença de patologies de forma molt clara. Anatòmicament, l'aorta abdominal és una estructura recta i descendent, continuació de l'aorta toràcica descendent ja distalment al hiat diafragmàtic, aproximadament a línia mitja, retroperitoneal i ubicada just davant els cossos vertebrals. Mentre recorre la cavitat abdominal es va posicionant lleugerament anterolateral respecte a la columna vertebral i pràcticament paral·lela a la vena cava inferior. Com a branques de l'aorta abdominal tenim les branques menors (artèries frèniques inferiors, les artèries lumbar de L1-L4 que sempre són parelles, i l'artèria sacra mitja), i com a branques majors tenim el tronc celíac, l'artèria mesentèrica superior i l'artèria mesentèrica inferior (que neixen de la paret anterior de l'aorta) i les dues artèries renals (que neixen de les parets laterals, i a vegades poden presentar duplicitat o artèries polars renals accessòries)^{5,9,14}.

6.1.2. L'aneurisma d'aorta

Es pot produir una dilatació de l'aorta en qualsevol de les seves porcions com a part d'un procés patològic evolutiu i multifactorial, però amb diferent freqüència segons el tram que es pugui afectar. El més prevalent és la dilatació progressiva de l'aorta abdominal infrarrenal, que acaba conduint al que coneixem com aneurisma d'aorta abdominal (AAA)^{5,14-17}.

El concepte "aneurisma" deriva del terme grec "ανεύρυσμα – aneuyno" que estrictament significa "eixamplament". A nivell històric, la primera referència a aquesta patologia la trobem al papir de Ebers (2000 aC) on es descriu aparentment aquesta patologia quan és secundària a un traumatisme i es plantegen uns rudimentaris enfocaments terapèutics. Hipòcrates de Cos (460-370 aC) defineix per primera vegada les dilatacions de vasos amb el terme aneurisma però sense distingir entre artèries i venes. Diferents deixebles seus amplien el concepte amb la diferenciació artèria-vena en funció del batec palpable de les primeres i la seva consistència al tacte. És finalment el segle II dC en què Galè (131-200 aC) defineix els aneurismes com a massa arterial palpable bategant, i a més ja introdueix la diferència entre els aneurismes veraders i els pseudo-aneurismes o sagnats continguts secundaris a traumatismes. El tractament dels aneurismes (en aquest cas els perifèrics) no es va intentar fins al segle II dC en què diferents metges grecs ja descriuen la lligadura proximal o proximal i distal per excloure els aneurismes. S'atribueix a Antoine Saporta, metge francès, la primera descripció detallada d'un AAA el 1554; des de llavors es disposa de diferent literatura descriptiva dels mateixos amb diferents i canviants teories etiològiques així com diferents intents de tractament amb nefastos resultats (des de l'ús de cel·lofana per a embolicar l'aneurisma fins a aneurismorràfies amb implant de segells metàl·lics dins el coll aneurismàtic)¹. No és fins a mitjans del segle XX que es comencen a aconseguir les primeres reparacions aòrtiques quirúrgiques amb èxit, des de reseccions i reanastomosis fins a interposició de *bypassos* a l'aorta a càrrec de cèlebres cirurgians com Crawford, De Bakey o Denton Cooley. I el 1986 ja es fa el primer implant endovascular de l'aorta toràcica, arribant poc després (1990) la primera reparació endovascular d'un aneurisma aortoiliac a càrrec de Parodi a Buenos Aires, establint les bases de les vigents tècniques endovasculares pels AAA i aneurismes aòrtics en general^{2,18}.

A nivell mèdic, es defineix aneurisma com qualsevol dilatació d'un vas (artèria o vena) en més del 50% del seu diàmetre normal de forma irreversible¹⁹. Centrant-nos en l'aorta abdominal, definim AAA com una dilatació patològica d'aquest segment aòrtic major o igual a 3cm, com queda definit en les guies de maneig de l'AAA de la ESVS (*European Society of Vascular*

Surgery). El més freqüent és, amb diferència, la dilatació de l'aorta abdominal infrarrenal (produïda a almenys 1cm de distància distal a l'origen de les artèries renals, veure Figura 2)¹⁵. D'acord a la literatura, es considera normal un diàmetre de l'aorta abdominal infrarrenal entre 12 i 19mm en dones adultes i entre 14 i 20mm en homes adults^{5-7,20-24}. A nivell de l'aorta abdominal suprarrenal és habitual que els diàmetres siguin 1-3mm majors de mitjana. Per les dilatacions inferiors a 3cm però superiors als 2cm considerats normals s'utilitza el terme "ectàsia", si bé en literatura anglosaxona guanya pes el concepte de "dilatacions aòrtiques subaneurismàtiques" o SAD "de l'anglès *subaneurysmal aortic dilations*" per definir aquelles aortes entre 25 i 29mm de diàmetre. Aquest concepte, com veurem més endavant, és important per les controvèrsies que genera el seu maneig en quant al seguiment a llarg termini i la seva progressió o no a aneurisma^{22,25-30}.

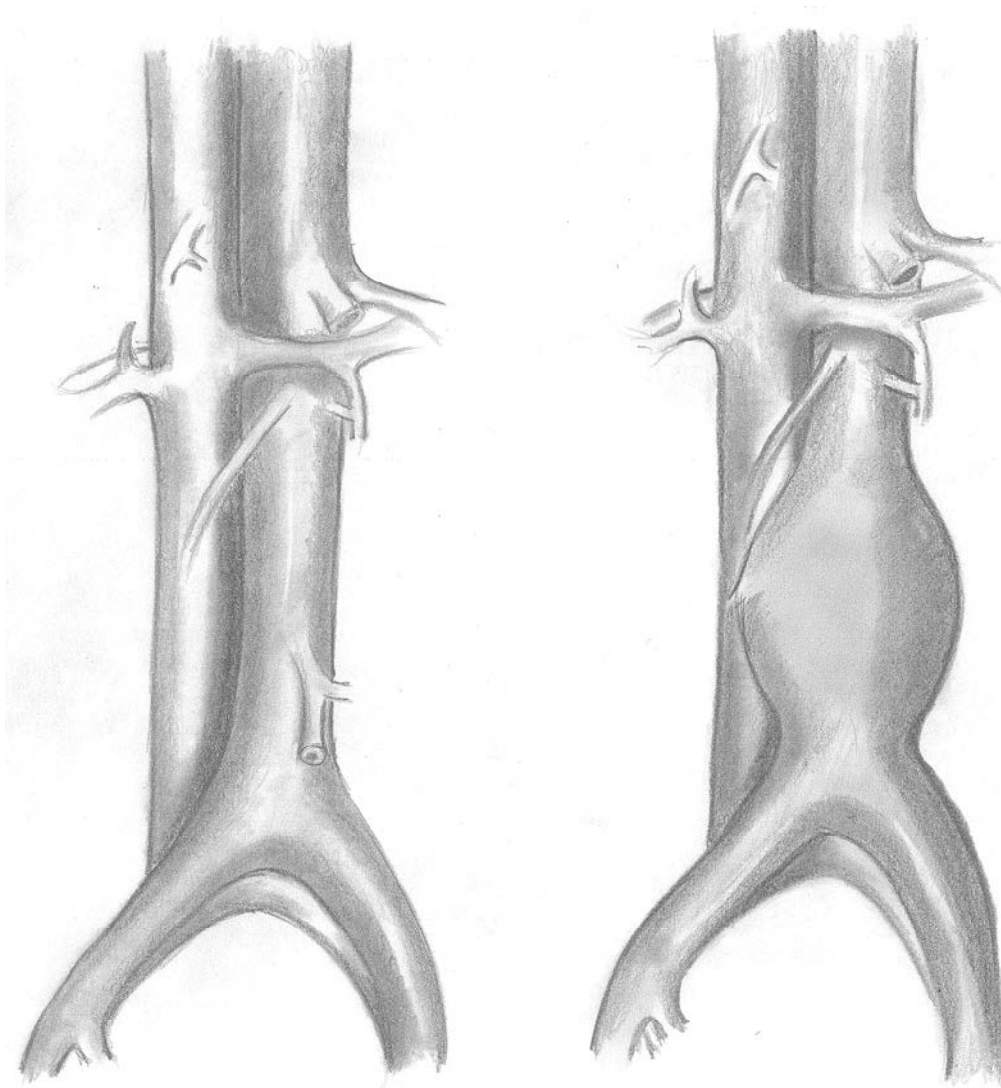


Figura 2 – Esquema d'aorta sana i aneurisma d'aorta abdominal

Es planteja a la literatura que la major prevalença de patologia aneurismàtica a l'aorta abdominal infrarrenal respecte als altres segments aòrtics es deu a factors histològics i a factors biofísics diferencials. A nivell histològic, l'aorta distal presenta menys densitat de fibres d'elastina que els segments proximals i a més no es resintetitza, de manera que és una aorta més rígida i aquesta rigidesa augmenta amb l'edat a mesura que les fibres elàstiques van degenerant de forma natural sense reemplaçament^{9,11,12,31}. A més, per la pèrdua gradual de diàmetre de l'aorta en sentit distal la part infrarrenal és sotmesa a major pressió sistòlica del pols assumint que la sang es pot aproximar a un fluid de comportament newtonià pel seu moviment laminar a alta velocitat³¹⁻³⁴. Tots dos factors explicarien un deteriorament gradual en els anys de vida de l'individu més marcat a l'aorta infrarrenal, i l'augment de prevalença dels AAA amb l'edat avançada^{7,16,23,35}.

Hi ha diferents criteris per classificar els AAA.

- A nivell anatòmic:

- Suprarrenal (si comença proximalment a les artèries renals).
- Pararrenal (si comença englobant l'òstium de les artèries renals).
- Juxtarrenal (si comença just distalment adjacent a les artèries renals).
- Infrarrenal (el més prevalent, començant almenys 1cm distal a les artèries renals).

Aquesta classificació exclou els aneurismes que afectin el segment visceral complet de l'aorta fins a tronc celiac o més proximalment, els quals s'anomenen aneurismes toracoabdominals i tenen una classificació pròpia (classificació de Crawford ampliada). Aquesta classificació anatòmica és imprescindible sobretot per les seves implicacions en la reparació quirúrgica^{1,2,7,9,36}.

- A nivell morfològic:

- Fusiformes (els més comuns, normalment per aterosclerosi, conformant una dilatació de tot el perímetre del segment arterial amb escassa asimetria).
- Saculars (dilatacions totalment asimètriques d'un sol segment del contorn de paret del AAA, es consideren de risc de ruptura precoç i solen ser per causes no ateroscleroses)^{2,37}.

- A nivell etiològic:

- Congènits.
- Degeneratius (els més comuns, entre ells els aterosclerosos).

- Micòtics.
 - Inflamatoris.
 - Post-traumàtics.
 - Secundaris a connectivopatia.
 - Secundaris a dissecció aòrtica tipus A o B^{5-7,18}.
- A nivell histològic:
- Aneurismes veritables (la dilatació afecta a les 3 capes de la paret aòrtica).
 - Falsos aneurismes / pseudoaneurismes (essent aquests en realitat una ruptura de la paret aòrtica continguda només per la capa adventícia i/o per teixits adjacents. Tenen molt més alt risc de ruptura i es solen deure a traumatismes, si bé poden ser també defectes anastomòtics, inflamatoris o infecciosos)³⁸.
- Dins els aneurismes veritables, caldria destacar un subgrup histològicament particular que són els aneurismes inflamatoris. Aquests, de causa incerta, presenten un engruiximent difòs de la paret aòrtica i una fibrosi progressiva que afecta als teixits circumdants. Poden presentar relació amb certs processos autoimmunes i formen sovint part de la patologia anomenada fibrosi retroperitoneal. El seu seguiment, maneig farmacològic i indicació d'intervenció són significativament diferents^{7,39}.

6.2. ETIOPATOGÈNIA I EPIDEMIOLOGIA DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

6.2.1. Etiopatogènia i mecanismes fisiopatològics implicats

Hi ha moltes incerteses i vies de recerca obertes sobre l'etiopatogènia dels AAA a nivell bioquímic i cel·lular. Sembla clar que l'aterosclerosi com a procés sobre la paret arterial té un rol essencial en la gènesi dels AAA aterosclerosos, els més comuns, si bé sembla clar que no és l'únic factor causant o precipitant d'aquesta patologia complexa, ni explica els AAA no aterosclerosos.

La malaltia aneurismàtica es pot considerar com una patologia essencialment inflamatòria, i si bé compartiria vies comunes amb qualsevol forma d'aterosclerosi, hi ha particularitats histològiques i cel·lulars que diferencien l'aneurisma d'altres patologies arterials com per exemple l'arteriopatia obliterant o la dissecció arterial^{3,5,7,26,40-42}. Hi ha literatura que suggereix

que els macròfags i els limfòcits T col·laboradors, en context d'un estat d'inflamació crònica de la paret aòrtica, tenen un paper primordial afectant en el cas dels aneurismes sobretot les capes mitja i adventícia. A més, en aquest context inflamatori la hiperactivació cel·lular infiltrant la paret aòrtica condueix a un augment de l'activitat proteolítica de la matriu extracel·lular que acaba degradant les fibres d'elastina, perdent elasticitat de la paret arterial, i amb una infiltració angiogènica de l'adventícia aòrtica que tindria un paper crucial en la seva dilatació i ruptura. S'objectiva a més una activitat apoptòtica augmentada afectant les cèl·lules musculars llises de la capa mitja^{5,39,40,43-48}.

En quant a la degradació de l'elastina de la matriu extracel·lular, s'ha vist que són la metal·loproteases MMP-2 i la MMP-9, secretades per cèl·lules mesenquimals i per cèl·lules inflamatòries activades, les més relacionades en la gènesi dels aneurismes^{5,10,11,40,44,49-52}. En quant a la neoangiogènesi que apareix a la paret aòrtica, sembla que és secundària tant a la hipòxia tissular com a la inflamació que apareixen a la paret dels aneurismes. La pròpia hiperactivitat de les MMP produeix una gradual gènesi de microvasculatura travessant la paret aòrtica aneurismàtica que és de 10 a 15 vegades superior a l'habitual a l'aorta sana, i més concentrada en els focus de ruptura segons s'ha vist en estudis histològics^{12,44,52-56}. Els dos processos es correlacionen i retroalimenten, de manera que l'activitat cel·lular inflamatòria facilita la gènesi de nous microvasos, i aquests faciliten al seu torn l'arribada de més cèl·lules i mediadors inflamatoris al teixit mural aòrtic^{44,53,56}.

Hi ha dades contradictòries sobre l'aparició del trombus intraaòrtic, freqüent als AAA, i la seva relació amb la ruptura i la paret aòrtica. Hi ha estudis que postulen que el trombus intramural redueix la pressió sanguínia que es transmet a la paret arterial per la seva estructura porosa actuant com un amortidor⁵⁷⁻⁶⁰, i d'altres contràriament suggereixen que augmenta el risc de ruptura mural en funció del seu creixement per la concentració creixent de cèl·lules plasmàtiques que hi apareixen a mesura que l'AAA progressa^{12,45,61}.

També s'han vist alteracions en la forma d'expressió de diferents citocines que semblen influir en l'aparició dels AAA, com el VEGF (*vascular endothelial growth factor*) tant 1 com 2, la interleuquina 8, i diferents prostanoids com la prostaglandina E2, totes elles sobreexpressades^{3,30,44,52,62}. In vitro i en base a models de ratolins, la hiperpoblació de limfòcits Th2 (*helper*) i Treg (*regulator*) sembla reduir la progressió dels AAA justament a través de citocines antiinflamatòries com la interleuquina 10^{40,63}.

A nivell genètic, s'ha vist que els nivells de transcripció a ARN missatger de molts gens implicats en respostes immunes, inflamatòries sistèmiques, de remodelació de teixits i de protecció cel·lular estan alterats en els AAA^{64,65}. Es sap relativament poc sobre el component genètic del AAA, essent una malaltia que no segueix una herència mendeliana simple^{5,6,41}. Com a patologia complexa que es considera, diferents gens predisponents, en interacció amb factors de risc ambientals, determinarien l'aparició de la malaltia i/o la seva evolució variable. Tot sembla indicar que l'AAA és una manifestació local d'un trastorn inflamatori/immune vascular global del que encara falta molt per investigar^{3,5,53,63}. La inflamació crònica de paret és el factor de progressió i ruptura clau en l'aneurisma almenys en les formes més prevalents, i a nivell histoquímic guarda certes semblances amb altres processos de tipus autoimmune^{40,66}. Hi ha diferents investigacions en aquest sentit que mostren desregulació de certes citocines, com CCL20 i el seu lligand⁶⁷, alterada també en altres malalties de tipus autoimmune, i es postula la teoria que una infecció vírica o bacteriana podria ser el factor ambiental que desencadena la desregulació dels mecanismes immunològics i activa l'estat inflamatori que acaba desencadenant en l'AAA^{40,52}. Això obre la porta a que, en el futur, tractaments de tipus immunomodulador i de control de la inflamació puguin frenar la progressió dels AAA o fins i tot revertir-la, i així evitar arribar a intervenció quirúrgica⁵².

6.2.2. Epidemiologia de l'aneurisma d'aorta abdominal, factors de risc i evolució natural

L'aneurisma d'aorta abdominal és una patologia que sempre ha estat infradiagnosticada i la seva prevalença estimada ha anat canviant en el temps, essent influïda per molts factors⁶⁸. Durant la segona meitat del segle XX, hi ha molt ben documentat un augment molt significatiu tant en incidència com en mortalitat, a nivell mundial. S'ha suposat que aquest augment es va deure a la concomitància de diferents factors: exponencial envelliment de la població amb l'augment d'esperança de vida, major detecció per l'aparició progressiva de proves radiològiques, i també un possible augment dels AAA per increment poblacional de factors de risc (tabaquisme en auge, factors dietètics, obesitat...). S'ha d'assumir però que en la primera meitat del segle XX i abans, la manca de recursos radiològics feia que aquesta patologia fos absolutament infradiagnosticada i que moltes morts per la mateixa poguessin ser atribuïdes a altres patologies més conegudes com ara altres esdeveniments cardiovasculars^{8,68-73}.

Aquesta tendència ascendent va presentar una radical inversió a partir de la dècada dels 80. Amb l'aparició i generalització de l'eco doppler com a eina que permet un diagnòstic d'AAA no invasiu i ràpid amb fiabilitats del 95-97%, el diagnòstic precoç dels AAA en diferents formes de cribratge a tot el món (poblacionals, per conveniència, per subgrups de risc) va multiplicar-se, així com l'augment de proves radiològiques d'imatge ha augmentat exponencialment els diagnòstics incidentals del mateix^{70,74-76}. Des de llavors, i com s'analitzarà en seccions més endavant, van començar a proliferar els estudis de cribratge i els primers programes de cribratge nacional de l'AAA. Gràcies a ells disposem d'estimacions de prevalença de l'AAA. Tots ells han demostrat una gradual reducció de la mortalitat per AAA i dels aneurismes trencats que arriben per intervenció urgent als hospitals, mostrant unes prevalences poblacionals d'AAA entre el 1,1% i el 5,2% segons la font i població cribrada^{2,18,69,77-82}. La prevalença en metaanàlisis recents és del 4,8% en població general, desglossant-se en 6% en homes de 65-74 anys i 1,6% en dones de la mateixa edat, i amb importants diferències geogràfiques i si es miren estrats d'edat diferents. Si bé a Amèrica i a Europa les prevalences són similars (2,2%-2,5%) a nivell d'Oceania es descriuen prevalences del 6-7%, contrastant amb molt baixes prevalences a Àsia (0,5%). Per rangs d'edat, la màxima prevalença es troba a la franja de 65 a 74 anys, estimada en un 2,8%^{74,83-88}.

Curiosament, la literatura més recent i els seguiments dels programes de cribratge poblacional més llargs indiquen en la darrera dècada una certa tendència a la reducció en la prevalença d'AAA, situació que ha conduït a diferents teories al respecte incidint sobretot en un millor control a nivell poblacional de certs factors de risc i patologies associades (sobretot menor consum de tabac), o en canvis nutricionals. En països en vies de desenvolupament, normalment amb índexs de cobertura i control sanitari inferiors, no s'ha produït un marcat descens del tabaquisme ni hi ha un control sanitari de factors de risc poblacional tan exhaustiu. Això coincideix amb l'absència de dades d'aquests països que suggereixin el descens de prevalença d'AAA. Cal tenir en compte que, per les pròpies característiques socials i sanitàries d'aquests països, les estimacions de prevalença d'AAA que se'n tenen són limitades i obtingudes de treballs amb molts biaixos i d'abast molt local^{68,69,71,72,76,84,88,89}. A nivell d'Espanya, només es disposa d'estudis amb mostres poblacionals reduïdes i cap d'ells provinent d'un cribratge poblacional sistemàtic, amb unes prevalences que es xifren entre 3,3% i 4,7% en homes majors de 65 anys^{80,90-93}.

L'AAA és una patologia normalment asimptomàtica i de progressió lenta i molt variable, i és per això que només disposem d'estimacions de la seva prevalença amb resultats molt

heterogenis⁷⁰. Si bé com veurem més endavant té tractament electiu reparador amb bons resultats, la ruptura d'un AAA comporta encara avui en dia una mortalitat i morbiditat extremadament elevades, arribant a justificar el 1-2% de les defuncions en homes majors de 65 anys als Estats Units, Europa i Austràlia^{29,94-97}. És per això que és essencial conèixer els factors de risc i les possibilitats diagnòstiques de cara a un maneig preventiu i un diagnòstic precoç^{98,99}. Entre els factors de risc causants o modificants (de progressió o ruptura) de l'AAA com a malaltia multifactorial, destaquen el diàmetre de l'aneurisma, el gènere, l'edat, el tabaquisme, la hipertensió arterial (HTA), l'obesitat, la diabetis mellitus (DM), altres formes d'arterioesclerosi, la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i els factors genètics. També hi ha altres factors de risc descrits menys estudiats i amb menys pes com a tals, com ara l'antecedent de transplantaments d'òrgans, l'ús de beta-bloquejants a llarg termini, la poliquistosi renal autosòmica dominant o els aneurismes d'altres localitzacions no aortoiliacs^{24,100-102}.

- **Diàmetre:** És el principal factor de risc pel creixement i ruptura dels AAA. La taxa de creixement dels AAA entre 30 i 55mm és de 0,2-0,3 cm/any de mitjana (amb gran variabilitat interindividual). Superat aquest diàmetre, el ritme de creixement s'accelera i el risc de ruptura augmenta exponencialment^{4,14,19,103} (veure Taula 1). Les guies de pràctica clínica estableixen les indicacions de tractament en base a aquests riscos per diàmetre o velocitat de creixement, indicant-se intervenció en aneurismes majors de 55mm en homes (50-52mm en dones), o en creixements de 0,5cm/6mesos o 1cm/12mesos)^{15,104}. Actualment, cada cop es discuteix més el diàmetre en valor absolut com a criteri predictor del risc de ruptura, amb diferents grups estudiant altres paràmetres biofísics com l'estrès de paret i la morfologia volumètrica dels AAA a través d'un anàlisi d'elements finits com a predictors potencialment més fiables que el risc de ruptura segons el diàmetre¹⁰⁵⁻¹⁰⁹.

DIÀMETRE MÀXIM AAA (mm)	RISC DE RUPTURA ANUAL (%)
<40	0
40-50	0,5-5
50-60	3-15
60-70	10-20
70-80	20-40
>80	30-50

Taula 1 – Risc estratificat anual de ruptura segons diàmetre de AAA¹⁵

- Gènere: L'AAA és una patologia essencialment masculina, amb prevalences 3-4 vegades superiors en homes que en dones majors de 65 anys. Es suposa que aquesta diferència es deu a patrons hormonals que a la dona en edat fèrtil actuen com a protectors vasculars en molts territoris arterials, junt amb factors de susceptibilitat genètica lligats al sexe^{101,110}. En ratolins s'ha provocat la inducció d'AAA en subjectes mascle i femella, i s'ha vist que a igualtat d'estímuls bioquímics el creixement i ruptura en el subjecte femella són clarament més lents¹². A més, es sap que els estrògens tenen un efecte immunomodulador, reduint la producció de metal·loproteases de matriu pels macròfags. Tot i la menor prevalença, els AAA tenen pitjor pronòstic en el sexe femení, amb un risc de ruptura 4 cops major al dels homes i majors mortalitats a curt termini en qualsevol tipus d'intervenció aòrtica, electiva o per ruptura^{8,111-113}.
- Edat: Hi ha un clar augment d'incidència d'AAA amb l'edat, però aquesta relació no és tan clara respecte a les taxes de creixement i ruptura dels mateixos^{20,94,114}.
- Tabaquisme: Es considera el principal factor de risc modificable causant de l'AAA. Amb unes Odds Ratio (OR) entre 2,3 i 13,72 en funció de la font consultada, també s'ha vist una correlació lineal positiva entre el nombre d'anys fumant i el nombre de cigarretes al dia amb la prevalença d'AAA. A més, és un important factor de risc de progressió dels AAA^{66,76,114,115}. En models animals in vitro s'ha vist que l'augment de benzopirens circulants (productes de la combustió del tabac) augmenta l'expressió de certes metal·loproteases i cascades químiques de la inflamació que es relacionen amb els processos que desemboquen en l'aparició d'AAA i la seva expansió^{5,12}.
- Hipertensió arterial (HTA): L'associació entre HTA i AAA com a factor causant és més dèbil, amb una OR de 1,25 a 1,54 segons l'estudi consultat. El que sí és evident, com es veu en estudis recents, és que l'augment de pressió arterial sí que és un factor de risc més significatiu en el creixement i ruptura dels AAA ja existents, amb augments notables del risc de ruptura per cada augment de 10mmHg de pressió arterial mitja^{16,68,70,114}.
- Obesitat: Si bé estudis més antics indicaven una relació dèbil però significativa entre índex de massa corporal (IMC) elevat i presència d'AAA, els més recents mostren una relació significativa entre el perímetre de cintura i el desenvolupament d'AAA, sense relació estadística aparent entre el IMC i l'AAA. Això sembla guardar relació amb el fet que, independentment del IMC o el pes total de l'individu, el perímetre de cintura

correlaciona de forma més directa amb el greix visceral i canvis metabòlics sistèmics^{22,25,101,102,116}.

- Diabetis Mellitus (DM): La DM, a diferència del seu paper causal i de progressió a la malaltia arterial obliterant, té un efecte protector respecte a l'aparició d'AAA, i també sobre el seu creixement. Un estudi recent estima un efecte anual mig de la DM en el creixement d'un AAA preexistent de $-0,6\text{mm/any}$ ^{29,117,118}. No està clar el motiu d'aquest efecte, si bé les teories més esteses són l'engruiximent i enduriment de la paret aòrtica com a factor protector físic, i l'efecte d'enllaçament creuat en el col·lagen que provoquen certs metabòlits de la degradació de la glucosa (que es troben augmentats en sang en la DM)⁵⁴.
- Altres formes d'arterioesclerosi i malaltia arterial perifèrica: En els AAA aterosclerosos es veuen canvis macroscòpics similars als trobats en artèries ateroscleroses d'altres territoris, i apareixen amb una freqüència augmentada en pacients amb altres formes d'arteriopatia (perifèrica, coronària o cerebral) o altres aneurismes no aòrtics^{119,120}. Paradoxalment, tots els indicis histològics i bioquímics esmentats prèviament porten a dir que són malalties inflamatòries arterials diferents. Alguns treballs recents indiquen que molts gens comuns a les vies inflamatòries de la malaltia arterial obliterant i en les de l'AAA modifiquen la seva forma d'expressió per processos de metilació de l'àcid desoxiribonucleic (ADN). Les diferències de metilació poden ser la clau d'aquesta relació com a factor de risc amb l'arteriopatia perifèrica però amb manifestacions tissulars i bioquímiques diferenciades^{5,41,100,121}.
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC): Aquesta relació significativa amb el risc de desenvolupar AAA sembla ser deguda en part al tabaquisme com a factor etiogènic comú, i en part per mediadors inflamatoris desregulats en comú amb aquesta malaltia pulmonar que també es defineix cada vegada més com un trastorn inflamatori sistèmic. Es suposa que una predisposició genètica de l'individu, amb el tabaquisme com a factor desencadenant extern, portaria a un trastorn inflamatori sistèmic amb vies comunes o interrelacionades en la gènesi de l'AAA i la MPOC^{2,122,123}.
- Història familiar i factors genètics: Són el segon factor de risc de desenvolupar AAA més important després del tabaquisme^{4,101}. Per una banda, factors genètics associats a ètnia influeixen en l'aparició d'AAA, en concret entre els caucàsics trobem la major incidència d'AAA. Per altra banda una història familiar de primer grau positiva per AAA s'associa a una OR de desenvolupar AAA entre 1,96 i 2,2, i en el cas de germans pot arribar a un 15%^{5,124,125}. Des del primer treball informant de clústers familiars

d'AAA diferenciats dels casos poblacionals “esporàdics” el 1977, molts estudis han reforçat aquest concepte i han intentat trobar un patró d'heretabilitat definit que ha resultat impossible fins al dia d'avui. La malaltia segueix una herència no mendeliana complexa, per interacció de diferents locus genètics molt distants entre cromosomes diferents, junt amb la influència de diversos factors ambientals amb repercussió epigenètica^{5,6,41}. S'han descrit quasi 300 gens amb relació amb el desenvolupament d'AAA, molts d'ells diferents dels descrits per l'aneurisma d'aorta toràcica, i cap d'ells com a potencial “causant únic” de la malaltia en cas de mutació o polimorfisme. Aquests gens són generalment gens implicats en els col·làgens i elastines de la matriu extracel·lular, en les metal·loproteases i els seus inhibidors, i en molècules immunomoduladores^{44,100,121,126-128}. S'han desenvolupat diferents models animals, normalment ratolins, per associar canvis en gens concrets amb l'aparició o variacions de l'AAA, però la inducció no fisiològica d'aquests aneurismes els fa molt diferents a nivell d'histologia de paret i de forma de progressió, pel que les dades obtingudes in vitro són només parcialment extrapolables a la gènesi dels AAA en humans^{3,11,32,129}.

6.3. CLÍNICA, DIAGNÒSTIC I SEGUIMENT DELS AAA

6.3.1. Presentacions clíniques dels AAA

El més habitual és que els AAA es presentin de forma totalment asimptomàtica, com a troballa diagnòstica en proves d'imatge per cribratge, poblacional o per subgrups de risc, o bé per proves radiològiques realitzades per altres motius. L'exploració física és molt poc fiable en el diagnòstic d'AAA sobretot si el pacient no és prim i l'aneurisma no és significativament gran, amb sensibilitats entre el 60% i el 70% segons els estudis disponibles^{130,131}. El símptomes per AAA apareixen quan aquest es complica i solen ser els primers símptomes que origina la malaltia, essent la complicació més greu de l'AAA la seva ruptura. Aquesta és un fenomen agut, en un període de temps relativament curt, en què tant factors bioquímics (proteòlisi de la paret arterial) com factors físics (estrès de paret) culminen en una solució de continuïtat de la paret aòrtica habitualment en una sola zona mural^{15,130}.

A nivell clínic, la simptomatologia clàssicament descrita per ruptura de AAA (rAAA) és un dolor abdominal intens, massa abdominal bategant palpable i hipotensió. De totes maneres, més del 50% de ruptures d'AAA es presenten només amb un o dos dels símptomes o amb clínica

més atípica (dolor lumbar o inguinoescrotal, normotensió en ruptures contingudes o fins i tot hipertensió reactiva al dolor). Quan es produeix la ruptura d'un AAA, es produeix una hemorràgia important que serà de progressió més lenta quan hi hagi una ruptura per una cara que quedi continguda pels teixits adjacents o a retroperitoneu, o de progressió més fulminant quan es doni ruptura i sagnat a cavitat lliure (peritoneu) o amb fistulització a vena cava inferior o tub digestiu. Aquesta velocitat d'hemorràgia definirà la velocitat de progressió a xoc hipovolèmic. La mortalitat en cas de ruptura d'AAA és molt elevada, i a la literatura es recullen dades d'entre el 50 i el 85% en funció del tipus de centre i experiència en cirurgia aòrtica^{94,95,97,110,132}.

Un petit percentatge dels AAA presenta símptomes sense imatges radiològiques compatibles amb ruptura o inestabilitat de l'AAA. Aquests s'anomenen AAA simptomàtics (sAAA) i es diagnostiquen per exclusió quan apareix dolor abdominal o lumbar (o fins i tot de flanc o inguinal) en un pacient amb AAA no justificable per cap altra causa, sense signes de complicació radiològics de l'aneurisma. També es considera un sAAA en aquells casos en què el trombus intraaneurismàtic ha provocat embolització a les extremitats inferiors. De forma molt excepcional, alguns sAAA provoquen simptomatologia compressiva quan es tracta d'AAA de grans dimensions (trombosis de vena cava o ilíacques per compressió, hidronefrosi per compressió ureteral, fistula aortoentèrica primària). D'acord a l'evidència disponible, els sAAA presenten un risc de ruptura a curt termini augmentat independentment de l'atribuïble al seu diàmetre, pel que les principals guies de pràctica clínica indiquen la seva intervenció no emergent però si preferent en vistes a obtenir els millors resultats tècnics possibles, i ingressant al pacient per observació per si presentés sobtadament ruptura^{2,7,73,110}.

6.3.2. Diagnòstic, proves d'imatge i seguiment dels AAA

Exploració física:

A nivell diagnòstic, cal basar-se sempre en proves d'imatge donada la poca sensibilitat de l'exploració física, la qual diagnostica només un 20-30% dels AAA asimptomàtics de nova detecció i no permet obtenir cap estimació de mida o morfologia. Si bé la seva fiabilitat és baixa, s'ha de sistematitzar l'exploració física vascular com a primer cribratge en pacients amb qualsevol forma d'arteriopatia i per a descartar també aneurismes d'altres localitzacions que es presenten amb més freqüència en coexistència amb un AAA. L'exploració física rutinària ha

d'incloure una palpació abdominal profunda en decúbit supí, des d'estern fins a zona púbica, per a detectar una massa abdominal bategant (que pot ser un AAA pròpiament o, com a diagnòstics diferencials, simplement una artèria elongada, un batec aòrtic normal en un pacient hipertens o bé en pacient molt prim). Posteriorment, cal fer una exploració de polsos complerta (per l'associació dels AAA amb l'arteriopatia perifèrica) i valorar la simetria dels mateixos i si són expansius suggerint altres aneurismes (sobretot a nivell popliti, o femoral). Cal descartar dolor abdominal que pogués relacionar-se amb l'aneurisma així com descartar troballes compatibles amb ateroembolisme distal del trombus aneurismàtic^{16,120,130,131}.

Ecografia doppler abdominal:

L'ecografia doppler en decúbit supí amb sonda convexa de 3,5-5 MHz esdevé la prova de primera elecció en la detecció i seguiment dels AAA de petita mida o no quirúrgics^{93,133-136}. Presenta una sensibilitat i especificitat elevades "si bé aquests valors semblarien disminuir si es fa en context d'Urgències¹³⁷", no és invasiva i és fàcilment disponible. A nivell de sistematització és una exploració que es realitza en els següents passos (com s'especifica per exemple a les guies de diagnòstic vascular de la Societat Espanyola d'Angiologia i Cirurgia Vascular – SEACV i a guies de diagnòstic ecogràfic general^{135,136}):

- Posició de l'explorador a la dreta del pacient el qual es trobarà en una llitera d'exploració en decúbit supí i abdomen ben estès.
- Es recomana dejú de 6-8h del pacient per reduir la quantitat de gas abdominal que dificulta l'exploració.
- Exploració amb gel transductor de tota la zona centreabdominal, des de l'estern fins a pubis, intentant un pla transversal a l'eix longitudinal del pacient. Intentar respiració superficial i relaxada.
- Es pot valorar l'ús de gel ecogràfic temperat per evitar defensa muscular involuntària amb el gel fred i a la pressió amb la sonda.
- Visualització de l'origen de les dues artèries renals. Es pot valorar exploració en sentit més proximal segons context i visibilitat. Escombrat en sentit distal mantenint la màxima esfericitat de l'aorta fins visualització de la bifurcació ilíaca i estendre fins les dues hipogàstriques si es visualitzen.
- Mesura antero-posterior al punt de major dilatació esfèrica visualitzat. Valoració imatges de paret i trombus aòrtic. Es recomana fer 2-3 mesures per veure concordança. Considerar fer insonació longitudinal per valorar morfologia de l'aneurisma.

- En casos d'obesitat abdominal important o mala finestra acústica anterior, es pot intentar l'exploració amb decúbit lateral dret del pacient i hiperabducció del braç esquerre, des de la zona pararrectal i flanc esquerre.

Les principals limitacions d'una correcta mesura aòrtica, degudes sobretot als propis fonaments físics de l'exploració, són la obesitat abdominal, la lleugera diferència de diàmetre aòrtic entre sistole i diàstole, el gas abdominal, l'experiència de l'explorador, la impossibilitat de fer reconstruccions complexes per planificar una intervenció i la dificultat per visualitzar l'aorta visceral/supravisceal^{104,138,139}. Aquestes limitacions es resolen parcialment amb una preparació i experiència adequada de l'explorador, sistematitzant la mesura en sistole sincronitzant amb electrocardiograma, fent sempre una mesura anteroposterior (més reproduïble que la transversal o obliqües) i definint correctament quina tècnica de mesura de l'AAA s'utilitza: *inner-inner*, *outer-outer* o *leading edge-leading edge* segons es realitzi de límit intern de paret a límit intern, de límit extern a límit extern, o bé d'un límit intern a l'extern contralateral respectivament¹⁵. En aquest sentit no hi ha consens sobre quina és la millor tècnica, si bé queda clar en la literatura que la mesura *outer-outer* infraestima menys les mides respecte a les proves radiològiques, però que la *inner-inner* té menys variabilitat inter-explorador^{27,133,135,136,140} (veure Figures 3 i 4). Com a complement a aquests aspectes, noves tècniques de software i post-processament d'imatge com la sincronització ecografia doppler – tomografia computeritzada augmenten cada cop més la fiabilitat de l'ecografia doppler en seguiment d'intervencions aòrtiques i valoracions de l'aorta visceral. També les ecografies doppler 3D amb sonda matricial i software de post-processament d'imatge milloren la fiabilitat i reproductibilitat de les mesures de l'aorta abdominal, en especial millorant la detecció de complicacions en pacients intervinguts proporcionant imatges volumètriques més comparables. Calen, però, series de casos més extenses i sobretot la inversió logística necessària per a poder acabar de contrastar i generalitzar l'ús d'aquestes modalitats ecogràfiques¹³³.



Figura 3 – Imatge d'eco doppler amb mesura aòrtica antero-posterior inner-inner

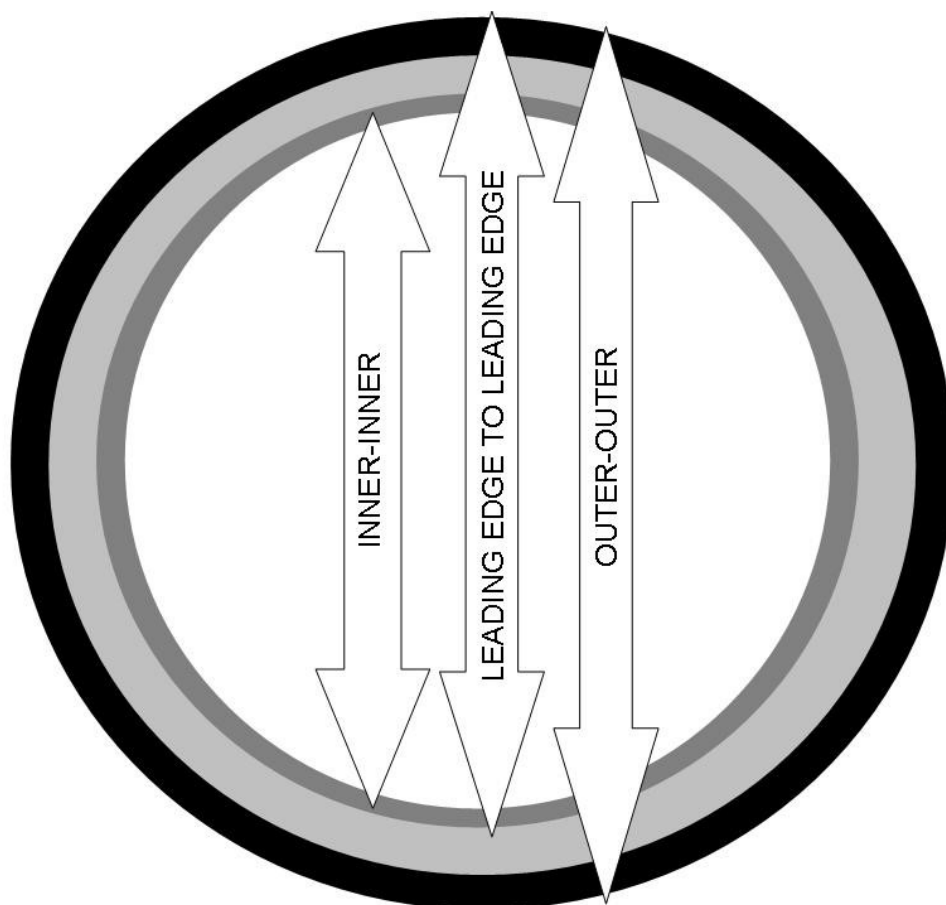


Figura 4 – Esquema dels tres mètodes de mesura ecogràfica dels diàmetres aòrtics

Proves d'imatge d'alta resolució (angioTC, angioRMN i PET-TC):

L'angiografia per tomografia computeritzada (angioTC) és la prova d'elecció per estudi d'extensió de l'aneurisma (extensió de tota l'aorta i relacions anatòmiques) i per planificació d'intervenció del mateix, així com pel diagnòstic dels rAAA. Resol diverses de les variabilitats pròpies de l'ecografia doppler, donant mesures més fiables i reproduïbles, i permet un post-processat d'imatge per a les mesures, reconstruccions i anàlisi molt acurat per obtenir informació no sols de l'aneurisma sinó també de la resta d'estructures abdominals. Es recomana realitzar angioTC amb imatges espaiades a màxim 1mm per aconseguir una òptima fiabilitat en les mesures. Les principals limitacions venen de la nefrotoxicitat del contrast iodat endovenós, del major cost i a vegades menor disponibilitat, i del risc acumulat de càncer per la radiació¹³⁵. Té poca concordança de mesures amb l'ecografia doppler, tendint aquesta darrera a donar dimensions menors a les trobades per angioTC (sobretot en mesures *inner-inner*)¹³⁵. Per aquest motiu, quan per ecografia doppler arribem a diàmetres ja propers als quirúrgics es recomana la realització d'un angioTC amb previsió quirúrgica^{15,104}.

La ressonància magnètica nuclear, o la mateixa potenciada amb contrast, permet fer una mesura aòrtica fiable. D'altra banda, no es disposa de gaire informació de la correlació d'aquestes mesures amb l'angioTC sobretot per la seva menor disponibilitat. La seva menor fiabilitat en la detecció del calci arterial fa que l'angioTC sigui habitualment la prova de planificació d'elecció. Si bé té altres contraindicacions pròpies de la tècnica (implants metàl·lics al cos, claustrofòbia) pot ser una opció a tenir en compte en seguiments per a reduir nefrotoxicitat i les dosis de radiació ionitzant acumulades del pacient.

El PET-CT (Tomografia computeritzada per emissió de positrons) també és un complement diagnòstic en els AAA. Amb l'administració de fluodesoxiglucosa-18 com a marcador amb un isòtop radioactiu, es detecta l'activitat metabòlica de cèl·lules inflamatòries. Això resulta de gran utilitat en el diagnòstic d'aneurismes inflamatoris i la seva activitat, d'aneurismes micòtics i d'infeccions de pròtesis aòrtiques en el context de fistules aortoentèriques. De moment, però, el seu ús no es troba estandarditzat i la interpretació d'algunes imatges obtingudes és d'interpretació incerta¹⁴¹.

Per tant, la gran majoria dels AAA asimptomàtics es diagnostiquen de forma casual, sobretot en ecografies abdominals hepàtiques o urològiques, en colonoscòpies virtuals per TC i en ressonàncies magnètiques per estudis de patologia de columna vertebral¹⁴. I destaca que en molts casos, tot i la troballa en prova d'imatge, el pacient no és derivat pertinentment a un

cirurgia vascular pel que s'estima una pèrdua significativa de diagnòstics casuals d'AAA⁹⁷. En països amb programa de cribratge poblacional actiu per AAA, hi ha una quota important d'aneurismes provinents del cribratge amb ecografia doppler; en canvi, a Espanya només es practica el cribratge oportunista en pacients amb arteriopatia obliterated, antecedents familiars d'AAA o presència d'altres aneurismes, de forma molt variable segons el centre i per tant pocs diagnòstics d'AAA asimptomàtic respecte al total arriben per aquesta via^{73,93,142}. En seccions posteriors del treball s'analitza amb més detall l'estat actual i antecedents del cribratge per AAA al món.

En el cas dels sAAA el diagnòstic és per exclusió clínica junt amb la realització, sovint en el propi context d'Urgències, d'un angioTC com a prova imprescindible per descartar ruptura o altres patologies abdominals causants de la clínica. Això permet, d'acord a guies clíniques, ingressar al pacient per observació i control del dolor i poder així planificar sobre l'angioTC la intervenció de forma preferent amb l'equip mèdic habitual per optimitzar els resultats¹⁵. Els rAAA, en canvi, es solen presentar com una emergència per la intensitat i velocitat de progressió de la clínica, amb ràpid deteriorament de l'estat general del pacient. Si el pacient amb sospita de rAAA es manté hemodinàmicament estable, la realització d'un angioTC toracoabdominal amb fases arterial i venosa és imprescindible per confirmar el diagnòstic (hematoma retroperitoneal, pèrdua de la delimitació entre paret aòrtica i teixits de la zona trencada, hemoperitoneu en ruptures anteriors, extravasació de contrast en fase arterial), per planificar el tipus d'intervenció, i per descartar altres patologies abdominals. En el cas d'un pacient inestable, la sola sospita clínica amb antecedent de AAA conegut i/o la troballa per ecografia doppler a Urgències d'un AAA, amb o sense sagnat visible i sense altres causes aparents del quadre, serien suficients per trasllat a un quiròfan emergent. En aquest cas, no es disposa d'informació anatòmica per concretar el pla quirúrgic, que serà una reparació oberta pel ràpid deteriorament del pacient^{95,96,98,143,144}. Si bé s'ha estès l'ús de l'ecografia doppler a Urgències per a valoracions ràpides en casos com aquest, la fiabilitat d'aquestes és força baixa per diferents motius tècnics^{137,145}.

Pel que fa al seguiment dels AAA, la darrera guia de pràctica clínica de la Societat Europea de Cirurgia Vascular (ESVS) recomana el següent estadiatge de seguiment, basat en ecografia doppler i angioTC reservat només en certs casos i per planificació quirúrgica (Taula 2):

DIÀMETRE MÀXIM AAA (mm)	PERIODICITAT SEGUIMENT / TIPUS PROVA
25-29mm (SAD)	Cada 5-10 anys / ecografia doppler
30-39mm	Cada 3 anys / ecografia doppler
40-49mm	Anual / ecografia doppler
50-55mm	Cada 3/6 mesos / ecografia doppler
>=55mm homes / >=50mm dones creixement ràpid (5mm/6mesos – 10mm/1any)	Sol·licitar AngioTC (intenció quirúrgica)
Morfologia atípica Afectació visceral/supravisceal Imatges suggestives de complicació per ecografia doppler	Sol·licitar AngioTC

Taula 2 – Esquema de seguiment dels AAA asimptomàtics de la ESVS¹⁵

Respecte a guies clíniques anteriors de la mateixa o d'altres societats científiques, s'observa una tendència a la reducció en els angioTC de protocol si no hi ha sospita de complicació o intenció d'intervenir. Això es deu per una banda a la generalització de l'ecografia doppler com a eina disponible, reducció de cost respecte a un angioTC, i sobretot a un intent per minimitzar en la mesura del possible la radiació acumulada en aquests pacients al llarg de tota una vida de controls per reduir els efectes estocàstics i no estocàstics d'aquestes^{15,104,146,147}.

Per altra banda, hi ha protocols de seguiment establerts per als AAA ja intervinguts, ja sigui de forma oberta o endovascular. Els darrers protocols de la ESVS al respecte indiquen, en el cas d'una cirurgia oberta de AAA, la realització d'un angioTC o angioRMN periòdicament només en casos que serien aptes per reintervenir si calgués, per descartar sobretot complicacions anastomòtiques del bypass, i en casos de nefropatia o altres contraindicacions la recomanació de fer el control amb ecografia doppler. No hi ha evidència significativa per a establir la freqüència de seguiment, si bé en base a guies anteriors es recomana prova d'imatge cada 5 anys des de la operació¹⁵.

En quant al seguiment de les reparacions endovasculares per AAA (EVAR), donat que el seguiment és indefinit aquí si que guanya importància l'ecografia doppler en vistes a minimitzar l'acumulació d'angioTC al llarg dels anys. Després de qualsevol EVAR, es recomana disposar d'un angioTC als 30 dies de la intervenció. Si no es detecten endofuïtes o complicacions de cap tipus, es passaria a fer angioTC cada 5 anys (molts protocols i guies locals plantegen realitzar

alguna ecografia doppler intercalada per a no perdre els pacients a un seguiment tan perllongat). Si es detectessin complicacions majors com endofuïtes tipus I o III o migracions de la pròtesi, en pacient amb adequat estat general per intervenir, caldria revalorar al pacient amb intenció d'intervenir i demanar proves complementàries si calgués, d'acord al tipus de problema i reparació que es planteja. En els casos de trobar-se una endofuita tipus II, d'acord a l'evidència que demostra que si no provoquen creixement del sac aneurismàtic tenen un pronòstic benigne, es recomana fer una ecografia doppler anualment. En aquesta, si es visualitza un creixement significatiu de l'AAA (superior o igual a 1cm) caldria valorar la necessitat de reintervenció i si cal nou angioTC. En cas d'estabilitat o reducció de la mida del sac aneurismàtic, es manté la ecografia doppler anual amb un angioTC de control cada 5 anys. En el cas d'aneurismes juxta o pararenals, els protocols de seguiment són lleugerament diferents per la major complexitat de la intervenció que s'hi planteja i la menor fiabilitat de la ecografia doppler a territori visceral, basant-se molt més en angioTC a periodicitat fixa^{15,148}. Inicialment es recomanava també la realització al mes de la intervenció d'una radiografia simple d'abdomen per valorar el posicionament de l'implant i descartar fractures dels stents, i posteriorment periòdiques radiografies simples en els seguiments rutinaris. Actualment, els angioTC d'alta resolució i la possibilitat de post-processament de les imatges les han deixat en relatiu desús¹⁵.

6.4. TRACTAMENT DELS AAA

6.4.1. Control de factors de risc i maneig mèdic

Actualment no es disposa d'un tractament mèdic pels AAA. Es fa profilaxi secundària dels factors de risc modificables, essencialment un estricte control tensional (amb objectiu terapèutic sota 120/80mmHg), assegurar un nivell de colesterol total i LDL en rangs normals, i sobretot la cessació del tabaquisme donada la seva estreta relació amb el desenvolupament d'AAA^{17,26,48,149}. Si bé s'han fet diferents assajos clínics buscant dianes farmacològiques per l'AAA, cap fàrmac ha aconseguit demostrar una reducció significativa en el creixement dels AAA de petita mida (incloent, per exemple, la doxiciclina, els beta-bloquejants, els inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina, i les estatines)^{13,26,42,150}. És habitual l'ús d'antiagregants i estatines com a profilaxi secundària de l'AAA com en qualsevol altra forma d'arteriopatia, però el seu nivell de recomanació és relativament dèbil (IIa B)¹⁵, i es recomanen junt amb canvis d'hàbits nutricionals i pautes d'exercici aeròbic regular com a forma per a prevenir el risc

cardiovascular associat a aquests pacients. Aquestes mesures, però, no han demostrat reducció en el creixement dels AAA de forma directa. Alguns estudis suggereixen la metformina com a reductora del creixement dels AAA, però encara no es poden fer recomanacions formals al respecte amb les dades disponibles⁵⁴. El que és clar és que cal assegurar el cessament del tabaquisme amb els ajuts que calguin, amb evidència IB¹⁵.

6.4.2. Reparació quirúrgica electiva

Tot i les proves que suggereixen la valoració volumètrica dels AAA i d'altres paràmetres morfològics com a indicadors de la necessitat d'intervenció, d'acord a l'evidència disponible actualment el llinar per la reparació quirúrgica el marca el diàmetre màxim transversal de l'aneurisma. Queda clar pels estudis ADAM i el *United Kingdom Small Aneurysm Trial*, i per d'altres més petits com el CAESAR o el PIVOTAL (tots ells inclosos en una recent revisió Cochrane) que els aneurismes de menys de 55mm en homes poden ser seguits de forma segura sense necessitat d'intervenció^{26,70,151-153}. El llinar pel tractament quirúrgic es defineix en homes als 55mm de diàmetre transvers màxim amb evidència IA a la guia de la ESVS, i amb una evidència més dèbil en els casos de creixement "ràpid" (5mm en 6 mesos o 10mm en 12 mesos). Amb evidència IIC es recomana que els aneurismes simptomàtics es derivin de forma preferent a cirurgia vascular per valorar la intervenció, amb criteris diagnòstics relativament ambigus. I també amb evidència IIC es recomana la intervenció quirúrgica en dones quan l'aneurisma arriba als 50mm¹⁵ (degut a la seva major taxa de ruptura precoç objectivada a l'estudi RESCAN, la qual augmenta exponencialment a partir dels 45mm, però també amb major taxa de complicacions i mortalitat post-operatòries en comparació amb procediments idèntics en homes)¹³⁹.

En una població gradualment envellida, pren cada cop més importància la valoració de l'estat global del pacient abans d'indicar una intervenció per AAA, independentment del diàmetre del propi aneurisma. En aquest sentit, pren especial rellevància la consideració de l'estat general del pacient i la valoració preanestèsica del mateix. Si bé la reparació endovascular redueix molt l'agressió quirúrgica al pacient, cal tenir en compte també els costos de la intervenció sobretot en el marc d'un sistema públic de salut (encara que hi ha publicacions amb estimacions molt heterogènies sobre els costos imputables a una reparació oberta o endovascular per AAA). Hi ha literatura, com l'estudi EVAR-2, que mostren que en pacients fràgils o molt comòrbids fins i tot una reparació endovascular redueix la mortalitat d'aquests pacients per AAA però no la

seva mortalitat global, ni millora la seva supervivència¹⁵⁴. En aquesta línia, prenen cos valoracions complementàries a l'anestèsica per intentar estimar l'estat fisiològic global del pacient i el seu pronòstic vital com a complement en la presa de decisió quirúrgica¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Actualment és essencial la optimització mèdica del pacient abans de la intervenció d'AAA, sobretot del maneig mèdic i tensional previ a la intervenció, valoració i optimització dels estats pulmonar, cardiològic i renal en cas d'afectació coneguda dels mateixos, millora dels nivells d'hemoglobina en cas d'anèmia de base, i l'ús de profilaxi antibiòtica pre i post procediment en qualsevol de les dues formes d'intervenció aòrtica (amb una cefalosporina de tercera generació o amb un aminoglicòsid). Totes aquestes mesures han demostrat reducció de la mortalitat en el post-operatori immediat i la disminució d'esdeveniments cardiovasculars post-operatoris¹⁵.

Un cop optimitzat al màxim l'estat general del pacient, si té indicació clínica de reparació de l'aneurisma, es disposa de dues opcions: la cirurgia oberta i l'endovascular. L'elecció entre una i altra ve definida per l'estat general del pacient i, sobretot, per criteris anatòmics de l'aneurisma¹⁵⁸. És clau el treball de mesures i reconstruccions sobre prova d'imatge, normalment angioTC, per a veure si l'AAA és apte per reparació endovascular o oberta, i en cas de ser apte per endovascular per a la planificació de les endopròtesis a emprar. Resumidament, i amb variacions entre diferents dispositius/models d'endopròtesi abdominal, hi ha un rang de diàmetres del coll infrarrenal aptes, una longitud mínima necessària de coll infrarrenal sa (sense calcificacions ni trombus intramural), una angulació màxima de coll infrarrenal, i una longitud i diàmetres mínims i màxims dels segellaments distals a artèries ilíacques¹⁰⁴. Si bé queda sobradament contrastat que l'opció endovascular redueix significativament la mortalitat en els 30 dies post-operatoris i requereix una corba d'aprenentatge menor, a mig termini la mortalitat i complicacions associades s'igualen amb les de la reparació oberta, i a llarg termini la cirurgia oberta presenta menor taxa de reintervencions i de complicacions associades¹⁵⁸⁻¹⁶².

La cirurgia oberta de l'AAA és la tècnica clàssica i considerada estàndard per al tractament electiu de l'AAA en pacients de baix risc quirúrgic. És una cirurgia demandant tècnicament tant pel cirurgià com per l'anestèsista, cosa que porta actualment a centralitzar-la en centres limitats per una clara millora dels resultats en augmentar el volum de casos i l'experiència de l'equip quirúrgic. És una intervenció realitzada sota anestèsia general i sovint amb bloqueig nerviós de la innervació de paret abdominal per millor control del dolor post-operatori. Es pot realitzar de forma transperitoneal via laparotomia mitja o bé transversal, o de forma retroperitoneal esquerre

amb resultats similars en el seguiment. En el cas de la via transperitoneal, es pot realitzar amb evisceració o sense en funció de l'anatomia del pacient, i a vegades intentant-se minimitzar la laparotomia per a millor recuperació posterior del sistema digestiu. Es pot realitzar amb descoagulació sistèmica del pacient amb heparina sòdica just abans de fer un clampatge infrarenal i distal a l'aneurisma o a artèries ilíiaques comunes, i es realitza una interposició d'una pròtesi de politetrafluorè expandit (PTFE) o de Dacron®, recta o bifurcada a les artèries ilíiaques o femorals comuns en funció de l'extensió de l'aneurisma. La sutura de la mateixa es pot fer per dins del sac aneurismàtic o amb resecció complerta del mateix, sempre termino-terminal a les anastomosis^{104,129,158,163}. La Figura 5 il·lustra un bypass aòrtic, i la Figura 6 mostra una fotografia d'una cirurgia oberta per AAA. Segons l'anatomia abdominal es pot considerar el tancament amb una malla abdominal per prevenir l'herniació de ferida, una de les principals complicacions en el post-operatori. A la sortida de quiròfan es recomana una estada mínima de 24h en observació a unitat de crítics o similar. Com a complicacions post-operatòries, destaquen per freqüència a curt termini les pròpies de ferida quirúrgica i cardiovasculars per l'estrès quirúrgic i el sagnat en el procediment, i a llarg termini la infecció de pròtesi (primària o per decúbit/fistula aortointestinal)¹⁵. Aquesta última és una condició de molt complexa resolució i elevadíssima mortalitat associada en qualsevol de les opcions terapèutiques que es plantegi^{164,165}. Els seguiments per imatge que indiquen les guies de pràctica clínica vigents són espaiats, ja que es considera una reparació "definitiva" i amb complicacions que en cas d'aparèixer són tardanes i simptomàtiques. Es recomana control per angioTC cada 5 anys aproximadament (o ecografia doppler si s'escau) per descartar principalment degeneracions de les anastomosis¹⁵.

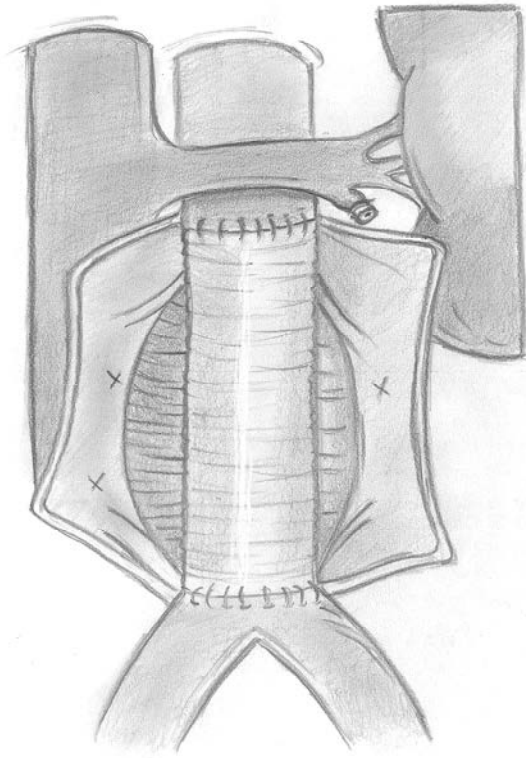


Figura 5 – Esquema de bypass aortoàrtic



Figura 6 – Imatge intraoperatòria de bypass aortoàrtic

La cirurgia endovascular o EVAR (de l'anglès *EndoVascular Aortic Repair*), iniciada el 1990, segueix una progressiva generalització en el seu ús conjuntament amb la millora tecnològica de les endopròtesis de noves generacions. Això fa que fa als països més desenvolupats, i en concret a Espanya, any rere any augmenti la seva indicació i ja no sigui l'elecció només per a pacients amb alt risc quirúrgic que contraindiqui reparació oberta^{158,162,166}. Actualment a Catalunya l'EVAR arriba a conformar el 80% de les intervencions anuals electives per AAA (enfront d'un 20% de cirurgies obertes i amb tendència al descens) d'acord a dades facilitades pel Catesalut¹⁶⁷. Es basa en el concepte del muntatge sota escopia radiològica d'un sistema modular de stents autoexpandibles recoberts amb fixació a l'aorta infra o suprarrenal i a nivell distal. Aquests comporten que el torrent sanguini passi per dins del dispositiu i no arribi al sac aneurismàtic, el qual es despresuritza, pot tendir a la trombosi i regressió, i perd així el risc de ruptura per creixement. Es sol fer per accés transfemoral que pot ser obert o percutani amb dispositius de tancament arterial, i en aquests darrers sempre per punció ecoguiada d'acord a totes les guies clíniques vigents (evidència IA a totes elles)^{15,104,119}. L'abordatge percutani permet fer el procediment sota anestèsia local en pacients col·laboradors, i simplifica molt el maneig anestèsic durant el procediment¹⁰⁴. La ràpida progressió tecnològica dels dispositius (millors

materials i major flexibilitat, introductors de menor perfil per minimitzar el dany als accessos arterials, millor visibilitat sota escopia...) és incessant, però es recomana veure resultats de seguiment a llarg termini dels dispositius que van apareixent¹⁵⁸. Com a complicació pròpia de la tècnica apareixen les endofuites, de diferents tipus segons l'origen i amb diferent pronòstic i maneig. A grans trets, es pot afirmar d'acord a les dades disponibles que l'EVAR presenta major incidència de complicacions a mig-llarg termini que la cirurgia oberta, si bé la gran majoria són solucionables de forma també poc invasiva i amb bons resultats^{158,162,168,169}. Aquest fet, junt a la incertesa del comportament dels materials a molt llarg termini i la dificultat per a valorar endofuites amb ecografia doppler si aquestes no són grans o d'alt flux, porta a un protocol de seguiment més estret que en la cirurgia oberta i indefinit (es resumeixen els tipus d'endofuita a la Taula 3).

TIPUS D'ENDOFUITA	Origen / actitud a seguir	Freqüència descrita
Tipus I A(proximal) B(distal) C(oclosor ilíac)	Fuita per les zones de segellament / Reparació preferent	5%
Tipus II	Inversió flux de branques col·laterals de l'AAA / Control creixement sac (intervenir si creix ≥ 1 cm)	20-40%
Tipus III	Defecte de la tela o desconexió mòduls / Reparació preferent	1-3%
Tipus IV	Porositat de la tela al post-operatori immediat / Reparació preferent	1%
Tipus V / Endotensió	Creixement sac AAA sense fuita demostrada / Reparació si creixement significatiu	<1%
Migració de l'endopròtesi	Desplaçament zones segellat originals / Reparació preferent	1%

Taula 3 – Tipus d'endofuites per procediments de EVAR^{15,141}

A continuació es mostra un esquema d'endopròtesi aòrtica i una imatge de control radiològic d'un procediment on s'ha completat un implant d'endopròtesi (veure Figures 7 i 8).



Figura 7 – Esquema d'endopròtesi aòrtica



Figura 8 – Imatge arteriogràfica d'endopròtesi aòrtica

6.4.3. Reparació quirúrgica urgent

Per una banda cal considerar la intervenció preferent dels aneurismes simptomàtics. Donat que no presenten ruptura, es consideren inestables i tributaris d'intervenció preferent però no emergent, pel que l'actitud que es recomana és l'ingrés i monitorització del pacient i fer la intervenció “el més ràpid possible” però com si es tractés d'un procediment electiu. Els criteris d'elecció per la tècnica a emprar (intervenció oberta o endovascular) serien els mateixos que en un cas electiu pur, i es busca així que es realitzi el procediment en les millors condicions (equip quirúrgic i anestèsic més expert, infermeria més acostumada al procediment). S'ha vist que aquest factor és clau en els millors resultats de qualsevol de les dues formes d'intervenció si es

compara amb una reparació emergent a vegades supeditada a un equip quirúrgic menys expert en el procediment, així com a un quiròfan i personal d'urgències no habituats a aquest tipus d'intervenció^{15,170}.

Per altra banda, els aneurismes trencats (rAAA) precisen d'un tractament emergent donada la mortalitat a curt termini d'aquesta condició i a que en molts casos el pacient es presenta amb inestabilitat hemodinàmica. Sobretot en el cas del pacient inestable, és clau valorar el seu context general per definir la viabilitat de la intervenció, que en les millors condicions fisiològiques i tècniques ja presenta una mortalitat molt importants^{96,144}. Hi ha escales com el Glasgow score i modificacions del mateix per intentar predir, amb paràmetres hemodinàmics i analítics bàsics del pacient a Urgències, si cal plantejar la intervenció urgent o no (destacant l'anúria del pacient com a factor pronòstic essencial en la presa de decisió)¹⁷¹. Si es considera al pacient tributari de reparació emergent, el *gold standard* habitual era la cirurgia oberta, però el paradigma està canviant. La cirurgia oberta comporta un procediment tècnicament demandant pel cirurgià, amb una inducció anestèsica ràpida que s'ha de fer al darrer moment per a evitar la descontenció del sagnat abdominal (ja que la contracció reactiva al dolor de la musculatura abdominal actua frenant parcialment el sagnat, i es perd en la inducció anestèsica provocant-se llavors major profusió de l'hemorràgia). La laparotomia mitja ha de ser ràpida i intentant aconseguir un clampatge infrarrenal a gran velocitat per aturar l'hemorràgia i poder fer el bypass. Apart de la dificultat tècnica, el procediment implica una agressió quirúrgica significativa pel pacient i sovint un sagnat molt considerable en volum^{96,99,172}.

Les noves guies tant de la SVS com de la ESVS indiquen que la reparació endovascular (EVAR) sigui la primera opció si l'anatomia de l'AAA és apta, i per tant en casos de ruptura però amb pacient estable que permeti fer un angioTC urgent per planificació de l'EVAR. El fet de poder procedir sota anestèsia local ajuda a la contenció del sagnat abdominal, es fa un accés femoral que pot ser percutani bilateral i es procedeix primerament a fer un clampatge intraaòrtic amb un baló, per a parar el sagnat i continuar el procediment^{15,104}. Cal valorar segons clínica, pressió intraabdominal i magnitud del sagnat per angioTC, la necessitat de fer una laparotomia descompressiva posterior al EVAR per evitar isquèmia intestinal per síndrome compartimental¹⁷³. En el cas de pacient inestable, la impossibilitat de fer una prova d'imatge de planificació i la falta de temps porten a que la cirurgia oberta segueixi sent la primera i única opció.

6.5. CRIBRATGE DE L'AAA, ANTECEDENTS I ESTAT ACTUAL

6.5.1. Antecedents i inici del cribratge poblacional per AAA

Per definició, una patologia suggestiva de fer-ne cribratge poblacional amb previsió de resultats adequats de cost-efectivitat és aquella que té una prevalença prou significativa i de progressió asimptomàtica que pot associar riscos importants, que té tractament electiu definit i amb bons resultats, amb un temps de latència llarg, i amb disponibilitat de proves de diagnòstic fiables i poc invasives. En aquest cas, les prevalences estimades d'AAA i el seva història natural, amb la ruptura com a primer símptoma en moltes ocasions i la seva alta mortalitat associada, amb les intervencions reparadores (obertes o endovasculares) de les què disposem i amb una eina com l'ecografia doppler abdominal pel diagnòstic, ens defineixen un escenari atractiu per a fer un cribratge poblacional sistemàtic de la malaltia^{174,175}.

L'evidència que recolza el cribratge de l'AAA només en homes es basa principalment en quatre estudis aleatoritzats controlats iniciats a la darrera dècada del segle XX. El primer de tots ells, l'estudi Chichester, va incloure 15775 homes i dones d'una sola àrea de salut d'Atenció Primària (AP) a Chichester (Regne Unit). Es van aleatoritzar els pacients entre cribratge ecogràfic d'AAA i pràctica clínica habitual (no cribratge ecogràfic) entre 1988 i 1991. Els AAA detectats de 3-4,4cm de diàmetre màxim es controlaven amb eco doppler anual, i els de 4,5-5,9cm amb eco doppler trimestral. Es derivaven a Cirurgia Vascular per intervenció tots els AAA amb diàmetre igual o superior a 6cm, els sAAA i els que tenien un creixement igual o superior a 1cm/any^{138,176}. Cal remarcar que és l'únic d'aquests estudis aleatoritzats que va incloure les dones al cribratge.

També al Regne Unit, amb posterioritat, es va realitzar l'estudi MASS (*Muticenter Aneurysm Screening Study*) on es van incloure 67770 homes de 65-74 anys de les àrees sanitàries d'Oxford, Portsmouth, Winchester i Southampton entre 1997 i 1999. En aquest, apart d'aleatoritzar entre cribratge i no cribratge, es va indicar derivació per intervenció en els aneurismes trobats amb diàmetre igual o superior a 5,5cm. Es van obtenir dades del seguiment dels pacients no quirúrgics i també dels que van resultar intervinguts de l'AAA per a estimar la cost-efectivitat del procés^{81,177,178}.

L'estudi Western Australia, en dates similars, va convidar 41000 homes de 65-79 anys de Perth a cribratge ecogràfic d'AAA obtenint les dades dels pacients del cens electoral i altres registres

públics. A diferència dels estudis britànics, el maneig en el seguiment dels AAA detectats va ser lliure a criteri de cada metge d'Atenció Primària^{179,180}.

Finalment, el Viborg Trial va incloure 12628 homes de 65-73 anys entre 1994 i 1998 utilitzant el cens residencial del comtat de Viborg (Dinamarca). Als pacients amb aortes abdominals infrarrenals de 3cm o més se'ls feia una ecografia anual de seguiment, i als de 5cm o més se'ls derivava per cirurgia electiva. Com en el MASS, es van registrar dades de seguiment, de costos i dels pacients intervinguts per a fer un anàlisi de cost-efectivitat del programa de cribratge. Aquest va ser l'únic que va reunir dades de mortalitat intrahospitalària dels pacients inclosos¹⁸¹.

Altres estudis, com el de Rotterdam (Holanda) i el de Tromso (Noruega), van reportar prevalences similars (entre 4% i 8%) però amb inclusió de molts menys pacients i sense aleatoritzar pacients entre grups cribratge i no cribratge^{35,182}.

Tots aquests estudis van analitzar les dades "per intenció de tractar". Posteriors meta-anàlisis de les dades de tots ells mostren una important reducció de la mortalitat per AAA i de la incidència de ruptura dels AAA a la cohort cribrada en homes. A més, aquests beneficis es prolonguen en seguiments fins a 15 anys^{74,79,142}. Una revisió Cochrane de 2007 dels quatre estudis principals esmentats confirmava importants reduccions de la mortalitat per AAA a 13-15 anys en la pràctica del cribratge en homes (reducció del 42% - RR 0.58; IC95% 0.39-0.88; *number needed to screen (NNS)* = 212), així com en la incidència de ruptures de AAA (reducció del 38% - RR 0.62; IC95% 0.45-0.86; NNS = 200). En canvi, no es trobava benefici estadísticament significatiu en aquests dos aspectes en dones¹⁸³.

6.5.2. Programes internacionals de cribratge de l'AAA en actiu

Actualment hi ha programes de cribratge poblacional per AAA amb disseny ben definit a Suècia i al Regne Unit, essent aquest darrer el més longeu. Cal fer menció dels Estats Units, on no hi ha un programa poblacional de cribratge sistemàtic com a tal, però sí que hi ha una recomanació formal de cribratge a tots els homes amb antecedent de tabaquisme de 65 anys o més i dones amb antecedents familiars de primer grau d'AAA i idèntica edat. Aquesta recomanació és vigent des de fa diversos anys i ha portat a un cribratge d'AAA en aquests subgrups de risc molt significatiu^{18,87,184}.

Amb inici el 2009 a certes regions del Regne Unit, actualment hi ha establert a tot el país un programa de cribratge nacional de l'AAA (NAAASP – *National AAA Screening Programme*) que ofereix a tots els homes de 65 anys una ecografia doppler abdominal des d'Atenció Primària amb bons nivells de participació i resultats adequats de cost-efectivitat quan s'analitzen les dades dels anys que porta en funcionament. Es reporten £5758 (IC95% £4285 - £7410) per AVG (any de vida guanyat), o £7370 (IC95% £5467 - £9443) per AVAQ (any de vida ajustat per qualitat) guanyat¹⁸⁵. El seu abast nacional i la seva sòlida implantació l'han convertit en el model de referència dels programes de cribratge d'AAA. En aquest programa es realitza una única ecografia doppler amb una mesura del diàmetre transvers màxim intentant obtenir una projecció de l'aorta el més transversal possible amb una mesura anteroposterior *inner-inner* d'acord a la seva menor variabilitat de mesura intra i interobservador (com ja es va definir a l'estudi MASS, precursor del NAAASP). Es diagnostica d'AAA en diàmetres iguals o superiors a 3cm i en molts casos el seguiment es manté des d'Atenció Primària, amb opció de derivar a Cirurgia Vascular del seu centre referència a criteri del metge d'AP. El que queda clarament definit és que en diàmetres de 5,5cm o superiors cal derivar a Cirurgia Vascular de referència, i que aquests especialistes han de rebre i valorar el pacient en un límit de 2 setmanes des de la derivació (en base sobretot als resultats de l'estudi *UK Small Aneurysm Trial*, que demostra clarament que els beneficis de la intervenció per AAA enfront de les potencials complicacions augmenten a partir dels 5,5cm de diàmetre). En cas de diàmetres de 7cm o més, la derivació ha de ser preferent a la primera consulta de cirurgia vascular disponible^{177,186,187}.

Els programa de cribratge suec, com el NAAASP, convida als homes de 65 anys a fer una única ecografia doppler. En canvi, les recomanacions de les guies clíniques nord-americanes s'orienten als homes de 65-75anys amb antecedent de tabaquisme, i de forma ocasional a dones amb antecedents familiars significatius de AAA^{69,88,188}.

Hi ha discordances en els criteris de mesura ecogràfica entre els diferents programes. El NAAASP britànic defineix les mesures com a *inner-inner* mentre que el programa suec les defineix *leading edge-leading edge*. Les recomanacions nord-americanes, en canvi, no defineix un criteri únic per les mesures ecogràfiques. Aquestes variacions, si bé es pressuposen poc rellevants clínicament en els aneurismes clarament superiors a 3cm, són d'especial importància a les aortes de 25-29mm (SAD). Aquestes són un rang de mesures on hi ha controvèrsia sobre el maneig, riscos associats i pautes de seguiment a aplicar. Mínimes variacions en mil·límetres poden comportar que el pacient passi de ser diagnosticat d'AAA a SAD o a aorta normal, amb les diferents implicacions que això comporta. El programa suec, en aquest sentit, davant la

trobada d'una SAD convida a una nova ecografia doppler de seguiment en 5 anys. A la Taula 4 es resumeixen les principals característiques dels programes.

<u>Programa de cribratge</u>	Inclusió	Mesura ecogràfica	Seguiment (diàmetre-periodicitat)	Derivació a Cirurgia Vascular
UK NAAASP	Home 65a	AP <i>inner-inner</i>	30-44mm anual 45-54mm trimestral	55mm
Suècia	Home 65a	AP <i>leading edge – leading edge</i>	25-29mm quinquennal 30-39mm bianual 40-44mm anual 45-49mm semestral 50-54mm trimestral	55mm
EUA (NO programa poblacional – recomanació SVS/USPTF)	Home 65-75a Dona si ant. familiars o tabaquisme?	AP, no especificat	20-29mm quinquennal 30-34mm trienal 35-44mm anual 45-50mm semestral	50mm

Taula 4 – Característiques dels programes de cribratge d'AAA al món

6.5.3. Cost-eficiència i seguiment dels programes de cribratge de l'AAA

Els anàlisis de cost-eficiència aplicats a les primeres proves de cribratge, com ara l'estudi Viborg, mostraven bons resultats en termes de reducció d'ingressos hospitalaris i intervencions urgents per AAA, però en tots ells es treballava amb estimacions de prevalença poblacional d'AAA superiors a les que s'han anat trobant amb posterioritat^{84,88,189}. Als resultats de seguiment de l'estudi MASS a 10 anys es confirma una reducció de la mortalitat relacionada amb l'AAA a pràcticament la meitat i de forma estadísticament significativa, amb un cost estimat de 100 lliures esterlines (£) per pacient inclòs en el cribratge⁸¹. En el seguiment inicial del MASS, en canvi, es trobava que la reducció de la mortalitat global (no només relacionada amb l'AAA) no arribava a la significació estadística, si bé als resultats de seguiment a 13 anys sí que es troba una petita reducció de la mortalitat global que arriba a la significació estadística^{81,178}.

Treballs com el de Svensjö et al. mostren, amb recopilació de dades posteriors i a més llarg seguiment, que tot i les menors prevalences detectades la reducció del risc relatiu pel cribratge és del 42% a un horitzó temporal de 13 anys. Estimen un NNS (*number needed to screen*) de 530, resultant en 4,8 anys de vida guanyats (AVG). El rati incremental de cost-eficiència (ICER) estimat és de 14706 euros/any de vida ajustat per qualitat (AVAQ) o de 11558 euros/AVG, i s'estima que el cribratge poblacional seguiria essent cost-eficient fins a

prevalences poblacionals del 0,5%. A més, asseguruen que els casos que es diagnostiquen per detecció incidental i els costos derivats de seguir i tractar aquests casos no afecten a aquests resultats de modelització econòmica, tot i que aquests augmentin significativament^{78,190}.

Un dels grans dilemes respecte al cribratge a l'actualitat és si aquesta cost-eficiència es mantindrà en el futur degut al progressiu descens de prevalença d'AAA. Si els estudis inicials partien de prevalences en general del 5-7%, les últimes dades del NAAASP aporten un 1,34% i altres estudis de cribratge amb llarg seguiment a països occidentals donen estimacions similars^{71,185} (veure Taula 5). Si bé les anàlisis de cost-eficiència més recents segueixen donant valors que es poden considerar “eficients” d'acord als estàndards econòmics del nostre entorn, els programes de cribratge d'AAA comencen a plantejar mesures i reformes per fer front a aquest fenomen i mantenir la viabilitat, com per exemple la inclusió de dones de subgrups de risc, i mesures per maximitzar la participació als programes de cribratge i augmentar així el nombre de diagnòstics potencials d'AAA^{72,111,142,179,191}. En aquest sentit, prenen un paper clau les SAD de cara al seguiment que cal fer-ne. Com ja es fa al programa de cribratge suec, el NAAASP es planteja establir pautes de seguiment fixes per aquest subgrup, el qual s'ha vist que presenta un percentatge no menyspreable de ruptures tardanes (per probable progressió no monitoritzada a AAA a llarg termini). Aquest subgrup, de cara al cribratge, també presenta dilema intrínsec en el criteri de mesura ecogràfic: si la mesura és *outer-outer* en teoria es podrien detectar més potencials SAD i AAA que si es fa *inner-inner*.

Estudi	Any	Pacients (homes >= 65a)	Prevalença	Mesura ecogràfica
ADAM ⁷⁰	2000	126196	4,2%	<i>Variable</i>
MASS ¹⁷⁸	2002	27147	4,9%	<i>Inner-Inner</i>
Svensjö et al ⁶⁹	2011	22187	2,2%	<i>Leading Edge – Leading Edge</i>
GASP ¹⁹¹	2012	52690	3,82%	<i>Inner-Inner</i>
VIVA trial ¹⁹²	2015	18749	3,3%	<i>Outer-Outer – variable</i>
Benson et al ⁸⁹	2016	24891	1,18%	<i>Inner-Inner</i>
Wanhainen et al ⁸⁸	2016	253896	1,5%	<i>Leading Edge – Leading Edge</i>

Taula 5 – Principals estudis recents de prevalença de l'AAA

Abreviatures: ADAM (Aneurysm detection and management), MASS (Multicenter aneurysm screening study), GASP (Gloucester Aneurysm Screening programme, VIVA (Viborg Vascular)

En base a tot això, i independentment de la política sanitària de cada país, la Societat Europea de Cirurgia Vascular (ESVS) a la seva guia de patologia aneurismàtica aortoiliàca recomana,

amb nivell d'evidència IA d'acord a la literatura disponible, fer cribratge en homes majors de 65 anys en zones on la prevalença d'AAA sigui superior al 4%, cosa que reduiria la mortalitat per AAA a la meitat¹⁵. La Societat Europea de Cardiologia aporta unes recomanacions extensives pel cribratge d'AAA, on essencialment es recomana amb evidència IA a tots els homes de 65 anys o més, i que es pot considerar en dones majors de 65 anys amb antecedent de tabaquisme o en pacients amb familiars de primer grau amb AAA. També estableix unes pautes de seguiment segons diàmetres a considerar (amb evidències entre IIa B i IIb/III C)¹⁹³. En quant a les dones, no hi ha evidència clara per a recomanar el seu cribratge sistemàtic en cap de les guies vigents. L'estudi Chichester va ser l'únic dels estudis randomitzats pioners de cribratge de l'AAA que va incloure dones, i es va detectar una prevalença d'AAA en aquest grup molt baixa (1,1%) i absència de reducció significativa en la ruptura d'AAA en el seu seguiment a 10 anys¹³⁸. Aquest resultat, junt a les estimacions de prevalença en dones que són sempre molt més baixes que en homes a qualsevol àrea geogràfica, fan previsible una molt baixa eficiència d'aplicar un programa de cribratge sistemàtic en aquest grup poblacional.

Pel que fa al cribratge en subgrups de risc, les dades són variables i els nivells d'evidència en les recomanacions més baixos. La *United States Preventive Services Task Force*, a les seves darreres recomanacions (2019), inclou la recomanació de fer cribratge amb ecografia doppler abdominal a qualsevol home de 65 anys o més, amb antecedent de tabaquisme (evidència tipus IB). Aquesta recomanació sorgeix del clar augment de prevalença d'AAA entre els homes fumadors, fet que augmenta significativament la cost-efectivitat del cribratge aplicant-lo només en aquest grup de prevalença augmentada. Hi ha també recomanació amb evidència C de fer cribratge a homes de la mateixa edat amb antecedents familiars de primer grau d'AAA, i amb evidència B en homes de la mateixa edat amb malaltia arterial perifèrica concomitant (és a dir, en aquests casos es tracta de recomanacions dèbils). Es recomana no fer cribratge de dones de més de 65 anys no fumadores, i no hi ha evidència que suporti recomanacions en cap sentit sobre les dones de la mateixa edat amb antecedent tabàquic⁸⁷.

A Espanya, s'han realitzat petites proves de cribratge local però no sistemàtiques sinó per conveniència des d'Atenció Primària, o bé per subgrups de risc. Si bé aquestes suggereixen que es reduirien clarament les morts per AAA i el nombre de cirurgies emergents per ruptura, totes elles indiquen la necessitat de millorar l'evidència i les dades locals estimades de prevalença i econòmiques abans de poder valorar implementar un programa de cribratge poblacional d'abast estatal^{80,90,93}.

Si bé tots els estudis disponibles a nivell internacional semblen recolzar el cribratge poblacional d'AAA pels seus beneficis en termes de mortalitat relacionada i com a pràctica clínica cost-eficient (i així ho suporten els anàlisis de cost-eficiència disponibles sobre la literatura de cribratge d'AAA), cal tenir en compte que hi ha una variabilitat important entre tipus de treballs i països^{142,174}. Aquesta variabilitat, també comentada àmpliament a la literatura, afecta diferents aspectes del cribratge. Per exemple, comporta una rellevant variabilitat de la prevalença d'AAA entre zones geogràfiques i entre estrats d'edat estudiats diferents. També es dona una clara diferència en l'assistència a la invitació de cribratge tant entre gèneres com entre països^{74,85,111,183,186,194}. El cribratge esdevé cost-eficient quan la prevalença és suficientment elevada a la població estudiada, i veiem que les diferents proves de cribratge s'han realitzat en grups d'edat diferents, i clarament a major edat de cribratge s'estima major prevalença d'AAA. Això també porta a la consideració de si s'ha de fer un únic cribratge en el grup estudiat. Els resultats del MASS han mostrat, a llarg termini, un cert augment de les morts per ruptura d'AAA en el grup que havia estat cribrat inicialment. Això porta a debatre si cal fer un nou cribratge en algun punt del seguiment en funció del diàmetre aòrtic trobat inicialment i/o en funció de l'esperança de vida de la població^{18,195,196}. No hi ha recomanacions disponibles amb un nivell d'evidència prou fort al respecte, però la última guia de la societat americana de cirurgia vascular (SVS) suggereix (amb escassa evidència) repetir cribratge als 10 anys a aquells en qui al cribratge inicial es detectés una SAD. Repetir el cribratge en el temps, però, augmenta els costos i per tant empitjora la cost-eficiència previsible del procés d'acord a la literatura d'anàlisi econòmic disponible¹⁰⁴.

A més, l'ecografia doppler com a eina de cribratge aporta variabilitat al procés pel fet de ser explorador-dependent i també tecnologia-dependent (diferents qualitats de dispositius i sondes ecogràfiques). El mètode de mesura està subjecte a variacions inevitables de posició de la sonda i angulació, i a l'experiència de l'operador. Finalment, diferents estudis i programes de cribratge s'han basat en criteris de mesura ecogràfica diferents, cosa que afecta directament a la prevalença de SAD i AAA obtinguda i a la comparabilitat entre aquests treballs. Si bé la literatura més actual, com s'ha comentat abans, suggereix la mesura antero-posterior *inner-inner* com a mètode més fiable per ser el menys variable intra i interexplorador i per tant el més comparable en seguiments, és cert que aquesta mesura pot donar valors fins a 5mm inferiors a la *outer-outer* (i per tant portar a una teòrica infradetecció de AAA petits o de SAD en perdre part del diàmetre aòrtic atribuïble a la paret arterial)^{136,140}. Aquesta controvèrsia no ha estat resolta a la literatura amb cap estudi comparatiu directe de cribratge amb les dues mesures, i

per tant no hi ha cap tipus de recomanació formal al respecte del tipus de mesura a les guies clíniques actuals.

7. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS

7.1. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE DE TESI

L'aneurisma d'aorta abdominal és una patologia asimptomàtica durant la major part de la seva evolució natural, que quan es complica comporta una mortalitat i morbiditat molt elevades i per la qual es té un tractament quirúrgic electiu amb bons resultats. Això, junt amb una estimació de prevalença prou significativa i la possibilitat del seu diagnòstic amb un test ràpid i no cruent (ecografia doppler abdominal) estableixen un escenari òptim per a fer-ne un cribratge poblacional.

A molts països s'han establert aquests programes de cribratge i els resultats en totes les publicacions i revisions al respecte mostren clara reducció en la incidència d'aneurismes trencats i en la mortalitat associada a AAA. En canvi, sembla ser una pràctica cost-efectiva però amb una tendència a l'empitjorament d'aquest paràmetre en gran mesura per la reducció de la prevalença de la malaltia en les darreres dècades. A nivell d'Espanya persisteix obert el debat de si caldria aplicar un programa de cribratge poblacional de l'AAA, i si bé els països que ja l'han establert anys enrere mantenen resultats econòmics favorables, l'inici d'un programa d'aquesta envergadura al nostre país genera dubtes per la inversió i logística que podria requerir en un model sanitari públic saturat i perquè només es tenen estimacions de prevalença a petita escala de la malaltia a través de mostres limitades i sovint poc actuals.

Per tant, sembla necessari determinar la quantitat i qualitat d'evidència científica disponible sobre l'eficiència del cribratge poblacional per AAA, i la realització d'un estudi pilot al nostre país per obtenir dades locals i actualitzades de la prevalença de la malaltia, de cara a valorar la possible cost-eficiència i viabilitat organitzativa d'un cribratge poblacional d'àmbit nacional.

7.2. HIPÒTESI

La prevalença d'AAA al nostre entorn és prou elevada per justificar l'aplicació d'un programa de cribratge poblacional sistemàtic similar al model del programa britànic, preveient uns resultats de cost-eficiència favorables a mig i llarg termini.

7.3. OBJECTIU PRINCIPAL I OBJECTIUS SECUNDARIS

Objectiu principal:

- Obtenir la prevalença d'AAA amb un programa pilot de cribratge poblacional a la zona sanitària AIS Dreta de Barcelona en subjectes de 65 anys, com a mostra representativa del país, i estimar la cost-eficiència a mig i llarg termini d'aquesta pràctica.

Objectius secundaris:

- Realitzar una revisió sistemàtica de la literatura existent més actualitzada sobre programes de cribratge d'AAA al món i determinar la seva cost-efectivitat i cost-utilitat.
- Aplicar eines d'anàlisi metodològic per a estudis econòmics a la literatura de cost-efectivitat del cribratge de l'AAA existent, per determinar si els resultats que aporten són vàlids en base a la qualitat dels treballs.
- Valorar si és factible, a nivell logístic i organitzatiu, aplicar un programa poblacional de cribratge d'AAA similar al britànic al nostre entorn.
- Determinar la prevalença de factors de risc cardiovascular i altres comorbiditats a la població estudiada, i veure si és concordant amb les estimacions poblacionals disponibles.

8. RESULTATS I DISCUSSIÓ

8.1. RESULTATS GLOBALS PUBLICATS

Els resultats d'aquest projecte de Tesi Doctoral han estat publicats en els articles que es referencien a continuació:

- Fité J, Gimenez E, Soto B, Artigas V, Escudero JR, Bellmunt-Montoya S, Espallargues M. Systematic review on abdominal aortic aneurysm screening cost-efficiency and methodological quality assessment. Int Angiol. 2021 Feb;40(1):67-76. doi: 10.23736/S0392-9590.20.04547-2. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33086780. (*ús en la present tesi doctoral autoritzat per l'Editor en Cap de la publicació*).
- Fite J, Gayarre-Aguado R, Puig T, Zamora S, Escudero JR, Solà Roca J, Bellmunt-Montoya S. Feasibility and Efficiency Study of a Population-Based Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program in Men and Women in Spain. Ann Vasc Surg. 2020 Dec 30:S0890-5096(20)31105-5. doi: 10.1016/j.avsg.2020.11.042. Epub ahead of print. PMID: 33387620.

8.2. RECERCA DE L'EVIDÈNCIA DISPONIBLE SOBRE CRIBRATGE DE L'AAA I COST-EFICIÈNCIA, I ELABORACIÓ D'UN PROGRAMA POBLACIONAL PILOT

Es va realitzar en primer lloc una revisió sistemàtica de tota la literatura disponible d'anàlisi econòmic de cost-efectivitat i cost-eficiència sobre cribratge d'AAA al món. Es va dur a terme, amb la col·laboració de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), una recerca amb sintaxi reproduïble de totes les bases de dades disponibles al respecte (*Web of Science, Medline, Cochrane Library, Trip Database, Google Scholar, Scopus Platform* i comunicacions registrades al *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research - ISPOR*). Aquesta sintaxi de recerca es troba detallada als annexes (veure Annex 13.5). A través de la sistemàtica PICOTs i sota la valoració de dos revisors independents, es va fer una primera selecció d'articles pels seus *abstracts*, i posteriorment una segona selecció prèvia definició de criteris d'inclusió i exclusió de cara a obtenir les dades més comparables possible (resultats de cost-utilitat) i recents (articles publicats de 2007 fins l'actualitat) amb un horitzó temporal mínim de 10 anys del model econòmic (veure Annex 13.5). Els estudis finalment inclosos van ser revisats de forma complerta i després de l'anàlisi de resultats de cost-

eficiència i dels seus models econòmics predictors, se'ls va aplicar dos qüestionaris diferents d'ús habitual per a la valoració de qualitat metodològica en estudis econòmics.

Per altra banda, es va establir un equip de treball multidisciplinari de cara a iniciar un programa pilot de cribratge poblacional de l'AAA a tota l'àrea integral de salut (AIS) dreta de Barcelona, dependent de l'Hospital de Sant Pau. Es va implicar a 15 metges d'Atenció Primària (AP) dels diferents Centres d'Atenció Primària (CAP) de la zona sanitària, coordinats des de l'Hospital de Sant Pau com a centre de referència a través dels serveis d'Epidemiologia Clínica i d'Angiologia i Cirurgia Vasculard, i també amb la col·laboració del Servei d'Angiologia i Cirurgia Vasculard de l'Hospital Vall d'Hebron. A través d'una beca PERIS de la Generalitat de Catalunya (especificada a Finançament i Conflictes d'interès) es va poder gestionar la contractació d'una coordinadora logística del projecte, i assumir els costos derivats de comunicació amb els pacients i materials, així com la creació d'una plataforma digital per al registre de pacients i explotació de dades anomenada Clinapsis®. Es va prendre la organització del programa de cribratge del Regne Unit (NAAASP), el més llonge a nivell estatal, com a model a reproduir. Es va establir un circuit de cribratge amb invitació a tota la població de la zona sanitària que complia 65 anys en aquell any natural (nascuts el 1952), tant homes com dones, a una ecografia abdominal aòrtica amb mesures del diàmetre anteroposterior *inner-inner* màxim de l'aorta infrarenal a un dels CAP "a programar segons disponibilitat horària". Aquest disseny d'estudi pilot es troba registrat a Clinicaltrials.gov amb referència NCT036166139. Tots els metges d'Atenció Primària van rebre una formació teòrica i pràctica homologada pel capítol de diagnòstic vascular no invasiu de la SEACV (Societat Espanyola d'Angiologia i Cirurgia Vasculard), reconeguda amb crèdits formatius, abans de poder participar en el programa de cribratge. Es va fer un anàlisi a doble cec per valorar la correlació entre les mesures aòrtiques ecogràfiques d'un cirurgià vascular i dels metges de AP en una submostra de població, amb bons resultats en quant a la mitja de les diferències i la sensibilitat i especificitat per detectar la dilatació aòrtica d'acord als estàndards habituals. Paral·lelament, part dels fons de la beca de recerca rebuda es van dedicar a prendre accions informatives per augmentar en la mesura del possible la participació en la prova pilot a través de tríptics informatius disponibles als CAP, Hospital de Sant Pau i de Vall Hebron i farmàcies de la zona, pòsters distribuïts de la mateixa manera, emissió d'una nota de premsa via Europapress i la realització de conferències informatives sobre el programa d'accés lliure a l'Hospital de Sant Pau (veure Annexes 13.1 a 13.3). Es va fer un seguiment del programa per control de qualitat i incidències a través de reunions periòdiques de tots els serveis i estaments implicats, i en ésser finalitzat es va realitzar un anàlisi del procés i participacions/exclusions a través d'un diagrama de fluxos, i un anàlisi

descriptiu de totes les dades demogràfiques i variables obtingudes a través de IBM SPSS statistics v.22. Finalment, es va fer la inclusió de les dades obtingudes en un model de cost-eficiència teòric basat en un esquema de Markov, comparant el cribratge realitzat amb l'alternativa de no fer cribratge, per obtenir la cost-utilitat del programa pilot realitzat i la seva previsió a mig i llarg termini.

8.2.1. Resultats de l'article "Systematic review on abdominal aortic aneurysm screening cost-efficiency and methodological quality assessment"

Un cop realitzada la recerca sistemàtica a totes les bases de dades bibliogràfiques i a la literatura no indexada de ISPOR (amb la metodologia a dalt esmentada), es van obtenir 88 referències, desglossades en:

- 10 via *Web of Science*
- 2 via *Cochrane Library*
- 24 via Pubmed/Medline
- 13 via *Trip Database*
- 10 via *Google Scholar*
- 26 via *Scopus*
- 3 via ISPOR (2 de les quals ja s'havien obtingut per les bases de dades prèvies)

Aquestes van ser valorades a través de l'*abstract* per dos revisors independents. Es van definir els criteris d'inclusió i exclusió seguint la sistemàtica PICOTs, definint-se la inclusió d'articles basats en programes de cribratge sistemàtic de l'AAA publicats a partir de 2007 i que aportessin resultats d'anàlisi econòmic de cost-utilitat (ICER i els seus components corresponents) en llengua anglesa o castellana (veure Annex 13.4). Es va decidir establir com a criteri d'inclusió només els estudis de cost-utilitat i no els de cost-efectivitat ja que les magnituds dels estudis de cost-utilitat (unitat monetària per AVAQ) resulten més comparables entre treballs diferents. A més, és una mesura que es considera més aplicable en sistemes de salut a la pràctica per incloure tant mortalitat com morbiditat.

Un nombre de 42 manuscrits es van excloure d'acord als criteris definits, i el detall dels motius d'exclusió es troba a l'Annex de la publicació (disponible a la versió *online* de l'article) i també a la secció d'Annexes d'aquesta tesi (veure Annex 13.5). Posteriorment es van eliminar les referències duplicades obtingudes de diferents fonts, i es van obtenir 21 publicacions que es

van sotmetre a revisió del text complert, junt amb una publicació recuperada de ISPOR. D'aquesta lectura i les seves referències bibliogràfiques es van obtenir i afegir als articles inclosos 4 publicacions més que no s'havien trobat en la recerca de bases de dades inicial i que complien els criteris d'inclusió, i també es van revisar a text complert.

Finalment, només 10 estudis de cost-utilitat van ser inclosos complint tots els criteris d'inclusió (data de publicació 2007 en endavant, model d'anàlisi de cost-utilitat i horitzó temporal de seguiment dels pacients de mínim 10 anys). El diagrama PRISMA (*Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) resumint tot aquest procés de selecció es troba a la Figura 1 de l'article publicat. Aquests 10 estudis plantegen tots ells un únic cribratge a la població estudiada.

Els estudis de Kim (Regne Unit), Lindholdt (Dinamarca), Giardina (Itàlia) i Glover (Regne Unit) inclouen un grup d'edat a realitzar cribratge més ampli (homes de 65-74 anys / 64-73 anys / 65-75 anys respectivament)^{185,197-199}. En canvi els de Ehlers (Regne Unit), Spronk (Holanda i Noruega), Sogaard (Regne Unit) i Svensjo/Zarrouk/Hager (Suècia) plantegen cribratge només en homes de 65 anys^{84,189,200-203}.

En extreure els diferents components detallats de cada publicació de l'anàlisi de cost-utilitat a llarg termini de cribratge únic *versus* no cribratge, s'observa molt poca variabilitat en els components de AVAQ per calcular els ICER (totes presenten, per exemple, una estimació molt propera a 10 AVAQ en l'escenari de realitzar-se el cribratge, excepte el treball de Spronk amb 11,55 AVAQ). Per altra banda, el component de costos per als ICER sí que és molt variable entre publicacions, amb rang entre 293 lliures esterlines i 1548 euros. Quan s'analitzen específicament els inputs per la modelització de cada estudi de forma detallada, es veu clarament que els inputs epidemiològics i de distribució de les poblacions i els inputs de creixement anual dels AAA o de ruptura són relativament similars, però en canvi els inputs de mortalitat per tipus d'intervenció varien força entre estudis i, sobretot, la major variabilitat entre els diferents treballs recau en els inputs dels costos sanitaris directes. Aquesta variabilitat es deu sobretot a la diversitat de models de salut pública entre els països on s'han fet els respectius anàlisis, així com diferents formes de finançament o de compra de proves, procediments o tecnologies associades al cribratge de l'AAA. Això, per sí sol, explicaria les diferències "moderades" trobades en els resultats de ICER dels diferents estudis (sempre i quan no es tingui en compte el resultat de Ehlers et al, que com veurem més endavant es pot considerar no fiable per diferents motius metodològics).

Aquesta variabilitat en els costos imputats en el model econòmic de cada estudi fa que els resultats de cost-utilitat a llarg termini (horitzó temporal de 10 anys o més) siguin molt variables entre ells, però sempre considerables eficients d'acord als estàndards econòmics habituals. Els estudis econòmics en euros presenten ICER per AVAQ entre 179 euros i 5673 euros, i els estudis en lliures esterlines uns ICER per AVAQ entre 2970 i 7370 lliures esterlines. Només un dels estudis inclosos, el de Ehlers, dona un resultat marcadament divergent i ineficient, amb 43485 lliures esterlines per AVAQ (com es pot veure a la Figura 9)²⁰¹. En quant als models predictius econòmics, els models teòrics són diferents entre molts dels articles però tots ells indiquen una gradual disminució de l'eficiència quant més llarg és l'horitzó temporal estimat (excloent el treball de Ehlers d'aquest anàlisi de tendència, considerat *outlier*). I en paral·lel, els treballs que consideren cribratge en un grup d'edat ampliat donen resultats de ICER lleugerament menors (més eficients) que els de cribratge només als 65 anys, com és lògic (en augmentar les possibilitats de detecció d'aneurismes ampliant la població d'estudi). Aquestes diferències, però, són mínimes i per tant no les considerem significatives com per indicar quin dels dos models de grup d'edat per cribratge seria superior a l'altre en termes d'eficiència.

Resultats en Unitats Monetàries per AVAQ (Eix Y)



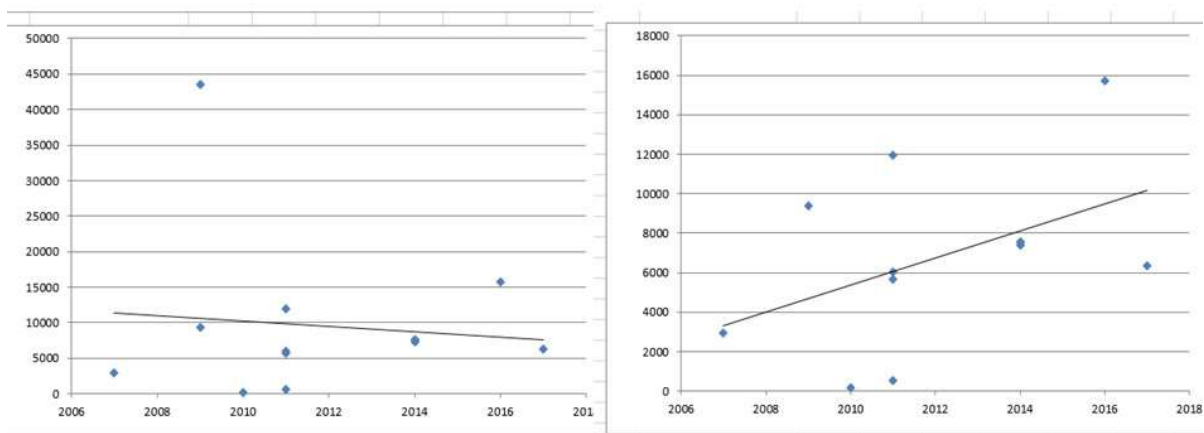
1r Boxplot: 65-74 anys

2n Boxplot: 65 anys; sense Ehlers et al

Figura 9 – Diagrames de caixa dels valors monetaris per AVAQ

La variabilitat en els components dels ICER entre tots els estudis no només és explicable per la variabilitat en certs inputs (ja analitzada), sinó també pels diferents models econòmics de predicció emprats. Independentment d'aquestes diferències, s'objectiva que com més recent és la data de publicació de l'estudi, l'eficiència tendeix a disminuir gradualment (si s'exclou el treball d'Ehlers de la regressió lineal, veure la Figura 10), de la mateixa manera que passa en les modelitzacions econòmiques com més llarg és l'horitzó temporal estimat (augment gradual dels ratis de cost-utilitat). Això és concordant amb l'evidència a la literatura que la prevalença d'AAA va descendent gradualment. Hi ha moltes teories al respecte, des de les millores nutricionals al millor control dels factors de risc associats a l'AAA, sobretot el tabaquisme. Cap d'elles, però, sembla justificar per sí sola la important reducció en la prevalença de la malaltia. Com a malaltia multifactorial, entenem que la interacció dels factors abans esmentats i d'altres menys coneguts deuen conduir, en conjunt, a aquesta disminució^{68,69,71,72,76}.

Resultats en Unitat Monetària per AVAQ (Eix Y) vs Any de Publicació per Estudis amb Horitzó Temporal Llarg (Eix X)



(esquerre: amb Ehlers et al – dreta: sense Ehlers et al)

Figura 10 – Regressió lineal dels valors de ICER segons any de publicació de l'estudi

En molts dels models, com el de Giardina, es veu clarament com l'estimació d'eficiència disminuiria en fer cribratge en edats més avançades¹⁹⁹. Això resulta lògic donat que en grups d'edat més avançades augmenta la mortalitat per qualsevol causa, i augmenten també els AAA

de grans diàmetres, augmentant per tant eventuals troballes amb indicació quirúrgica i incrementant així els costos imputables al programa de cribratge d'AAA.

L'estudi de Ehlers, essent l'únic amb valors de ICER ineficients, presenta una estructura del model econòmic poc detallada, a la publicació hi manquen dades de l'anàlisi econòmic més concretes, i en aquest sentit els propis autors ja havien admès importants limitacions en l'obtenció de dades²⁰¹. La seva publicació ja havia estat discutida en literatura prèvia, a l'igual que ho fem a la nostra revisió. Alguns autors suggereixen que els seus resultats esbiaixats es deuen a un model econòmic erroni¹⁹⁷, però al nostre entendre això per sí sol no justifica tanta diferència amb la resta de treballs, i considerem hi hauria hagut probablement una obtenció de dades errònia. L'homogeneïtat entre els altres articles en quant a obtenir resultats eficients pel cribratge poblacional d'AAA (en comparació amb no realitzar-lo), tot i els diferents inputs de dades i models econòmics, el fet que en cap d'ells hi hagi conflictes d'interès declarats pels autors, i la qualitat metodològica adequada dels treballs, fan poc probable un biaix de publicació o per pressions externes. A Annexes i Materials Complementaris es pot trobar l'esquema de modelització econòmica dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica, així com les taules de treball amb el detall dels diferents inputs i proves de sensibilitat dels models (veure Annex 13.4).

Es va decidir aplicar dues eines de valoració de la qualitat metodològica en estudis de tipus econòmic a les 10 publicacions incloses a la revisió. D'entre totes les disponibles, es va decidir aplicar els qüestionaris de valoració metodològica de Drummond²⁰⁴ i de Caro *et al*²⁰⁵. El motiu d'escollir aquests dos va ser pel seu ús generalitzat per valorar treballs de modelització econòmica a nivell europeu, i se'n van aplicar dos enlloc d'un de sol per assegurar una valoració de qualitat metodològica el més completa possible (donat que el de Drummond és més general i el de Caro detalla més subelements per valorar possibles biaixos). En valorar els resultats dels dos qüestionaris aplicats, es va trobar que 9 dels 10 articles inclosos responien positivament a tots els ítems del qüestionari de Drummond, i més de la meitat responien positivament al 80% o més dels ítems del qüestionari de Caro. És remarcable també, valorat positivament en els dos qüestionaris, que tots els estudis inclosos presenten un anàlisi de sensibilitat dels seus resultats, detectant variables modificables i el seu efecte en la robustesa del model i els resultats obtinguts. Tots aquests resultats ens permeten qualificar els articles inclosos com a estudis econòmics de qualitat metodològica moderada o alta.

Un altre motiu per complementar aquesta revisió sistemàtica amb el doble anàlisi de qualitat metodològica dels estudis inclosos ha estat fer-la diferent de tota la literatura similar disponible.

Quan es revisen publicacions prèvies del camp, ens trobem amb treballs que aporten informacions relativament parcials en comparar-los amb aquest revisió. Moltes revisions i meta-anàlisis previs com els de Ehlers el 2008²⁰¹ o el de Van Gils el 2010²⁰⁶ no inclouen articles dels més recents inclosos en el present estudi, o els manquen alguns dels treballs amb modelització econòmica amb un horitzó temporal llarg. Altres treballs com els de Ferket el 2012¹⁴⁶ o el de Thompson¹⁹⁷ revisen guies de pràctica i diagnòstic de l'AAA incloent implicacions en la cost-efectivitat, però sense fer-ne un anàlisi sistemàtic o bé sense incloure resultats de cost-utilitat detallats. Finalment, treballs com el de Svensjo el 2014¹⁹⁰ o el de Fitzpatrick-Lewis el 2015¹³⁸ i el de Ying el 2019¹⁴² són revisions sistemàtiques sobre l'eficiència del cribratge de l'AAA, però cap d'ells amb un nombre tan ampli d'estudis, i cap adjunta un anàlisi metodològic formal per avaluar la qualitat dels treballs revisats.

Un cop completada la revisió sistemàtica, podem concloure que hi ha evidència suficient i actualitzada a la literatura per afirmar que el cribratge poblacional de l'AAA és actualment una pràctica eficient en homes per sobre dels 65 anys, en base a estudis de modelització econòmica amb models robustos i amb moderada-alta qualitat metodològica. A mig i llarg termini es preveu que ho segueixi essent, tot i presentar certa tendència a la ineficiència progressiva.

8.2.2. Resultats de l'article "Feasibility and efficiency study of a population-based abdominal aortic aneurysm screening program in men and women in Spain"

Recolzats en les dades a dalt analitzades, es va decidir portar a terme una prova pilot de cribratge de l'AAA al nostre medi en forma de cribratge poblacional sistemàtic, sota la hipòtesi que al nostre entorn un programa poblacional també resultaria cost-eficient d'acord a l'evidència disponible. L'objectiu ha estat obtenir els resultats de cost-utilitat reals al nostre entorn, i també una estimació de la prevalença poblacional de l'AAA actual i real al nostre medi, per així poder elaborar futurs anàlisis complementaris com un anàlisi d'impacte pressupostari (*budget impact analysis*). Al nostre país persisteix el debat de si seria realment rentable aplicar un programa poblacional de cribratge donat a dubtes sobre com s'hauria d'organitzar, i sobretot per dades poc fiables de la prevalença real de l'AAA a nivell nacional. Aquest estudi aportaria una estimació de prevalença actual de l'AAA sobre una mostra de població molt àmplia de la ciutat de Barcelona que es podria considerar prou representativa del conjunt del país, i el seu anàlisi de cost-eficiència seria en part extrapolable a escala nacional.

A Espanya les estimacions de prevalença de la malaltia es basen en petits estudis regionals amb estimacions del 4,2% el 2002, 4,7% el 2009, 2,3% el 2016 i 1,5% el 2017^{75,80,90,92}. Els dos primers treballs estimen la prevalença en mostres per conveniència d'homes majors de 65 anys, i els dos darrers a través de mostres aleatoritzades d'homes de 65 a 74 anys valorades des d'Atenció Primària. El 2009 el NAASP del Regne Unit va reportar una prevalença de 1,5%¹⁸⁷, i a Suècia el 2015 es va reportar un 2,2%⁸⁸. Per tant, els resultats semblen prou concordants i confirmant la tendència a tot el món occidental de decreixement de prevalença gradual (cal recordar que els primers estudis estimant prevalença d'AAA com el MASS aportaven a finals dels anys 90 prevalences superiors al 4,2%)¹⁷⁸.

Es va decidir, a semblança del NAASP del Regne Unit, fer un cribratge únic d'AAA per ecografia doppler abdominal a tota la població tant masculina com femenina de la zona sanitària dependent de l'Hospital de Sant Pau, i així no només s'obtindrien les dades de prevalença d'AAA en una mostra poblacional gran del nostre país i els paràmetres per a fer un anàlisi de cost-eficiència, sinó que es podria valorar també si logísticament és factible dur-lo a terme a semblança del programa britànic, o quins canvis caldria plantejar per adaptar-lo al nostre entorn.

Aquest estudi pilot ha estat registrat a Clinicaltrials.gov (NCT036166139), aprovat pel Comitè Ètic de l'Institut de Recerca Biomèdica de l'Hospital de Sant Pau (codi IIBSP-AAA-2013.88) i ha comptat amb la col·laboració de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de la Generalitat de Catalunya. A nivell de supervisió i control de qualitat, es van establir reunions periòdiques de tots els serveis hospitalaris i personal d'Atenció Primària implicats. Tots els pacients cribrats van signar consentiment informat per a participar.

Sobre la població de referència de l'Hospital de Sant Pau (unes 400000 persones, corresponents a l'àrea de salut AIS Dreta), es va convidar a tots els homes i dones nascuts el 1952 (estudi realitzat en l'any natural que complien 65 anys) a través de dades d'un cens de registre sanitari facilitat per les autoritats locals. Es van excloure els pacients amb AAA ja diagnosticat o intervingut, pacients comòrbids a qui no es practicaria cap intervenció si es detectés AAA, pacients que havien estat èxitsus des de l'actualització del cens, i pacients no localitzats (errors de dades de cens). A nivell organitzatiu es van establir 4 períodes de cribratge amb dates definides per l'enviament de cartes de citació, termini màxim per a programar les visites de cribratge, etc. Gràcies a l'obtenció d'una beca de recerca PERIS de la Generalitat de Catalunya es van poder assumir els costos tant materials (telefònics, cartes i enviament, materials informatius) com de contractació d'una Coordinadora Logística per a totes les tasques de programació, resposta telefònica, de correu electrònic o de carta als participants, així com de

repartiment entre punts de cribratge. Es va convidar a tots els potencials participants d'aquesta població per carta 1 mes abans del període de cribratge previst per aquest subgrup poblacional, amb explicació del projecte i telèfon i correu electrònic per a contactar amb la Coordinadora i programar la visita de cribratge. En aquesta trucada de contacte s'interrogava pels criteris d'exclusió abans esmentats i si es complien els requisits, es programava al participant per a cribratge en un dels CAP de la zona. Pels que no contactaven després de la primera carta, s'enviava una segona carta a meitat del període de cribratge per intentar augmentar la participació. De la mateixa manera, als que s'havien programat per a visita de cribratge però no es presentaven a la visita se'ls trucava per reprogramar fins un màxim de tres vegades.

Els punts de cribratge eren 5 CAP de la zona amb disponibilitat d'ecògraf doppler i sonda ecogràfica convex de 3,5-5 Mhz, amb la participació voluntària de 15 metges d'Atenció Primària que dedicaven unes 3 hores setmanals per a realitzar aquestes visites de cribratge programades per la Coordinadora com a nexa central. Es va decidir aplicar un sistema de funcionament similar al del programa de cribratge de l'AAA britànic per intentar simplificar els costos d'un eventual programa a nivell estatal, per la major accessibilitat dels CAP per a la població general i també per l'evidència disponible sobre el cribratge des d'Atenció Primària. Diversos estudis recalquen que els professionals d'Atenció Primària, si tenen una formació prèvia en ecografia doppler abdominal aòrtica, presenten bona concordança de resultats amb els radiòlegs o els cirurgians vasculars en la discriminació ecogràfica entre aorta abdominal sana i AAA. S'han reportat coeficients de correlació intraclasse superiors a 0,8 en el discriminació ecogràfica d'AAA entre metges de AP i cirurgians vasculars o radiòlegs.

Per aquest motiu es va realitzar als 15 metges d'Atenció Primària participants una formació teòrica i pràctica homologada per la Societat Espanyola d'Angiologia i Cirurgia Vascular (SEACV) reconeguda amb crèdits formatius pel Ministeri d'Educació. Per a confirmar aquesta capacitat, en una submostra dels pacients cribrats es va realitzar una doble mesura aòrtica a doble cec entre metges de AP i un cirurgià vascular en el mateix ecògraf, obtenint-se un coeficient de correlació intraclasse (CCI) de 0,668 (0,487 – 0,781 IC 90%) i una desviació mitjana de les mides de 1,91mm (DE 1,87). Si bé el valor de CCI no semblaria òptim, cal comentar que és comprensible donat que s'estan comparant mesures on les variacions màximes són d'escassos mil·límetres (s'han obtingut poques mides aòrtiques amb diàmetres grans) i realitzades amb una prova que ja té habitualment un marge d'error estimat superior a 0,5mm. La baixa desviació mitjana de les mesures, però, és un bon indicador de concordança d'acord a la literatura disponible^{77,80,93,135}. Cal recordar que l'objectiu en el cribratge no és la mida exacta

de l'aneurisma per sí mateixa, sinó la discriminació entre aorta sana i aorta patològica, i amb les desviacions mitjanes trobades es suggereix una adequada fiabilitat a l'hora de discriminar una SAD o AAA en mans dels metges de AP entrenats.

Totes les inclusions i exclusions, així com les dades obtingudes dels pacients a la visita de cribratge i de l'ecografia doppler, es van incorporar a la base de dades online Clinapsis®. Tota visita de cribratge consistia en un qüestionari mèdic general i amb detall en els factors de risc cardiovascular i d'AAA coneguts, un qüestionari de valoració de l'estat anímic (EuroQol 5-D) i de percepció de salut del pacient (Escala Visual Analògica), i la mesura de l'ecografia doppler registrada en mil·límetres.

Els factors de risc i antecedents, registrats d'acord a les definicions de l'Enquesta de Salut Poblacional del Catsalut 2019 (pública i disponible a https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/) van ser:

- Gènere
- Pes, estatura, índex de massa corporal i perímetre de cintura
- Tabaquisme
- Antecedents familiars de AAA de primer o segon grau
- Presència d'altres aneurismes coneguts (no abdominals aòrtics)
- Hipertensió, diabetis mellitus, dislipèmia
- Antecedents de cardiopatia isquèmica, patologia cerebrovascular o malaltia arterial perifèrica

Un cop realitzada la visita, i com s'especifica a l'article publicat adjunt a la present tesi, es procedia de manera diferent en funció del resultat de la ecografia doppler abdominal (que es registrava en mil·límetres). En els casos amb una mesura aòrtica fiable inferior a 30mm, el pacient rebia consells de prevenció cardiovascular i se'l donava d'alta de la prova pilot. En els casos amb diàmetre aòrtic igual o superior a 30mm, visualització no fiable o abdomen hostil per l'ecografia, el pacient es derivava a Cirurgia Vascular de l'Hospital de Sant Pau on en tots els casos es repetia l'ecografia doppler abdominal, aquest cop feta per un Cirurgià Vascular. Si aquesta segona ecografia a l'hospital mostrava diàmetres iguals o superiors a 55mm en home o 50mm en dona, es demanava un angiòTC per estudi amb intenció de planificació quirúrgica. En cas de ser tributaris a reparació de l'aneurisma, ja quedaven incorporats als protocols de funcionament propis del servei, ja fora del programa de cribratge, per a completar estudis de cara a intervenció. A semblança del programa de cribratge britànic, es va decidir per consens

fer totes les mesures aòrtiques de forma antero-posterior i *inner-inner*. Això es va decidir en part per ser la forma de mesura aòrtica més estesa al nostre entorn, i també d'acord a l'evidència que la defineix com la forma de mesura més reproducible i menys artefactable. És, però, cert que és la mesura que més infraestima el diàmetre aòrtic respecte al real que pot aportar una prova com l'angioTC. Com posteriorment es comentarà, aquest mètode de mesura s'ha de tenir en compte de cara a la interpretació dels resultats d'aquesta prova pilot en comparació a altres programes de cribatge del món amb mètodes de mesura diferents. Pel propi sistema de mesura, que exclou el gruix de les parets aneurismàtiques del valor obtingut, és assumible que haurà provocat certa infradetecció tant d'aneurismes petits en casos al voltant del llindar dels 30mm, com també de les SAD (25-29mm). Un altre mètode de mesura potser podria influir en la prevalença d'AAA obtinguda, però de forma moderada com es discutirà més endavant.

Un cop va concloure el programa pilot de cribatge, es va realitzar un anàlisi estadístic descriptiu de totes les variables registrades dels pacients amb software IBM SPSS Statistics v.22 (detallat a la taula de la publicació adjunta). A nivell descriptiu, com es detalla a l'article publicat, entre gener de 2017 i març de 2018 es va convidar al cribatge a 4730 persones que complien criteris d'inclusió per edat de la nostra àrea sanitària. En concret van ser 2089 (44,2%) homes i 2641 (55,8%) dones. De tots ells, es van excloure 95 (4,5%) homes i 86 (3,3%) dones. De les exclusions en homes les causes van ser:

- 5 amb diagnòstic ja conegut d'AAA
- 4 ja intervinguts per AAA
- 8 èxits que no constaven al cens obtingut
- 77 per dades de contacte errònies o inexistent

De les dones excloses les causes van ser:

- 2 amb diagnòstic ja conegut d'AAA
- 4 èxits que no constaven al cens obtingut
- 2 presentaven comorbiditats greus incompatibles amb eventual reparació aòrtica
- 78 per dades de contacte errònies o inexistent

Es va assolir una participació del 50,3% (N=1004) en homes i del 44% (N=1123) en dones, que es va aconseguir augmentar fins un 51,5% després de la segona ronda de cartes convidant al cribatge. Un 9,5% (N=229) van declinar assistir al cribatge, i un 0,6% (N=15) va acabar essent descartat després de no presentar-se en 3 visites programades. Els valors de participació resulten inferiors als registrats als programes de cribatge britànic i suec^{84,185,194}. Per altra banda, aquests

valors sí que són més similars als trobats al nostre propi país en altres programes de cribratge com el de càncer colorectal (43,6% el 2019) o el del càncer de mama (54,7% el 2019) tot i la seva major difusió mediàtica^{207,208}. Per tant, la baixa participació semblaria atribuïble a les diferències d'actitud socio-sanitària de la població espanyola respecte a poblacions com la sueca o la britànica, i no a factors de funcionament o errades logístiques del programa pilot i la seva organització. Es van dur a terme conferències informatives a diferents punts i mesures de difusió mediàtica per intentar maximitzar les taxes de participació a la prova pilot de cribratge d'AAA, incloent impressió i difusió de tríptics i pòsters informatius als CAP de la zona, l'Hospital de Sant Pau i les farmàcies del territori. També es va fer una nota de premsa pels mitjans audiovisuals locals i una pàgina web de consulta del programa pilot (aquests recursos es poden consultar a Annexes 13.1, 13.2 i 13.3). Un factor que pot explicar, en part, la baixa participació al subgrup de dones (habitualment un subgrup amb majors participacions que els homes a tots els programes de cribratge arreu del món) és un error logístic que va patir el programa pilot. Degut a un error de tràmit un 18% de les dones de la nostra població d'estudi no va rebre la segona carta recordatori, que s'enviava un mes després de la primera carta. Independentment de tot això, el valor de participació baix en relació a altres programes de cribratge poblacional d'AAA al món es pot considerar una limitació d'aquest treball.

De les 2127 ecografies doppler de cribratge realitzades en total a Atenció Primària, només el 2,2% (N=47) van haver de ser repetides per Cirurgia Vascular per dificultats tècniques del metge de família o per mesura no fiable. Només una d'elles tampoc va poder donar una mesura fiable a l'ecografia realitzada per Cirurgia Vascular, pel que va requerir un angioTC programat que va descartar finalment l'AAA. 10 pacients es van enviar per mesura aòrtica superior a 30mm (AAA), de les quals 5 es van confirmar a l'ecografia doppler feta per Cirurgia Vascular. Aquesta dada no dista de la taxa de falsos positius des de AP del programa britànic de cribratge (3,2%)¹⁸⁷.

Aquesta és fins al moment la primera prova pilot al nostre país de cribratge poblacional sistemàtic de l'AAA, i també una de les poques realitzades al món on s'ha inclòs a les dones de la població. Les dades obtingudes són de gran importància per la seva actualitat i representativitat a nivell estatal en comparació amb les obtingudes fins ara a Espanya, totes d'estudis d'estimació de prevalença a menor escala o d'estudis de cribratge oportunista^{75,80,90,91,209}. El model organitzatiu de la prova pilot es va basar en el programa britànic per ser el més consolidat i reevaluat logísticament, considerat cost-eficient fins a dia d'avui en els successius anàlisis que se n'han fet, amb la mateixa població diana (afegint les

dones en el nostre cas) i pel mètode ecogràfic de mesura aòrtica. A diferència del programa britànic, però, en el nostre cas els metges d'AP han tingut un rol menor en quant a que no participaran en el seguiment dels AAA detectats. En aquest sentit, cal recordar que en aquesta prova pilot la seva tasca de cribratge no ha estat remunerada i a que, competencialment, al nostre país un AAA del diàmetre que sigui és patologia a ser derivada a Cirurgia Vasculard. Hi ha àmplia literatura que avala el paper dels metges de AP per a fer aquestes visites de cribratge, pel seu coneixement global del pacient i dels factors de risc, menors despesa logística del procés de cribratge i, en el cas del programa britànic, per facilitar el seguiment dels pacients cribrats (que, en el nostre cas, correspon a Cirurgia Vasculard de l'hospital de referència)^{93,210,211}. A més, aquest coneixement global del pacient permet també al propi professional de AP discriminar aquells pacients amb AAA però que no serien tributaris de reparació electiva, descongestionant els serveis referència de Cirurgia Vasculard.

La prevalença obtinguda d'AAA en homes va ser del 0,5% (N=5), tenint en compte que si s'haguessin inclòs els pacients descartats del cribratge per AAA ja intervingut o conegut la prevalença en homes de 65 anys seria 1,4% (5 obtinguts pel cribratge + 9 amb AAA prèviament conegut). Els 5 casos detectats de AAA *de novo* eren pacients fumadors, pel que la prevalença en el subgrup d'homes de 65 anys fumadors arriba al 2,67% (N=187), i si incloem els ex-fumadors, del 0,72% (N=692). Al nostre estudi, la prevalença trobada d'AAA en dones va ser nul·la. En quant a les SAD, en homes la prevalença va ser del 2,9% (N=29) i en dones del 0,08% (N=2). La mitjana de diàmetres aòrtics va ser 16,5mm (CI 95%: 16,4-16,7), i desglossada per gènere 17,9mm (CI 95%: 17,7-18,1) en homes i 15,3 (CI 95%: 15,1-15,4) en dones, essent una diferència estadísticament significativa a l'anàlisi bivariant.

En fer l'anàlisi descriptiu de la resta de variables recollides a la visita de cribratge, la majoria de factors de risc cardiovascular registrats s'han trobat en percentatges semblants als descrits a la literatura prèvia i a les Enquestes de Salut Poblacional del Catsalut 2019 de la població de Barcelona (com es pot veure detalladament a la *Table I* de la publicació). Destaca que un 4,8% (N=102) dels pacients cribrats presentava antecedent familiar d'AAA (3,3% de primer grau i 1,5% de segon grau). En desglossar-ho per gènere, el 3,9% (N=39) d'homes i un remarcable 5,6% (N=63) de dones, xifres que mostren una presència significativa de la malaltia al nostre entorn que contrasta amb la prevalença en cribratge als 65 anys tan baixa que s'ha obtingut. Curiosament, cap dels 5 casos d'AAA detectats en homes a la prova pilot va referir antecedents familiars d'AAA. Com s'ha suggerit en altres estudis, donat que l'*American Cardiology College / American Heart Association* inclou des de fa temps a les seves recomanacions el

cribratge ecogràfic d'AAA quan hi hagi antecedents familiars¹¹⁹, és plausible pensar que molts dels casos amb antecedents familiars ja haurien estat cribrats prèviament de forma oportunista i per tant haurien estat exclosos d'aquesta prova pilot. Amb el present estudi finalitzat, no podem saber si els pacients exclosos del cribratge per AAA ja conegut tenien antecedents familiars de la malaltia de cara a corroborar aquest supòsit.

Aquesta prevalença tan baixa que s'ha obtingut pot tenir relació també amb el mètode de mesura ecogràfica *inner-inner* que es va aplicar. Si bé els altres mètodes de mesura ecogràfica haurien donat mesures superiors de l'aorta, d'acord a la literatura disponible aquesta diferència a l'alça seria lleu i per tant no hauria d'haver repercutit de forma marcada a la prevalença obtinguda^{133,136,140}. Si incloem a l'estimació de prevalença els AAA prèviament diagnosticats (exclosos de la prova pilot de cribratge), el valor de prevalença (1,4%) si que resulta més concordant amb els d'altres programes de cribratge poblacional en homes de 65 anys (com reporten Svensjö i Wanhainen^{78,88}, tots dos 1,6%). Com resulta esperable, la prevalença obtinguda si que resulta marcadament inferior a la de treballs on s'estima la prevalença d'AAA en grups d'edat ampliats (65-74 anys), amb valors entre 1,5% i 2,3%. Aquesta baixa prevalença també cal emmarcar-la en un context de tendència global a la disminució de prevalença de la malaltia per factors incerts. Les darreres revisions dels resultats del cribratge d'AAA del Regne Unit publiquen una prevalença de 1,34%, mentre que el 2010 eren d'un 3%¹⁸⁷. El clar augment de la prevalença d'AAA si considerem només els subgrups poblacionals de fumadors i ex-fumadors és esperable sabent la relació del tabaquisme amb la gènesi i creixement dels aneurismes. I això justifica que algunes societats científiques i guies clíniques recomanin el cribratge d'AAA selectivament només en aquests subgrups de risc^{87,119,184}. Hi ha treballs, com els de Jones et al.¹⁷⁴ i Earnshaw et al.²¹², que recomanen a tots aquells països sense programa de cribratge poblacional aplicar un cribratge oportunista en individus d'alt risc, tant homes com dones (història familiar d'AAA de primer grau, fumadors, presència de diversos factors de risc cardiovascular), independentment de l'edat.

La prevalença nul·la d'AAA obtinguda en dones també resulta concordant amb la literatura disponible al nostre entorn. Si bé l'estudi Chichester, l'únic sistemàtic que va incloure dones a la població d'estudi, aportava una prevalença d'AAA en dones de 1,3%, cal tenir en compte que va incloure un grup d'edat ampliats (65-80 anys). A més, va ser realitzat i publicat a inicis del segle XXI²¹³. Tots els estudis, de diferents tipus, coetanis a aquest treball estimaven prevalences d'AAA molt superiors a les obtingudes en treballs més actuals. Si es revisa acuradament la presència dels factors de risc registrats a la prova pilot separats per gèneres

(veure *Table I* de l'article publicat), es veu que el tabaquisme presenta incidències similars als dos grups (18% en homes i 14% en dones) però en canvi d'altres com la hipertensió arterial, obesitat, diabetis mellitus i malaltia cardiovascular són significativament menys prevalents a les dones estudiades. Hi ha estudis de modelització econòmica sobre les poques dades disponibles en cribratge d'AAA en dones, sense obtenir-se cap model que es pugui considerar cost-efectiu¹¹¹. L'evidència disponible a títol més general sobre cribratge d'AAA en dones és escassa i insuficient per donar recomanacions formals per aplicar-lo, i per discernir en el balanç de beneficis i danys potencials del cribratge poblacional d'AAA en dones de més de 65 anys que mai han fumats. La darrera guia de *U.S Preventive Task Force Recommendations* desaconsella el cribratge d'AAA sistemàtic en dones, i el suggereix (no recomana) de forma individualitzada sempre que hi hagi coexistència de factors de risc com el tabaquisme⁸⁷.

De cara al cribratge en un context de baixa prevalença d'AAA, pren especial importància el maneig dels SAD. Als resultats de seguiment, l'estudi MASS va detectar casos de mort per ruptura de l'AAA en pacients que al cribratge inicial s'havien considerat SAD amb diàmetres aòrtics entre 25 i 29mm⁸¹. Al programa suec de cribratge d'AAA, Svensjö i el seu grup han publicat que, respecte al 1,5% de SAD detectades al cribratge, si es fa re-cribratge als 5 anys aproximadament el 50% han progressat a diàmetres aòrtics superiors a 30mm, augmentant significativament la prevalença d'AAA obtinguda al cribratge inicial⁸⁸. De fet, al seguiment de la cohort cribrada a Uppsala s'ha corroborat que als 10 anys el 23% de les SAD han requerit intervenció quirúrgica. Hafez et al. van mostrar, a partir de la cohort de l'estudi Chichester, que al seguiment hi havia un 2,8% d'incidència de nous AAA dels quals el 68% havien sigut aortes amb diàmetres 25-29mm al cribratge inicial, i les van definir originalment amb el terme "aneurismes en desenvolupament"¹⁹⁶. El mateix autor ha participat en un estudi observacional de cohorts multicèntriques on s'ha vist que, als 13 anys del cribratge, el 50% de les SAD han arribat als 55mm de diàmetre, dada rellevant tenint en compte que els homes cribrats als 65 anys de la població estudiada tenen una esperança de vida mitjana propera als 20 anys¹⁹⁶. El grup de seguiment del programa de cribratge d'AAA de Gloucestershire, de forma concordant, reporta que el 10% de les SAD ha progressat a rang quirúrgic als 10 anys de seguiment⁷². És per aquest motiu que guies actuals com la de la *European Society of Vascular Surgery (ESVS)* indiquen una revaloració per ecografia doppler a mig termini (suggerint als 10-15 anys) de tots aquells pacients amb troballa de SAD, amb un grau d'evidència IIB¹⁵. Al nostre estudi pilot, 29 pacients homes han estat diagnosticats de SAD. Assumint que aproximadament el 50% progressaria a AAA en 5 anys, si apliquéssim un nou cribratge d'aquest subgrup el 2022 la prevalença d'AAA de la nostra cohort masculina passaria del 1,4% actual (incloent els casos

descartats per AAA ja conegut) al 2,9%. Aquest valor ja és més proper als valors disponibles a la literatura en cribratge d'AAA incloent grups d'edat més amplis que els 65 anys estrictes aplicats a la nostra prova pilot.

Posteriorment, es van obtenir les dades de costos directes i indirectes associats a tot el procés de cribratge, i del seguiment dels casos detectats de AAA i el seu maneig posterior a través de dades de costos facilitades per Administració de l'Hospital de Sant Pau i per la pròpia Generalitat de Catalunya. Amb totes elles es va realitzar un model d'estimació de cost-eficiència basat en un model de Markov, comparant els escenaris de fer cribratge poblacional de l'AAA *versus* no fer cribratge, en base a les dades de la nostra prova pilot (veure Figura 11). Per alguns paràmetres que podien mancar es van fer assumpcions amb xifres obtingudes d'enquestes de població o de barems sanitaris de tipus general de la Seguretat Social. Les estimacions pels costos de seguiment dels AAA i dels AAA intervinguts, per exemple, es van basar en les freqüències esperables d'acord a les guies clíniques en ús a l'Hospital de Sant Pau, tant en la realització d'ecografies doppler i visites en el temps com en la realització d'angioTC. L'elecció d'un model de Markov d'entre totes les opcions de modelització econòmica disponibles va ser pel tipus de patologia en estudi i pels inputs disponibles^{204,214,215}. Es va fer un anàlisi bàsic de sensibilitat del model amb correccions per evitar canvis substancials dels resultats en la variació d'inputs com el tipus d'intervenció aòrtica, els costos hospitalaris variables i el supòsit d'evolució de la cohort estudiada de ciutadans de Barcelona.

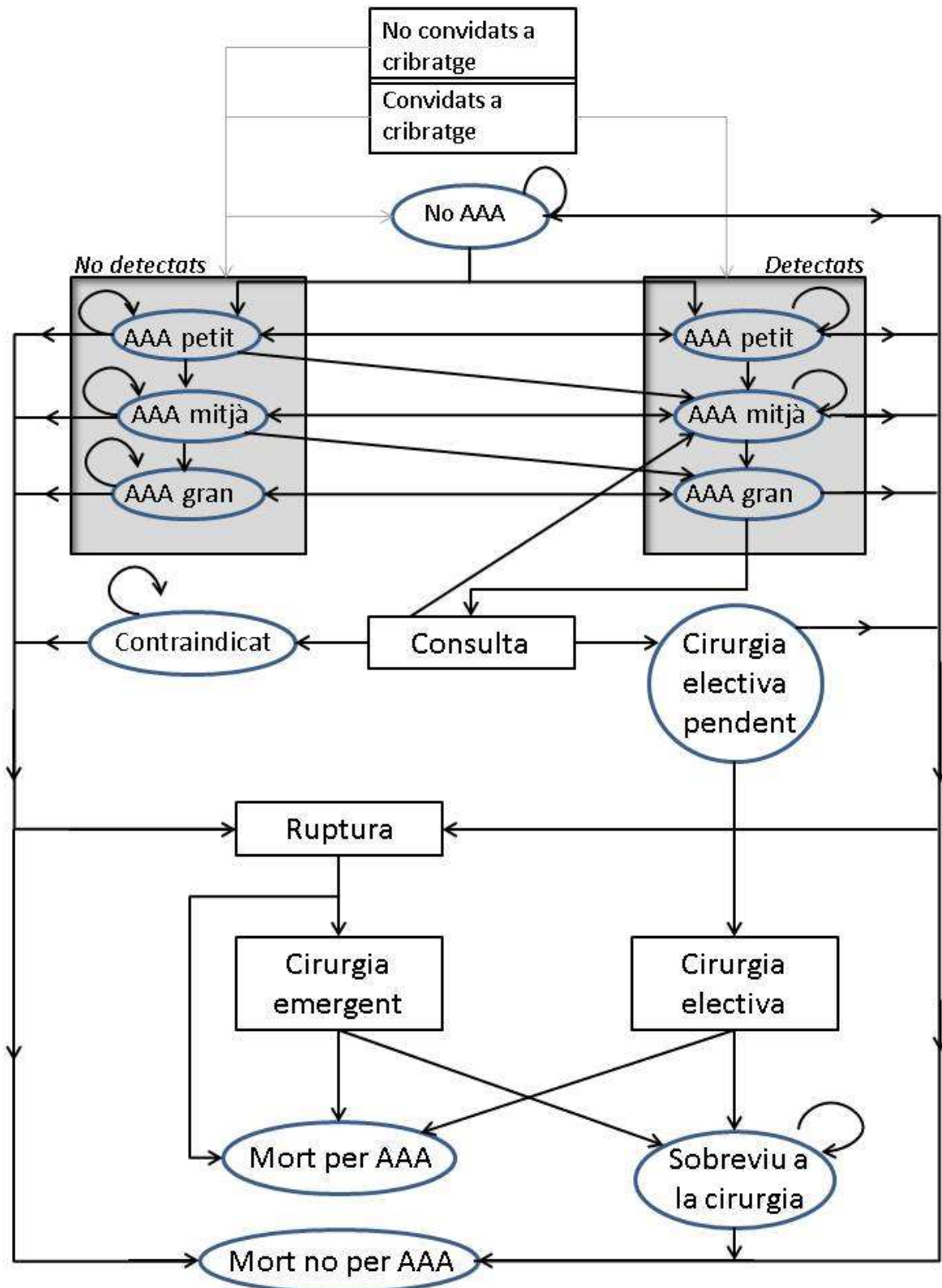


Figura 11 – Model de Markov de la prova pilot per estimació de cost-eficiència a mig i llarg termini

Es van obtenir els següents ICUR (*incremental cost-utility ratios*, expressats en Euros per AVAQ) d'establir el nostre model de cribratge *versus* no cribratge de l'AAA, i els següents ICER (*incremental cost-effectiveness ratios*, expressats en Euros per AVG), en funció dels 4 escenaris finals possibles en funció del tipus de reparació aòrtica electiva o en ruptura de l'AAA (veure Taula 6 i Taula 7).

ICUR	<i>I: Cribratge EVAR- C: Urgències EVAR</i>	<i>I: Cribratge EVAR- C: Urgències Oberta</i>	<i>I: Cribratge Oberta- C: Urgències Oberta</i>	<i>I: Cribratge Oberta- C: Urgències EVAR</i>
HT 10 anys	38.955	41.239	40.753	39.455
HT 30 anys	13.847	15.368	15.186	13.664

Taula 6 - Resultats del ICUR pels quatre escenaris segons tipus d'abordatge quirúrgic i horitzó temporal del model. (Dades en euros per AVAQ).

ICER	<i>I: Cribratge EVAR- C: Urgències EVAR</i>	<i>I: Cribratge EVAR- C: Urgències Oberta</i>	<i>I: Cribratge Oberta- C: Urgències Oberta</i>	<i>I: Cribratge Oberta- C: Urgències EVAR</i>
HT 10 anys	31.665	33.521	33.126	32.071
HT 30 anys	10.641	11.811	11.670	10.501

Taula 7 - Resultats del ICER pels quatre escenaris segons tipus d'abordatge quirúrgic i horitzó temporal del model. (Dades en euros per AVG).

D'acord als llindars d'eficiència considerats habitualment al nostre entorn (20000-25000 euros/AVAQ), els valors previstos a 30 anys del model són acceptables, però els valors a un horitzó temporal de 10 anys són ineficients. Emprant la mateixa modelització econòmica, si s'aplicava només a la subpoblació fumadora i ex-fumadora els valors de ICUR i ICER estimats disminuïen dràsticament (millorant per tant en termes de cost-efectivitat i cost-utilitat).

Es va fer un anàlisi de cost-eficiència (cost-utilitat, és a dir per estimar cost en unitats monetàries per AVAQ guanyat) per, com s'ha comentat abans, poder obtenir una mesura en unitat comparable a la literatura més fiable disponible (inclosa a la revisió sistemàtica que conforma la primera publicació d'aquesta tesi), i per incloure en la valoració el concepte de morbiditat i no només de mortalitat per la patologia estudiada. Això es va considerar de cabdal importància donat que, amb el cribratge, s'està fent detecció d'una patologia asimptomàtica i per tant cal considerar també l'impacte en la salut i benestar anímic del subjecte de la pròpia prova de

cribratge i de l'eventual descobriment d'una patologia que s'ignorava²¹⁶. A més, les intervencions per AAA no són exemptes de riscos i en alguns casos cal considerar seqüeles no vitals que afecten a la qualitat de vida dels pacients tractats (complicacions post-intervenció del tipus deteriorament de la funció renal, complicacions de ferida quirúrgica en la cirurgia oberta, disfunció sexual...) ^{188,217}. Per poder estimar resultats en Euros / AVAQ, donat que estudiem una patologia que es pot considerar crònica (evolució lenta i perllongada en el temps,) i amb estadis definibles i mútuament excloents (aorta sana, SAD, AAA per seguiment, AAA quirúrgic, AAA intervingut, mort per AAA), el model econòmic d'estimació més adequat era clarament un model de Markov.

El funcionament logístic del programa de cribratge va resultar viable i positiu en termes de bona coordinació entre diferents nivells del sistema sanitari del país i diferents organitzacions, i de bona aplicació del programa. En canvi, els resultats de cost-utilitat obtinguts no són els esperats. D'acord als estàndards habituals en economia sanitària a l'entorn europeu²¹⁸⁻²²⁰, els resultats estimats a 30 anys d'aplicació d'un programa de cribratge d'AAA al nostre entorn es poden considerar eficients, però els resultats a curt termini i els estimats a 10 anys són marcadament ineficients. Si es té en compte el context pràctic d'aquests resultats de modelització (sistema públic de salut amb recursos limitats, plausibilitat política per fer una inversió inicial elevada que esdevindria rentable a tan llarg termini, prevalença de la malaltia en gradual descens), el nostre estudi porta a desaconsellar la implementació d'un programa poblacional de cribratge al nostre entorn. No s'ha realitzat un estudi d'impacte pressupostari sobre les dades obtingudes en aquesta prova pilot, però els resultats de cost-eficiència suggereixen clarament que la inversió inicial seria massa alta per esdevenir rentable en termes de cost-eficiència a un molt llarg termini, i sempre en el supòsit que la prevalença d'AAA no decreixés encara més en aquests 30 anys. Si això passés, podria donar-se la situació que ni tan sols a 30 anys d'horitzó temporal de la implementació d'un cribratge poblacional d'AAA, aquest arribés a ser cost-eficient.

A més, la modelització realitzada no inclou als costos directes de les potencials hores de treball extra del personal implicat, o contractació de nou personal per a un programa de cribratge, ja que tots els implicats han participat a la prova pilot de forma altruista. Aquestes despeses, tot i que de poca magnitud en relació a les altres, també anirien en detriment de l'eficiència estimada d'un programa poblacional de cribratge a mig i llarg termini. Aquests resultats poc eficients no només s'expliquen per la baixa prevalença d'AAA obtinguda, molt inferior a l'esperada, sinó també en part per la moderada taxa de participació.

Aplicant la mateixa modelització econòmica, amb els mateixos inputs, només a la població fumadora i ex-fumadora, els resultats de cost-eficiència estimats a 10 i 30 anys si que esdevenen eficients. Aquest subgrup de la nostra població, però, és molt reduït i per tant fa l'estimació amb la modelització econòmica poc fiable per extrapolar-la i fer-ne recomanacions formals.

Això ens porta a concloure que un programa poblacional de cribratge d'AAA per ecografia doppler realitzat des d'Atenció Primària és viable logística i organitzativament al nostre entorn. En canvi, la baixa prevalença obtinguda comporta uns resultats de cost-efectivitat i de cost-utilitat a la modelització només eficients a molt llarg termini, que ens porten a desaconsellar la seva implementació a nivell nacional. D'acord als resultats, podem afirmar que al nostre entorn el més adequat en termes d'eficiència seria el cribratge del subgrup de fumadors i ex-fumadors, junt al cribratge oportunista que ja es realitza habitualment. També suggerim que aquest cribratge de subgrups de risc es podria realitzar des d'Atenció Primària amb bons resultats previsibles.

8.2.3. Discussió sobre la diferència de resultats de cost-eficiència entre la literatura disponible i la nostra prova pilot de cribratge d'AAA

Hem vist com, a través d'una revisió sistemàtica completa de la literatura disponible, es disposava d'evidència econòmica suficient amb una qualitat metodològica moderada/alta per poder afirmar que el cribratge poblacional d'AAA en homes de 65 anys o més és cost-efectiu i es preveu que ho segueixi essent en el temps. A més, els models econòmics inclosos eren metodològicament robustos i la seva estimació de resultats és poc canviant en els respectius anàlisis de sensibilitat. En canvi, la prova pilot de cribratge de l'AAA que es va portar a terme, amb excel·lents resultats logístics, ha obtingut una prevalença molt inferior a l'esperada per estimacions de la literatura, i en conseqüència uns resultats de cost-eficiència a la modelització molt desfavorables. Aquests no justificarien la inversió pressupostària inicial per establir un programa poblacional, i en canvi orienten a un cribratge per subgrups poblacionals de risc o a reconsiderar altres estratègies com el re-cribratge en el temps o el cribratge en grups d'edat ampliat.

Les teories que podrien explicar aquesta tan baixa prevalença trobada al nostre entorn són diverses. En primer lloc, un sistema sanitari públic i d'alta tecnologia com el nostre, universal i accessible a tothom, explicaria un gran nombre de realitzacions de proves d'imatge que

afavoririen en molts casos el diagnòstic casual dels AAA. A la nostra prova pilot, de fet, s'han diagnosticat tants AAA com AAA ja eren coneguts prèviament al cribratge a la població estudiada. En aquest sentit també es podria considerar que el nostre sistema sanitari ha optimitzat molt el control de factors de risc cardiovascular al nostre medi, cosa que aniria en favor de la disminució en la prevalença d'AAA. També es podria suposar que les estratègies de cribratge oportunista en pacients amb factors de risc, seguint recomanacions de diferents guies clíniques o a discreció dels facultatius, per sí soles estarien resultant molt efectives al nostre entorn sanitari.

També caldria considerar factors geogràfics i genètics en aquesta divergència. La majoria de treballs i programes de cribratge rellevants inclosos a la revisió sistemàtica s'han dut a terme a països del nord d'Europa. És sabut, per exemple, que al centre i l'est d'Àsia la prevalença d'AAA és significativament menor que a occident^{85,221}. No seria inapropiat considerar que a la zona mediterrània d'Europa les diferències genètiques poblacionals i la interacció de factors ambientals (com diferències climàtiques i alimentàries) expliquessin una menor prevalença d'AAA en comparació amb el nord d'Europa. Essent una malaltia multifactorial complexa, qualsevol d'aquestes variables podria justificar de manera plausible diferències parcials en la prevalença i progressió dels AAA entre poblacions diferents.

Hi ha una sèrie de limitacions i aspectes concrets de la nostra prova pilot que s'han de tenir en compte per la seva repercussió a la modelització econòmica i a l'extrapolació dels resultats. Una d'elles són les dades d'utilitat utilitzades, obtingudes del Institut Nacional d'Estadística (INE). Totes elles són dades de qualitat de vida prèvies al cribratge, i per tant no consideren l'efecte psicològic d'aquesta intervenció o l'efecte del diagnòstic d'AAA en els casos detectats al cribratge, i no disposem d'aquesta dada posterior al diagnòstic en els casos detectats.

Per altra banda, si bé el nombre total de pacients convidats al cribratge i els finalment cribrats és significatiu i similar al d'altres programes de cribratge oficials del país, cal tenir en compte que és una població circumscrita a una àrea sanitària que engloba uns barris concrets de Barcelona. Es tracta d'una població urbana, delimitada a una zona geogràfica molt circumscrita, i amb condicionants específics i un accés molt directe al sistema sanitari. A l'hora d'extrapolar els resultats i les conclusions a nivell de Catalunya o Espanya, hi ha altres factors d'accessibilitat i de subtipus de població (entorn rural, canvis de distribució per franges d'edat, diferències socioeconòmiques) que caldria tenir en compte. En aquest sentit seria molt recomanable fer una prova, amb la mateixa planificació logística, en una població encara més àmplia i sobretot més heterogènia geogràficament per corroborar els resultats obtinguts.

A més, la modelització econòmica es fa sota el supòsit d'una teòrica taxa de participació completa al programa de cribratge. No ha estat així, com s'ha comentat abans, tot i les mesures de difusió aplicades. Una major participació, a nivells d'altres programes de cribratge d'AAA, milloraria els resultats de prevalença obtinguts i reduiria de manera substancial els ICER/ICUR.

Hi ha altres factors menors que es podrien modificar o reconsiderar, afectant a la modelització i els resultats de cost-utilitat obtinguts. Un augment en el rang d'edat d'homes sotmesos al cribratge previsiblement augmentaria la prevalença trobada, però també els costos directes i indirectes per estudiar una població més gran i per un eventual augment de cirurgies i complicacions derivades de major detecció d'AAA. Si s'establís un programa poblacional a nivell nacional, caldria incloure costos de personal importants (inexistents en aquesta prova pilot), augmentant previsiblement els ICER. A més, la tendència a la disminució en la prevalença d'AAA a Europa i Nord-Amèrica⁶⁸, la tecnificació progressiva de la medicina (progressiu augment previsible de la taxa de deteccions incidentals d'AAA en estudis d'imatge) i el descens progressiu del tabaquisme masculí² poden fer que en els propers anys els ICER/ICUR obtinguts siguin encara més elevats que els obtinguts amb les dades actuals. Un important factor que, d'acord a la literatura revisada i als nostres propis resultats, augmentaria la prevalença detectada d'AAA, és la consideració de fer re-cribratge en el temps, o especialment el re-cribratge de les dilatacions subaneurismàtiques (SAD). Com s'ha comentat abans, diferents treballs posen de manifest que un elevat percentatge progressa a AAA a mig termini, amb el corresponent risc de ruptura^{72,222}. La darrera guia de la ESVS inclou una recomanació amb evidència dèbil per repetir ecografia doppler abdominal a tots els pacients amb SAD als 5-10 anys de la troballa¹⁵. Si bé aquest re-cribratge augmentaria la prevalença d'AAA a la cohort estudiada, el propi procés de re-cribratge també suposa un augment de costos en el temps que no s'ha contemplat a la modelització. No hi ha estudis econòmics disponibles sobre si aquesta pràctica seria realment cost-eficient.

Per la pròpia relació entre l'AAA i certs factors de risc cardiovascular, hi ha estudis que plantegen la possibilitat de fer un cribratge combinat d'AAA i de factors cardiovasculars associats a la mateixa visita mèdica, per fer una detecció precoç de múltiples patologies correlacionades^{206,223,224}. Conceptualment aquesta pràctica podria millorar els resultats de cost-eficiència respecte a una visita de cribratge només per AAA, però no hi ha cap estudi al respecte amb aplicació pràctica i menys encara amb un anàlisi econòmic associat.

Amb els resultats obtinguts a la prova pilot i la literatura disponible, no es disposa d'evidència suficient per fer recomanacions formals en termes d'eficiència de cara al cribratge sistemàtic

en familiars de primer o segon grau dels pacients afectes. Tampoc queda del tot clar l'impacte d'un cribratge poblacional d'AAA en termes de dany psicosocial o disminució de qualitat de vida dels participants. A la literatura hi ha resultats molt diversos, en general no preocupants en termes de nocivitat del cribratge, però caldrien més treballs en vistes a prevenir aquests potencials efectes negatius d'un cribratge poblacional^{216,217}.

Amb totes aquestes consideracions en conjunt, podem afirmar que al nostre medi no és recomanable dur a terme la inversió inicial d'un programa poblacional de cribratge de l'AAA per la poca eficiència estimada a mig-llarg termini, i perquè la majoria de factors semblen apuntar a una eficiència encara menor en el futur. Seria interessant poder corroborar aquestes dades amb una mostra poblacional encara major i més heterogènia, més representativa de Catalunya o Espanya en conjunt, i així poder fer un millor anàlisi de la cost-eficiència del cribratge per subgrups poblacionals. Si bé la nostra modelització, aplicada a subgrups de la població estudiada, té la limitació que són grups molt reduïts en nombre, els resultats suggereixen que el cribratge en homes de 65 anys fumadors i ex-fumadors sí que seria cost-eficient, en concordança amb les recomanacions d'algunes guies de pràctica clínica. Per a corroborar aquest últim resultat, però, caldria una mostra de subgrup més gran per poder extrapol·lar els resultats amb major fiabilitat.

Per tant, la conclusió final d'aquesta tesi és que al nostre entorn geogràfic immediat no s'hauria d'establir un programa poblacional de cribratge d'AAA en homes o dones de 65 anys, ja que resultaria cost-eficient només a molt llarg termini i amb tendència a l'augment gradual dels ICER/ICUR (empitjorament de l'eficiència previsible per inputs com la prevalença en descens). Per altra banda, d'acord als resultats obtinguts s'hauria d'avaluar la possibilitat de fer un cribratge ecogràfic de tots els homes fumadors i ex-fumadors de 65 anys o més d'acord a la seva eficiència, i aquest es podria dur a terme, organitzativament, des d'Atenció Primària amb bons resultats tècnics esperables.

9. CONCLUSIONS

1. La prevalença d'AAA al nostre entorn, en homes i dones de 65 anys, és molt inferior a l'esperada (0,5% de nou diagnòstic i 1,4% en total en homes, nul·la en dones). Els resultats de modelització econòmica de cost-utilitat només són considerables eficients a un horitzó temporal de 30 anys, pel que desaconsellàriem l'aplicació d'un programa poblacional sistemàtic i suggeriríem altres formes de cribratge al nostre entorn, com el de subgrups de risc.

2. A la literatura es disposa d'evidència suficient i actualitzada per afirmar que el cribratge poblacional d'AAA en homes majors de 65 anys és cost-eficient actualment i s'estima que ho segueixi essent en els propers anys, d'acord als estàndards econòmics habituals, als països on s'ha realitzat.

3. L'aplicació de proves de qualitat metodològica a la literatura revisada confirma que els resultats són fiables, amb una qualitat metodològica alta de l'anàlisi econòmic.

4. Establir al nostre entorn un programa de cribratge poblacional d'AAA per homes i dones de 65 anys en col·laboració amb Atenció Primària és logísticament factible.

5. Les prevalences de factors de risc cardiovasculars i altres comorbiditats obtingudes a la nostra mostra són similars a les referides a la literatura i concordants amb estimacions poblacionals locals recents.

10. ESTUDIS PUBLICATS

REVIEW

Systematic review on abdominal aortic aneurysm screening cost-efficiency and methodological quality assessment

Joan FITÉ^{1,2}, Emmanuel GIMENEZ³, Begoña SOTO^{1,2}, Vicente ARTIGAS^{1,2},
Jose R. ESCUDERO^{1,2}, Sergi BELLMUNT^{2,4,*}, Mireia ESPALLARGUES^{3,5}

¹Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) Cardiovascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain; ⁴Department of Vascular Surgery, Vall d'Hebron University Hospital, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁵Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Barcelona, Spain

*Corresponding author: Sergi Bellmunt, Department of Vascular Surgery, Vall d'Hebron University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig de la Vall d'Hebron 119, 08035 Barcelona, Spain. E-mail: sbellmunt@vhebron.net

ABSTRACT

Introduction: Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a silent, progressive disease that can lead to death. It is easily diagnosed with noninvasive methods and its routine treatment has excellent results. This creates an optimal situation for population screening programs. The aim of this paper was to assess results and methodological quality of cost-utility studies on screening *versus* no screening scenarios for AAA to assess future establishment of new AAA screening programs.

Evidence acquisition: A systematic review of efficiency (cost-effectiveness and cost-utility) studies was performed, finally selecting cost-utility studies on AAA screening *versus* no screening. Papers were selected that dealt with efficiency of screening for AAA according to PICOTS framework and the methodological quality assessed according to the economic evaluation analyses described by Drummond and Caro. Two independent reviewers were involved in the procedure.

Evidence synthesis: Research retrieved 88 studies. From those, 26 showed cost-effectiveness and cost-utility results. Finally, 10 studies had cost-utility results and suited criteria (published in the last 10 years; time-horizon: 10 years or more) for exhaustive analysis. All publications, except one, showed adequate incremental cost-utility ratios according to different national perspectives. Methodological assessment showed some quality limitations, but the majority of items analyzed were favorably answered after applying the questionnaires.

Conclusions: Confirmation of the cost-utility results in this revision at a national/regional level should be the basis for the implantation of new national screening programs worldwide. The methodological evaluation applied in this revision is crucial for the corresponding future piggy-back trials to assess routine application of national AAA screening programs.

(Cite this article as: Fité J, Gimenez E, Soto B, Artigas V, Escudero JR, Bellmunt S, *et al.* Systematic review on abdominal aortic aneurysm screening cost-efficiency and methodological quality assessment. *Int Angiol* 2020;39:000-000. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04547-2)

Key words: Aortic aneurysm, abdominal; Diagnosis; Review.

Introduction

From a public health perspective, the detection of an abdominal aortic aneurysm (AAA) is an ideal situation for analysis of the efficacy of screening program. The presence of an AAA is easily and reliably detected by a simple, safe, and reliable screening study, and the disease when detected can be treated electively with predictably excellent results. In contrast, the disease undetected and untreated has a predictable natural history with a high morbidity and mortality rate. Both situations make an optimal scenario for a population screening program for AAA.¹⁻⁵ A Cochrane review in 2007 on AAA screening showed a significant reduction in AAA mortality in men 65 to 79 years old undergoing screening with a single duplex ultrasound evaluation.⁶ Furthermore, a meta-analysis published in 2008 showed AAA screening reduced AAA-related mortality, increasing the number of AAA elective surgeries and decreasing the number of AAA emergent procedures or AAA rupture rates.⁷

All active AAA screening programs worldwide show significant variations in the number of AAA detected due to differences in population's exposure to several risk factors. Available data seem to question current models for AAA screening, suggesting reconsidering AAA diameters for follow-up, age of screened populations or special risk groups for screening. However, a gradual ageing of population means that treatment may not provide as much benefit at an older age, and there has been a gradual decrease in the incidence of AAA in western countries, raising the question about the efficiency of AAA screening.^{3, 7-9} Despite all this, the UK AAA screening program, being one of the first programs started, presents decreasing but still adequate cost-effectiveness data according to some reviews.^{2, 10-13}

Published data on screening cost-effectiveness and cost-utility shows different results and discussion is usually focused on the convenience for applying AAA screening programs in each country according to its economic impact and local epidemiological data. However, variability of results

can be also attributable to different study designs and methodological quality of analyses performed. In this sense, recent robust studies giving cost-utility results would provide the best quality information and comparable parameters to support decision-making on AAA screening. Recent reviews have been published about the topic,¹⁴ but they miss quality assessment of the available literature which would be mandatory before taking into consideration the results raised by these publications. Decision making for population screening programs is always difficult in terms of expected results and budget impact, and data on which decisions are based should be of high quality.

The aim of this study was to present cost-utility results and to assess methodological suitability of these published analyses on AAA screening *versus* no screening through a systematic review of the literature. Information obtained should be useful to establish optimal models and support the consideration and design of new AAA screening programs.

Evidence acquisition

A systematic review of cost-effectiveness and cost-utility published literature was performed. A list of databases was considered for publications' search: Web of Science, Cochrane Library, Medline, Trip database, Google Scholar and Scopus platforms. Non-indexed literature review was additionally performed through the search of scientific communications registered in the ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research). All databases were used to search published studies using specific reproducible search syntaxes (Supplementary Digital Material 1: Supplementary Text File 1).

PICOTS methodology was used to assess systematic review questions by evaluating study population, intervention applied, comparison group, outcome measure, time frame and study design. PICOT format is a helpful and systematic approach for summarizing research questions that explore the effect of an intervention. Inclusion and exclusion criteria were previously defined (Table I) and

TABLE I.—Inclusion and exclusion criteria.

Parameters	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Any population where AAA screening is applied	
Intervention	AAA screening program	No systematic screening program
Comparison group	No AAA screening	
Outcome measure	Cost-utility ICERs and corresponding components	
Type of publication	Original papers or grey literature	Revisions, editorial letters, discussions, commentaries or actualization letters No complete document available
Time frame	Literature published since 2007	
Language	English or Spanish	Other languages

applied to retrieved literature. Selection of studies (based on paper titles and abstracts) was performed by a single reviewer in all the aforementioned sources, except for Medline (PubMed) references where a second independent reviewer also participated. In case of selection disagreement between both reviewers a consensus was established.

All selected studies found underwent a complete text revision. If new and relevant studies from references of reviewed articles appeared during the revision, they were added to the pool of papers. Only cost-utility studies published since 2007 and with a time horizon analysis of at least 10 years were included for complete analysis. The results are presented and analyzed differentiating the studies that considered a population screened with an age of 65, or with an age range between 65 and 75 years.

Data from selected studies was extracted including population, sample size, relevant screening methodology data, relevant modelling methodology data, main outcomes, cost-utility results (incremental cost-utility ratio -ICER- and components) and main information sources (inputs for economic model creation). One evaluator assessed the methodological quality of all selected papers through Drummond and Caro *et al.* checklist criteria.^{15, 16} These are widely used and complementary tools to assess both quality of economical evaluation studies, and relevance and credibility of modelling studies. Thus, papers were evaluated through the analysis of the question raised, definition of economical parameters, comparison group, type of evaluation, design features and efficiency outcomes. This systematic review has been performed taking into account the AMSTAR items (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews).¹⁷ No quantitative aggregate analysis was performed. Publication and selection bias were included considering the conflict of interest statements, a discussion of the methodological robustness of papers included and an analysis of the population or sample-based design of the studies.

Evidence synthesis

Bibliographic databases and non-indexed literature ISPOR research retrieved 88 references for revision. Databases used were Web of science (N.=10), Cochrane Library (N.=2), PubMed/Medline (N.=24), Trip Database (N.=13), Google Scholar (N.=10) and Scopus (N.=26). After applying inclusion and exclusion criteria, 26 references were included, being PubMed/Medline the main source (N.=18). All included and excluded studies have been listed (Supplementary Digital Material 2: Supplementary Text File 2) and the corre-

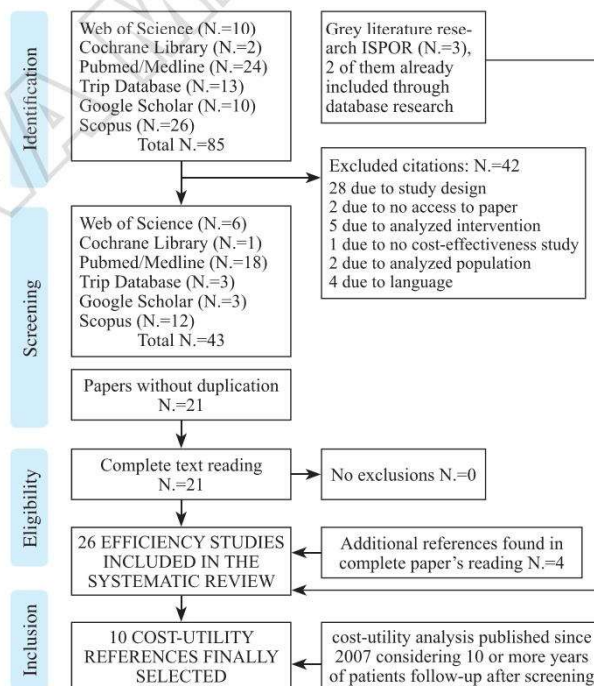


Figure 1.—Flow diagram of included and excluded references.

TABLE II.—Detailed results from long-term cost-utility analysis (models considering time horizon ≥ 10 years) for one single round AAA screening vs. no screening published since 2007 in general men populations aged ≥ 65 (trials with temporal horizon ≥ 10 years).

Trial, year (country)	Parameters	AAA prevalence	€, £ or \$ screening	€, £ or \$ no screening	QALY screening	QALY no screening	QALY's difference	QALY ICER
Kim <i>et al.</i> , ¹¹ 2007 (UK)	Men aged 65-74 or	4.9%	333 £	274 £	9.16	9.14	0.02	2970 £
Lindholdt <i>et al.</i> , ¹⁸ 2010 (Denmark)	64-73 or 65-75	4%	311 €	298 €	7.31	7.24	0.07	179 €
Giardina <i>et al.</i> , ¹⁹ 2011 (Italy)		2.9%	350 €	290 €	10.35	10.34	0.01	5673 €
Glover <i>et al.</i> , ¹⁰ 2014 (UK)		1.5%	316 £	269 £	9.928	9.92	0.01	7370 £
Ehlers <i>et al.</i> , ²⁰ 2009 (UK)	Only 65 years old men	4%	NF	NF	NF	NF	NF	43485 £
Spronk <i>et al.</i> , ²¹ 2011 (the Netherlands, Norway)		11.5%	1548 €, 1530 €	1 127 €, 968 €	11.55, 9.32	11.48, 9.27	0.07; 0.05	6014 € (NED) 11,957 € (NOR)
Søgaard <i>et al.</i> , ²² 2012 (UK)		3.3%	293 £	230 £	11.96	11.85	0.11	555 £
Svensjö <i>et al.</i> , ²³ 2014 (Sweden)		1.7%	NF	NF	10.32	10.31	0.01	23,265 € (TH:10) 14,706 € (TH:13) 7570 € (TH:lifetime)
Zarrouk <i>et al.</i> , ²⁴ 2016 (Sweden)		1.6%	811 €	642 €	10.926	10.92	0.01	15,710 €
Hager <i>et al.</i> , ²⁵ 2017 (Sweden)		6.2%	379 €	232 €	10.77	10.75	0.02	6325 €

QALY: quality-adjusted life years. NF: not found. TH: time horizon. Montreuil 2008 and Badger 2011 did not provide detailed data. Ehlers also does not provide detailed data, but it is included because of its particular interest for being the only one with discrepant results when compared to other trials.

sponding study source and exclusion reasons were presented using a PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses) diagram (Figure 1).

Table II^{10, 11, 18-25} shows individual results from 10 cost-utility analyses for AAA single-round screening *versus* no screening published since 2007 and with a time horizon of at least 10 years. The main model sources were studies performed in Denmark (DEN), USA, Ireland (IRE), Italy (ITA), UK and Sweden (SWE). Studies from Kim, Lind-

holdt, Giardina and Glover considered screening for men aged 65-74, 64-73 or 65-75.^{10, 11, 18, 19} Studies from Ehlers, Spronk, Søgaard, Svensjö, Zarrouk and Hager considered screening only 65 years old men.²⁰⁻²⁵

On one hand, there are minor variations between the ICER quality adjusted life years (QALY) components across studies except for Spronk *et al.* In the other hand, ICER cost components show important differences: four papers' costs ranged between 293 £ and 350 € (Søgaard *et*

TABLE III.—Drummond's quality check-list for economical evaluation studies applied to studies on AAA screening.¹⁵

Reference	1. A properly defined question to be answered was given?			2. Was a clear description of considered alternative options given?	
	1.1 Does the study include costs and effects of the program?	1.2. Does it include comparison with alternative options?	1.3. Were analysis perspective and particular decision context established?	2.1. Were alternative options ignored?	2.2. Was non application alternative option considered?
Kim <i>et al.</i> , ¹¹ 2007	Y	Y	Y	N	Y
Lindholdt <i>et al.</i> , ¹⁸ 2010	Y	Y	Y	N	Y
Giardina <i>et al.</i> , ¹⁹ 2011	Y	Y	Y	N	Y
Glover <i>et al.</i> , ¹⁰ 2014	Y	Y	Y	N	Y
Ehlers <i>et al.</i> , ²⁰ 2009	Y	Y	Y	N	Y
Spronk <i>et al.</i> , ²¹ 2011	Y	Y	Y	N	Y
Søgaard <i>et al.</i> , ²² 2012	Y	Y	Y	N	Y
Svensjö <i>et al.</i> , ²³ 2014	Y	Y	Y	N	Y
Zarrouk <i>et al.</i> , ²⁴ 2016	Y	Y	Y	N	Y
Hager <i>et al.</i> , ²⁵ 2017	Y	Y	Y	N	Y

Y: Yes; N: no; NA: not available.

*Different sources have been used, mainly from a reference randomized clinical trial, but in combination with other various data (**except these two particular cases in which only one value not obtained from clinical trial is used in model creation); **it is not a meta-analysis but it includes results from various studies.

al., Lindholdt *et al.*, Kim *et al.* and Giardina *et al.*)^{11, 18, 19, 22} and 2 between 642 € and 1548 € (Spronk *et al.* and Zarrouk *et al.*).^{21, 24}

Cost-utility long-term results (more than 10 years horizon) in screening programs for 65-75 years old men show different but always efficient results. The range of ratios from the studies using euros, would be from 179 € per QALY up to 5673 € per QALY. The ratios from the studies using pounds, would be from 2970 £ to 7370 £ per QALY. For screening in men aged 65 results showed similar efficient results. Only the Ehlers *et al.*²⁰ paper showed a clear inefficient outlier ratio result: 43,485 £ per QALY.

Cost-utility analysis with longer time horizons seem to show a gradual decrease in efficiency (every time, the AAA screening shows to be more inefficient). It should be noticed that due to highly inefficient results reported by Ehlers *et al.* only when Ehlers's values are excluded from analysis this trend is clear. If inflation was considered, this trend would be more uncertain.

Studies applying screening to 65 to 75 years old population also show slightly lower cost-utility ratios (better results) than studies with population screened only at 65. Nevertheless, especially if Ehlers *et al.* results are included, results would not support a clear differential recommendation on the age group for screening according to efficiency.²⁰

After quality assessment, studies can be considered to have moderate-to-good quality, with the exception of that of Ehlers *et al.* It failed in a relevant item of the qual-

ity checklists (not presenting the four components of the ICER), which is essential to interpret and compare the various cost-utility results.²⁰

Three articles can be selected as most comprehensive regarding quality assessment, according to Drummond list:¹⁵ Lindholdt's (no bias related to modelization was found), Zarrouk's and Spronk's, all of them including for assessment more aspects than other articles.^{18, 21, 24} Nevertheless, Zarrouk *et al.*²⁴ had some missing data for analysis, Lindholdt's¹⁸ may have some limitations in its sensibility analysis and Spronk *et al.*²¹ did not indicate who supports or finances the project. When using Caro *et al.* test¹⁶ some additional failures are found including lack of main population description or absence of a budget impact complementary study as shown in Table III^{10, 11, 15, 18-25} and in Table IV, V.^{10, 11, 16, 18-25} Ninety percent of studies included answered positively at all Drummond's items, while results after Caro *et al.* checklist were more heterogeneous but still 60% of papers included answered positively at least 80% of items.

Most results from the selected cost-utility studies showed AAA screening to be efficient except for Ehlers *et al.*²⁰ Neither relevant selection nor publication bias were found. First of all, no conflict of interest was declared by authors of the selected documents. Secondly, quality of selected papers was found to be moderate-to-high, thus suggesting a low level of biases. Finally, studies were based on a population design which implies a low risk for many types of selection biases.

3. Was effectiveness of the program or activity established?			4. Were all costs and consequences for each considered alternative identified?			5. Were costs and consequences appropriately measured with correct measure units?	
3.1. Was a randomized clinical trial performed?	3.2. Was effectiveness evaluated through clinical trials review?	3.3. Have observational data or hypothesis been used to determine effectiveness?	4.1. Was range sufficient for the research question analyzed?	4.2. Have all relevant perspectives been considered?	4.3. Have capital costs been included?	5.1. Have items identified in measurement been ignored?	5.2. Were there special circumstances that diffculted measurement?
Partially*^	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Completely	N	N	Y	Y	N/A	N	N
Partially*	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *^	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N
Partially *	Partially **	Y	Y	Y	N/A	N	N

TABLE IV—Caro et al. check-list to assess relevance and reliability of economic model studies (1/2).¹⁶

Reference	Relevance			
	Is population significant?	Is there any critical intervention missing?	Is there any result variable missing?	Is context applicable?
	Are demographic data similar? Are risk factors, behaviors, medical conditions and comorbidities similar?	Does analyzed intervention match with intervention model? Have all relevant comparison factors been included? Does the model background health context match the own health context?	Does it consider health results significant? Does it consider economic results significant?	Is geographic location similar? Is health system adequate for their decisions? Is perspective appropriate for their problem decision?
Kim et al., ¹¹ 2007	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Lindholdt et al., ¹⁸ 2010	Y	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Giardina et al., ¹⁹ 2011	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Glover et al., ¹⁰ 2014	Not presented	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Ehlers et al., ²⁰ 2009	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Spronk et al., ²¹ 2011	Not presented	Y*	Y	N; N*;Y;Y
Søgaard et al., ²² 2012	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Svensjö et al., ²³ 2014	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Zarrouk et al., ²⁴ 2016	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y
Hager et al., ²⁵ 2017	Not analyzed, model	Y*	Y	N;Y;Y;Y

*For extrapolation to Spain, clinical practice may differ; **partially in Holland; ****"others" evaluation for validity qualification is not applied; *****limitations are not clearly exposed; ^no specific internal validation system is described, though codification system or information sources may still be accurate. But no analysis for verification is shown.

TABLE V.—Caro et al. check-list to assess relevance and reliability of economic model studies (2/2).¹⁶

Reference	Data	Analysis		Result presentation	Results analysis	Disclosures	
	Data used to complete the model are suitable for decision problem? Do you agree with input values used? Approaches to obtain and process data inputs fit in with correspondent questionnaire's criteria?	Were analysis performed using the appropriate model to inform about your decision problem?	Was there a correct uncertainty effect assessment?	Model report was suitable to report on your decision problem? Analysis report raised suitable results for decision problem? Was non-technical documentation appropriate and free for access for any reader? Was technical documentation appropriately available to allow replication?	Was results interpretation fair and balanced?	Was there any potential disclosure?	If there were possible disclosures, were any correction measures applied?
Kim et al., ¹¹ 2007	Y	Y	Y	Y	Y	N	Not necessary
Lindholdt et al., ¹⁸ 2010	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Giardina et al., ¹⁹ 2011	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Glover et al., ¹⁰ 2014	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Ehlers et al., ²⁰ 2009	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Spronk et al., ²¹ 2011	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Søgaard et al., ²² 2012	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Svensjö et al., ²³ 2014	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Zarrouk et al., ²⁴ 2016	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary
Hager et al., ²⁵ 2017	Y	Limited*	Y	Y	Y	N	Not necessary

*A budget impact model should be attached for a global decision-making process.

Reliability		Design	
Is external validation of the model sufficient to make results reliable for decision making?	Is internal validation sufficient to make results reliable for decision making?	Does the model have apparent validity to make results reliable for decision making?	Is the model design appropriate for the decision problem raised?
Has the model accurately reproduced what was observed in data used for modelisation? Has the model correctly estimated results in one or more studies? Has the model accurately predicted real events?	Are internal validation process data correctly described? Has the test been performed systematically?	Does the model include all significant aspects in its decision? Are all relevant aspects represented and unified for a better understanding of their features? Have the best data sources been used? Is temporal horizon large enough? Are results feasible?	Are decision problem, modelisation objective and model extent clear? Is a formal process for model design exposed? Are model concept and structure suitable for decision problem and political context? Are hypothesis implicit in modelisation correctly described? Is choice of model appropriate? Were model structure uncertainties identified and analyzed?
Detailed analysis	N [^]	Y***	Y (N****)
Analysis done	N [^]	Y***	Not applicable
No formal analysis found	N [^]	Y***	Y
Detailed analysis	N [^]	Y***	Y (N****)
Analysis done	N [^]	Y***	Y
Detailed analysis	N [^]	Y***	Y
Detailed analysis	N [^]	Y***	Y
Analysis done	N [^]	Y***	Y
No formal analysis found	N [^]	Y***	Y (N****)
No formal analysis found	N [^]	Y***	Y

Discussion

A systematic review of efficiency studies on AAA screening since 2007 has been performed. All included articles except one show that AAA screening can be considered efficient considering a long-term perspective. After research, 26 efficiency studies were reviewed, but only cost-utility studies were finally included. The reason for this selection was that cost-utility results are a more reliable parameter to allow us to compare with other interventions, as QALYs are a generic unit. Furthermore, cost-utility data is optimal when compared to cost-effectiveness data in order to support decisions such as intervention applicability in health systems.

The only study found showing clearly not efficient results (Ehlers *et al.*)²⁰ had a poorly detailed structure, the main result was not detailed, and it has been criticized in related literature.^{7, 20} Their authors also declare in their paper that their study had two main limitations: it included mixed data from different countries, and screening was performed to all 65 years old men with no data from specific risk subgroups. In that line, Thompson *et al.*⁸ suggests that the abrupt difference from Ehlers *et al.* might be due to the model structure, and even though there are differences in population data analyzed, such differences seemed to

be insufficient to justify their results. Thus, it seems that those results might be based in inconsistent data or even an inadequate model definition.^{7, 8, 20}

Absence of other papers with results similar to those from Ehlers *et al.* could imply risk of only positive results being published.²⁰ Nevertheless, none of the reviews had disclosures reported. Despite of that, pressures could come from vascular surgeons and other clinicians in order to justify a greater amount of activity gained from a screening program. Nevertheless, if all included studies used a homogeneous bias, it is surprising that there is only one paper with negative results, and sensitivity analysis seem reliable. Thus, it seems unlikely for them being under publication bias.

Variability of results in articles included can be explained by differences in local data inputs and different theoretical prediction models used in these articles. In general, we can observe a progressive trend to inefficiency in AAA screening process along time in most theoretical models which could be explained by decreasing prevalence of AAA²⁶ (Table II).^{10, 11, 18-25} Despite of that some studies applying screening in 65 to 75 years old population show slightly lower cost-utility ratios than some others screening only 65 years old population. This is probably due to heterogeneous inputs and economical model

criteria. Giardina *et al.* sensitivity analysis clearly shows screening process becomes less efficient (higher cost-utility ratios) with an increase in age, specially above 80 years old. The reason seems to be progressive mortality not related to AAA and an increase of bigger aortic aneurysms in elder populations.¹⁹

This systematic review is different from similar reviews and publications in the last 10 years regarding cost-effectiveness and cost-utility for AAA screening. Firstly, Ehlers *et al.* published in 2008 a similar review, Van Gils *et al.* and Schmidt *et al.* published in 2009 and 2010 two meta-analysis on efficiency of AAA screening, but most important documents based on long-term results included in the current revision were not included.^{20, 27, 28} Secondly, Ferket *et al.* published in 2012 a review on AAA screening guidelines, without including efficiency articles.³ Later, Thompson *et al.* reviewed AAA rupture ratios and AAA growth rates. General cost-effectiveness implications were included but without specific systematic review.⁸ Also Svensjö *et al.* and Fitzpatrick-Lewis *et al.* published in 2014 and 2015 reviews on AAA screening but no formal critical analysis on the quality of economic evaluations was performed.^{23, 29} Finally, Van Bochove *et al.* in 2016 performed a systematic review for cost-effectiveness for open surgery *versus* EVAR in AAA, without evaluating AAA screenings.³⁰

Ying *et al.* published another systematic review and meta-analysis in 2019 but finally only selected 5 studies for review, the different incremental ratios were not presented for interpretation, and no specific economical evaluation analysis quality assessment was included.¹⁴ Having an adequate selection and discussion of good quality studies is essential, as well as knowing the impact of outcome modifications for proper intervention implementations.⁹ Our review includes a higher number of studies presenting more detailed data in their economic models, and our methodological quality assessment makes our conclusions and recommendations more robust.

The two checklists for economical evaluations used have relevant differences. Drummond's quality checklist provides a general assessment mainly focused on the completeness of formal aspects and structure of the analysis performed. Caro *et al.* checklist judges more detailed input data and modelization outcomes in the assessment list, and others like disclosures and social-ethical aspects. There are other methodological quality check-lists available, but Drummond's and Caro's were chosen because of their widespread use in European economic analysis.^{15, 16}

To the best of our knowledge, no previous system-

atic recent review on AAA screening had applied formal specific economic evaluation checklists to assess the reviewed literature. Using them to assess the 10 selected papers ensures an optimally complementary detailed quality assessment that gives strength to our analysis and conclusions obtained. Primarily, Lindholdt *et al.* and Spronk *et al.* articles showed the highest methodological quality.^{18, 21} Secondly Zarrouk *et al.*²⁴ also retrieved remarkably good parameters. According to our quality assessment, Ehlers *et al.* and Giardina *et al.*^{19, 20} papers are probably the papers with more methodological/model weaknesses. Despite of that, considering all the standards these could also be considered "moderate" quality analysis according to results retrieved. Thus, all papers reviewed can be considered moderate to high quality analysis.

When revising through Drummond and Caro checklists main weaknesses in all included papers were missing social perspective data, result transferability assessment and lack of specific internal validation tools. Considering future cost-effectiveness or cost-utility analyses on this topic, these aspects should be taken into consideration in order to consider model reliability and particularly model transferability which is crucial to export results from one community to another. There are result transferability analysis tools that could be applied to assess result's local/national adaptation.³¹ For example, Sogaard *et al.* rescreening did not seem suitable for national transferability.²²

Based on the present review, there is enough quality evidence to state that AAA screening seems currently efficient. This result on AAA screening process might not be sensible to input changes. After this finding the question raised is: why AAA screening is not included in most national public health systems in developed countries? Reasons may be diverse including budget impact and may be a subject for future analysis. First of all, the disparity of unitary costs found in the quality review shows local data is needed to take appropriate decisions. Information like utility adjusted by age before and after AAA repair is not always available or it may be inconsistent. Both recent and long-term evidence (to avoid bias from hypothesis for long-term modelling) are also required. Secondly, literature and epidemiological data show a progressive reduction in AAA prevalence worldwide, an increase in incidental diagnosis, and a decrease of AAA-related mortality. This makes the topic still controversial and raises the debate on the need for risk population subgroup screening.^{29, 32, 33} Thirdly, efficient results appear in a long-term perspective, making difficult for political and administrative authorities to justify a significant investment with

benefits appearing too many years later.³⁴ Indirect costs coming from follow-up of small aneurysms found in screening may also be significant (particularly those for subaneurysmal aortas between 2 cm and 3 cm). There is literature suggesting that aortic diameter correlates with body surface and other morphological factors. Adjusting aortic diameter to each patient's morphology would retrieve an individual value to define pathologic and non-pathologic diameters for each patient, thus making AAA diagnosis and screening more refined.³⁵

Conclusions

The main conclusion of this review is that good quality literature available is sufficient to state that currently AAA screening in men above 65 years old is efficient as in the models reviewed. Most model outcomes are not sensible to input changes thus being stable models that reinforce the idea of cost-utility for a population AAA screening program. Available data is insufficient to make formal recommendations on screening in risk subgroups, despite clinical data may support this practice in accurately selected groups.^{5, 33, 36} As the 10 cost-utility studies selected were from specific, different countries, in order to make an appropriate, definite decision to implement a new AAA screening program in a certain country, a cost-utility analysis including recent and local health system data should be performed. Models suggest analysis with local data would confirm efficiency results. These would be a powerful reason to justify budget investment to start new national programs. Furthermore, with considerations and errors in other models outlined in this review, local excellence modelling studies should be performed to definitely assess implementation of national AAA screening programs in any country.

References

- Sweeting MJ, Thompson SG. Joint modelling of longitudinal and time-to-event data with application to predicting abdominal aortic aneurysm growth and rupture. *Biom J* 2011;53:750–63.
- Campbell H, Briggs A, Buxton M, Kim L, Thompson S. The credibility of health economic models for health policy decision-making: the case of population screening for abdominal aortic aneurysm. *J Health Serv Res Policy* 2007;12:11–7.
- Ferket BS, Grootenboer N, Colkesen EB, Visser JJ, van Sambeek MR, Spronk S, *et al.* Systematic review of guidelines on abdominal aortic aneurysm screening. *J Vasc Surg* 2012;55:1296–304.
- Riambau V, Guerrero F, Montaña X, Gilabert R. [Abdominal aortic aneurysm and renovascular disease]. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:639–54. [Spanish]
- Fleming C, Whitlock EP, Beil TL, Lederle FA. Screening for abdominal aortic aneurysm: a best-evidence systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:203–11.
- Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002945.
- Ehlers L, Sørensen J, Jensen LG, Bech M, Kjølby M. Is population screening for abdominal aortic aneurysm cost-effective? *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:32.
- Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009;338:b2307.
- Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2005;41:741–51, discussion 751.
- Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Br J Surg* 2014;101:976–82.
- Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? *J Med Screen* 2007;14:46–52.
- Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:1135.
- Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, *et al.*; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1531–9.
- Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. *Ann Vasc Surg* 2019;54:298–303.e3.
- Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Second Edition. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, *et al.*; ISPOR-AMCP-NPC Modeling CER Task Forces. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health* 2014;17:174–82.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on five year results from a randomised hospital based mass screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:9–15.
- Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, *et al.* An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg* 2011;54:938–46.
- Ehlers L, Overvad K, Sørensen J, Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ* 2009;338:b2243.
- Spronk S, van Kempen BJ, Boll AP, Jørgensen JJ, Hunink MG, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. *Br J Surg* 2011;98:1546–55.
- Søgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ* 2012;345:e4276.
- Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:357–65.
- Zarrouk M, Lundqvist A, Holst J, Troëng T, Gottsäter A. Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in Combination

- with Medical Intervention in Patients with Small Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:766–73.
25. Hager J, Henriksson M, Carlsson P, Länne T, Lundgren F. Revisiting the cost-effectiveness of screening 65-year-old men for abdominal aortic aneurysm based on data from an implemented screening programme. *Int Angiol* 2017;36:517–25.
26. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg* 2016;103:1125–31.
27. van Gils PF, de Wit GA, Schuit AJ, van den Berg M. [Screening for abdominal aortic aneurysm; effectivity and cost-effectiveness]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B383. [Dutch]
28. Schmidt T, Mühlberger N, Chemelli-Steingruber IE, Strasak A, Kofler B, Chemelli A, *et al.* Benefit, risks and cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm. *RoFo Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 2010;182:573–80.
29. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, *et al.* Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016;64:1855–68.
30. van Bochove CA, Burgers LT, Vahl AC, Birnie E, van Schothorst MG, Redekop WK. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2016;63:827–38.e2.
31. Welte R, Feenstra T, Jager H, Leidl R. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics* 2004;22:857–76.
32. Montreuil B, Brophy J. Screening for abdominal aortic aneurysms in men: a Canadian perspective using Monte Carlo-based estimates. *Can J Surg* 2008;51:23–34.
33. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Sun X, Senger CA, Whitlock EP. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. NCB; 2014 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK184554/> [cited 2020, Oct 26].
34. Kim DD, Wilkinson CL, Pope EF, Chambers JD, Cohen JT, Neumann PJ. The influence of time horizon on results of cost-effectiveness analyses. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2017;17:615–23.
35. Starck J, Aaltonen HL, Björns K, Lundgren F, Gottsäter A, Sonesson B, *et al.* A significant correlation between body surface area and infrarenal aortic diameter is detected in a large screening population with possibly clinical implications. *Int Angiol* 2019;38:395–401.
36. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, *et al.* The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2018;67:2–77.e2.

Conflicts of interest.—The authors received public research grant to perform a pilot local AAA screening program in Barcelona.

Funding.—This work has been performed in the context of a doctoral program from Universitat Autònoma de Barcelona. This work was logistically supported by PERIS 2016-2020 medical research grant from Generalitat de Catalunya (Spain). Expedient number SLT002/16/00441.

Authors' contributions.—Joan Fité, Emmanuel Gimenez, Begoña Soto, Vicente Artigas, Jose Roman Escudero, Sergi Bellmunt and Mireia Espallargues have given substantial contributions to manuscript conception, data acquisition, analysis and interpretation, manuscript writing and revision for important intellectual content. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Acknowledgements.—The authors acknowledge Jillian Reynolds for her help in the systematic review.

History.—Article first published online: October 21, 2020. - Manuscript accepted: October 14, 2020. - Manuscript revised: October 2, 2020. - Manuscript received: August 23, 2020.

Supplementary data.—For supplementary materials, please see the HTML version of this article at www.minervamedica.it



ELSEVIER

Clinical Research

Feasibility and Efficiency Study of a Population-Based Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program in Men and Women in Spain

Joan Fite,^{1,2} Raquel Gayarre-Aguado,³ Teresa Puig,^{2,4} Silvia Zamora,⁵
Jose Roman Escudero,^{1,2} Judit Solà Roca,^{2,4} and Sergi Bellmunt-Montoya,^{2,6} Barcelona, Spain

Background: Based on current evidence, one-time screening for abdominal aortic aneurysm (AAA) in men using ultrasound evaluation reduces mortality related to AAA rupture and is considered cost-effective, although all-cause mortality reduction still remains in question. In Spain, there is no population screening program for AAA, so the aim of our study was to perform a pilot population screening program in our area to assess feasibility and efficiency of an AAA screening program for men and women.

Methods: A population AAA screening pilot program was performed in a Barcelona area, including 400,000 inhabitants. According to inclusion criteria, 4,730 individuals aged 65 years at the moment of the trial were invited for screening (2,089 men and 2,641 women). Primary care doctors, trained in duplex ultrasound abdominal evaluations, performed an abdominal aortic measurement. Individuals with a previous diagnosis of AAA, limited life expectancy, or wrong contact data were excluded. Participation data, aortic diameters, AAA prevalence, and related cardiovascular risk factors were analyzed. The results were used in a cost-utility model to assess the efficiency of the screening program.

Results: Participation was 50.3% in men and 44% in women. Eleven patients were excluded because of previously diagnosed AAA. Five new asymptomatic AAA were detected in 65-year-old men (0.5% prevalence), all being active smokers. When considering patients excluded for previous AAA diagnosis, the prevalence in 65-year-old men reached 1.4%. Global AAA prevalence in smoking men reached 2.67%. No AAA was detected in women. Subaneurysmal aorta prevalence in men was 2.9% ($n = 29$), and in women, it was 0.08% ($n = 2$). A cost-utility analysis model on screening versus no screening retrieved 13,664€ per quality-adjusted life years at a 10-year horizon and 39,455€ per quality-adjusted life years at a 30-year horizon.

This work has been performed in context of "Doctorat en Ciències Morfològiques" doctoral program from Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Declarations of Interest: None.

Funding: This work was logistically supported by PERIS 2016-2020 medical research grant from Generalitat de Catalunya (Spain). Expedient number SLT002/16/00441.

¹Vascular Surgery Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Vascular Biology and Inflammation Laboratory, CIBER Cardiovascular, Barcelona, Spain.

²Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

³General Practitioner in Primary Care Team EAP Encants, Barcelona, Spain.

⁴Epidemiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER Cardiovascular, Biomedical Research Institute Sant Pau, Barcelona, Spain.

⁵General Practitioner in Primary Care Team EAP Dreta Eixample, Barcelona, Spain.

⁶Vascular Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Institut de Recerca Vall Hebron, Barcelona, Spain.

Correspondence to: Teresa Puig, Epidemiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Carrer de Sant Quintí 89, 08041 Barcelona, Spain; E-mail: tpuig@santpau.cat

Ann Vasc Surg 2021; ■: 1–8

<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.11.042>

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Manuscript received: September 4, 2020; manuscript accepted: November 26, 2020; published online: ■ ■ ■

Conclusions: AAA population-based screening by ultrasound evaluation in primary care is logistically feasible in our area. Despite that, AAA prevalence is lower than expected in men, and null in women. Cost-utility model results indicate that a local AAA screening program is only efficient in a 30 years' time horizon. Such inefficient results for a population screening make it necessary to consider other strategies such as opportunistic or subgroup screening in our area.

INTRODUCTION

According to current evidence, abdominal aortic aneurysm (AAA) screening with duplex ultrasound evaluation in men aged >65 years is considered cost-effective,^{1,2} and some countries have established screening programs.³

In the last decade, because of an improvement in control of modifiable risk factors, especially smoking and arterial hypertension,⁴ screening studies have detected a decrease in AAA prevalence along years. In the National Health Service AAA Screening Program started in 2009, AAA prevalence found was 1.5%,¹ and in Sweden, in 2011, it was 2.2%.⁵ In 1997, Multicenter Aneurysm Screening Study (MASS) trial found a 4.2% prevalence.² Some authors suggest reassessment of current screening models: screening older populations, subgroup screening for groups with a higher AAA risk (smokers, for instance), or considering what aortic diameters may need follow-up or a future rescreening.⁵

Up to date, there is insufficient evidence to support the benefits of AAA screening in women.⁶ An increase in smoking prevalence⁷ and its higher association with cardiovascular diseases in women⁸ raise the debate for the need of new trials in women screening. In the United Kingdom, one-third of AAA-related deaths are women,⁹ and it is well known that AAA rupture is more common in smaller diameters in women.¹⁰

In our country, there is no national AAA screening program; there are only some regional prevalence estimations. Initially, some vascular surgery local studies in men aged >65 years reported AAA prevalence of 4.2% in 2002¹¹ and 4.7% in 2009.¹² Recently, some trials performed in primary care (PC) analyzed randomized samples of men aged 65–74 years, confirming a decrease in AAA prevalence reporting 2.3% in 2016¹³ and 1.5% in 2017.¹⁴

AAA national screening program implantation in our national health service would require an appropriate structure and resources to integrate all different participants and previous pilot local studies to assess feasibility.¹⁵ After some cost-effectiveness studies, some authors have recommended opportunistic screening through duplex ultrasound evaluations prescribed for other diseases or the

performance of screening ultrasound evaluations in PC.¹⁶ General practitioners (GPs) with a basic ultrasound evaluation training have shown a high concordance rate with radiologists in AAA detection.¹⁷

The aim of this study was to assess the feasibility of an AAA population screening program for men and women in our area, performed in PC by GP trained in duplex ultrasound evaluation. Data registered and results obtained are used as inputs in a cost-utility analysis model to assess the efficiency of a population screening program.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

A descriptive population-based screening study was performed in an administrative public health area (*AIS-Dreta*), including 400,000 inhabitants in the city of Barcelona, Spain.

Study Population

Subjects invited were all men and women born in 1952 (aged 65 years during screening period) residing in the mentioned area. Individuals with a previous AAA diagnosis or repaired, severe comorbidities that may contraindicate AAA elective repair, patients in census found dead, and patients with wrong contact data were excluded. Population data and contact information were obtained from a central public health registry.

Screening Circuit

All included participants were invited for screening by letter. Four screening periods were defined to make our visits more accessible. Dates for letter emission and screening schedules for each group were previously defined. Detailed logistics are shown in [Figure 1](#).

Screening was performed by 15 GPs who underwent a theoretical and practical training homologated by the Spanish Vascular Surgery Society with a final examination and continuous education credits given by the Education Ministry. Five centers were prepared for screening with duplex ultrasound

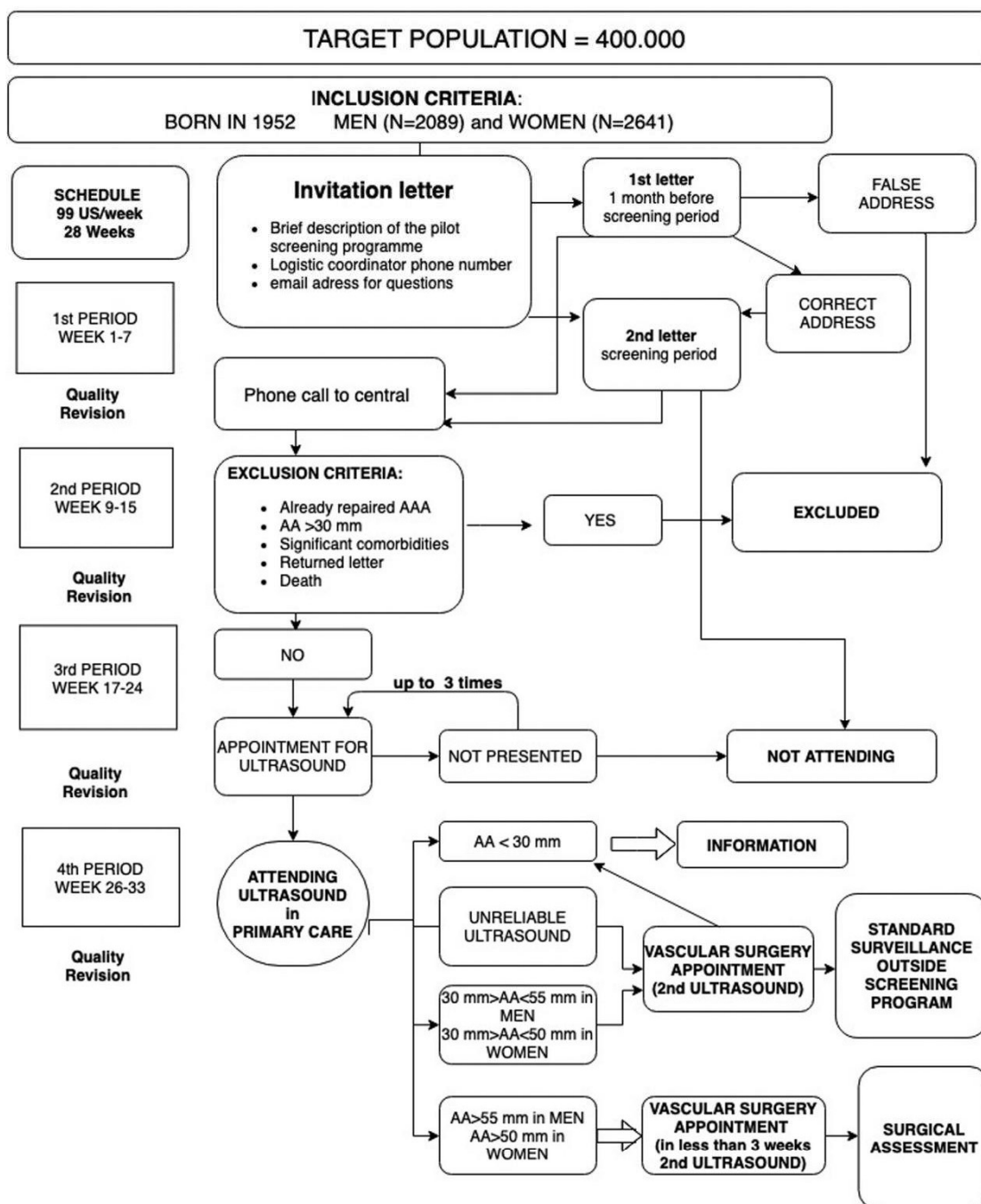


Fig. 1. Abdominal aortic aneurysm ultrasound screening and surveillance pathway.

devices, including a convex 3,5-5 MHz probe, and each GP spent 2–3 hours weekly for screening patients (30' per patient evaluation). After this training, a subset of patients underwent a double-blinded ultrasound infrarenal aortic measurement performed by both the GP and a vascular surgeon (VS). Intraclass correlation coefficient obtained was 0.668 (0.487–0.781; CI 90%), with an average difference in measurements of 1.91 (standard deviation 1.87) and very high sensitivity and specificity in the detection of subaneurysmal aortic disease (SAD) and AAA.

All patients invited were registered, as well as all excluded patients' information and reasons for exclusion, in online platform Clinapsis®.

The screening evaluation consisted of a general medical assessment and ultrasound abdominal evaluation. Aortic diameter, as principal variable, was measured anteroposterior and inner-inner in infrarenal aorta and registered in millimeters. Gender, AAA risk factors (smoking history, first- or second-degree familiar history of AAA, and personal history of other vascular aneurysms), cardiovascular risk factors (body mass index, abdominal obesity [AO], hypertension, diabetes, dyslipidemia) and cardiovascular disease (peripheral arterial disease, coronary heart disease, and cerebrovascular disease) were recorded as secondary variables.

AAA was defined as aortic diameter ≥ 30 mm, and subaneurysmal disease (SAD) in diameters between 25 and 29 mm. According to definitions used by Catalunya Health Population Survey 2019, smoking history was defined as active smoker, former smoker (more than 6 months without smoking), and nonsmoker. AO was measured through abdominal perimeter in centimeter. Hypertension was defined as systolic pressures $\geq 140/90$ mm Hg or patient under antihypertensive treatment. Diabetes was defined as a patient diagnosed and/or under antidiabetic treatment or finding of fasting blood glucose levels ≥ 126 mg/dL. Dyslipidemia was defined as one or all of total blood cholesterol < 200 mg/dL, low-density lipoprotein cholesterol > 100 mg/dL or triglycerides > 150 mg/dL. Peripheral arterial disease, coronary heart disease, and cerebrovascular disease were registered according to prior diagnosis referred by the patient or by registries or related procedures present in their available medical history.

In case of a reliable measurement, data were registered in the application, and participant was given a report. When aortic diameter was < 30 mm, the GP informed the participant and counseled about smoking quitting if necessary. In case of abdominal aorta (AA) diameter > 30 mm, unreliable measurement, hostile abdomen, or impossibility to

visualize infrarenal aorta, data were registered, and the participant was contacted for a second ultrasound evaluation performed by a VS in the reference hospital (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau). All cases found > 55 mm in men and 50 mm in women, or newly unreliable measurements, would undergo a high-resolution computed tomography (CT) scan. If indicated, clinical evaluation by anesthesiology and vascular surgery would be performed as usual in public health practice to decide intervention options. All interventions and further follow-up data were registered in our application.

Statistical Analysis

Participation and exclusions were analyzed through a flowchart. A descriptive analysis of all demographic data was performed; categorical variables were expressed in frequencies, and continuous variables were expressed in mean and confidence intervals (CIs) of 95%. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS statistics version 22 for Windows.

Efficiency Analysis

A cost-efficiency model based on a Markov model was performed comparing two possible scenarios: establishing an AAA screening program versus no screening. A Markov model was chosen according to the input data available. Economic costs were obtained from the Spanish National Health System Agency in combination with local data obtained from Catalan Health Agency and Hospital de Sant Pau Administration. Estimated follow-up costs were based on frequencies specified in local AAA follow-up protocols in use for both ultrasound evaluations and CT scans.

Ethics and Quality Control

This trial design is registered in [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT036166139). It has been approved by the Ethics Committee of Institut de Recerca Biomèdica in Hospital Sant Pau (file code *IIBSP-AAA-2013-88*) and approved by the health department of regional government (*Generalitat de Catalunya*). Investigators declared no disclosures. All patients signed informed consent to participate.

Epidemiology Department of Hospital Sant Pau and our logistics coordinator made a continuous supervision of registries and data correction in case of wrong registries, and four data quality control meetings were performed with the entire investigator group.

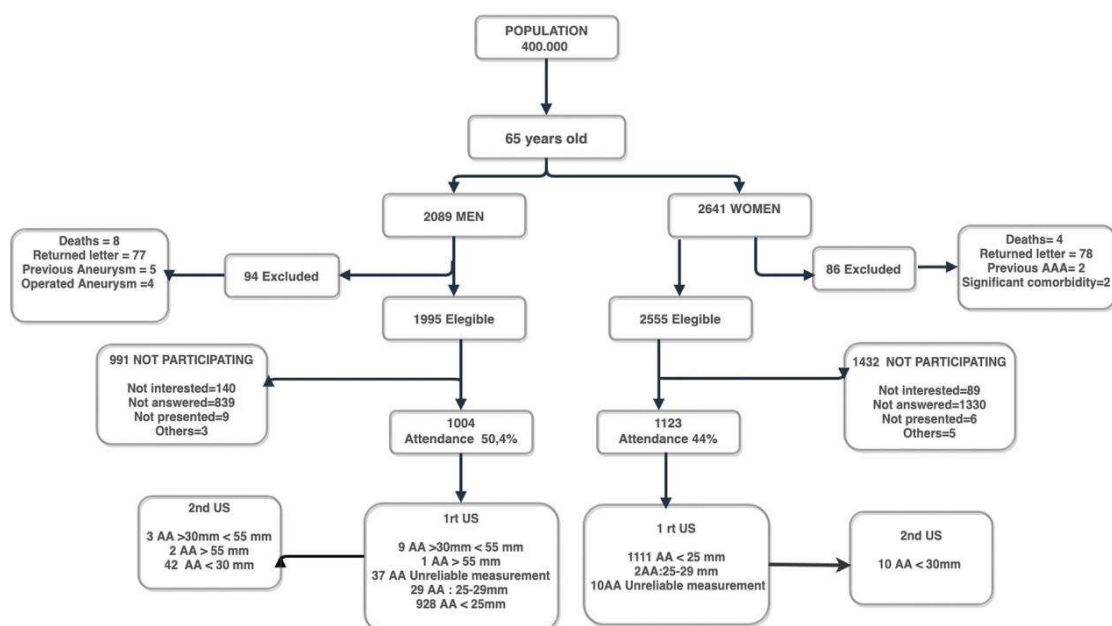


Fig. 2. Flowchart of screening program results.

RESULTS

Between January 2017 and March 2018, 4,730 inhabitants aged 65 years were invited for screening, being 2,089 (44.2%) men and 2,641 (55.8%) women. Finally, 94 (4.5%) men were excluded: five with a previously diagnosed and nonrepaired AAA, four because of a previous AAA repair, eight were dead, and 77 had wrong contact/postal data. A total of 86 women (3.3%) were excluded: two with a previously diagnosed AAA, four were dead, two for severe comorbidities, and 78 had wrong contact/postal data.

Participation rate was 50.3% ($n = 1,004$) in men and 44% ($n = 1,123$) in women. Therefore, participation rate in women receiving two invitation letters was 51.5%. A total of 9.5% ($n = 229$) declined invitation, and 0.6% ($n = 15$) did not attend the screening visit after three scheduling attempts.

In Figure 2, there is the flowchart of the screening program with main results separated by gender and according to AA diameters defined.

From the overall 2,127 ultrasound evaluations performed, in both men and women, only 2.2% ($n = 47$) had to be repeated by VSs because of GP technical difficulties (inappropriate visualization, severe AO, hostile abdomen). Only one of them

could not still get a reliable measurement by vascular surgery ultrasound, thus requiring a CT scan that retrieved a diameter of <20 mm.

All AAA found in screening were smoking men. AAA prevalence found in men through the screening program was 0.5% ($n = 5$). When considering patients excluded from the screening process for previous AAA diagnosis or repair, estimated AAA prevalence in men aged 65 years in our area was 1.4% (five detected by screening + nine already known AAA). Global prevalence detected in active smokers ($n = 187$) was 2.63%, and global prevalence in former smokers ($n = 495$) was 1.01%.

In our study, subaneurysmal AA prevalence in men was 2.9% ($n = 29$), and in women, it was 0.08% ($n = 2$). The mean AA diameter was 16.5 mm (95% CI: 16.4–16.7); 17.9 (95% CI: 17.7–18.1) in men and 15.3 (95% CI: 15.1–15.4) in women, being statistically significant.

Table I includes means, standard deviations, and proportions of selected characteristics in the screened population separated by gender.

Hospitalization and interventional costs obtained were smaller than the Spanish Health Agency standards. When the cost-utility analysis was performed comparing our screening program results versus no screening, incremental cost-utility ratios “incremental cost-utility ratios, expressed in euros per

Table I. Means, standard deviations (SD), and proportions of selected characteristics in the screened population separated by gender

Variable	Total (<i>n</i> = 2,127)	Men (<i>n</i> = 1,004)	Women (<i>n</i> = 1,123)
Abdominal aorta diameter (mm), mm (DS)	16.5 (3.2)	17.9 (3.5)	15.3 (2.3)
Risk factors of AAA, % (<i>n</i>)			
Smoking history	54.8 (1,165)	68.1 (683)	43.0 (483)
Active smoker	16.2 (345)	18.6 (187)	14.1 (158)
Former smoker	38.6 (820)	49.3 (495)	28.9 (325)
Relative's history of AAA	4.8 (102)	3.9 (39)	5.6 (63)
First degree	3.3 (64)	2.3 (23)	3.7 (41)
Second degree	1.6 (31)	1.3 (13)	1.6 (18)
Other aneurysms	1.2 (26)	1.7 (17)	0.8 (9)
Thoracic aorta	0.4 (10)	0.8 (8)	0.2 (2)
Cerebral aneurysm	0.6 (12)	0.6 (6)	0.5 (6)
Peripheral aneurysm	0.2 (5)	0.4 (4)	0.1 (1)
Cardiovascular risk factors, mean (SD)			
Body mass index	27.3 (4.5)	28.1 (4.1)	26.6 (4.8)
Abdominal perimeter (cm)	95.1 (13.3)	101.1 (11.5)	89.7 (12.5)
Cardiovascular risk factors, % (<i>n</i>)			
Overweight (BMI >25 kg/m ²)	44.5 (947)	50 (502)	39.6 (445)
Obesity (BMI >30 kg/m ²)	23.2 (493)	27.7 (278)	19.1 (215)
Abdominal obesity (Men >102 cm and Women >88 cm)	45.9 (977)	40.9 (411)	50.4 (566)
Arterial hypertension	38.8 (826)	47.6 (478)	31 (348)
Dyslipidemia	42.2 (897)	42.7 (429)	41.7 (468)
Diabetes	11.4 (242)	15.7 (158)	7.5 (84)
Cardiovascular disease, % (<i>n</i>)			
Cerebrovascular disease	2.7 (54)	3.6 (36)	1.6 (18)
Coronary heart disease	6.3 (126)	10.2 (102)	2.1 (24)
Peripheral arterial disease	1.7 (33)	2.3 (23)	0.9 (10)
Total	9.3 (197)	14.7 (148)	4.4 (49)

AAA, abdominal aortic aneurysm; BMI, body mass index.

quality-adjusted life years (QALY)" obtained were 39,455€/QALY at a 10-year horizon and 13,664€/QALY at a 30-year horizon. Incremental cost-effectiveness ratios "ICER, expressed in euros per life year gained (LYG)" obtained were 32,071€/LYG at a 10-year horizon and 10,501€/LYG at a 30-year horizon. If the prediction model was limited to smoker and former smoker subpopulation, incremental cost-utility ratios estimations reduced significantly.

DISCUSSION

This is the first pilot study of a population AAA screening in our country, also including women and all ultrasound evaluations being performed by GPs. All other studies performed in Spain were designed as prevalence estimations or opportunistic screening studies.^{12-14,18}

Our study design is similar to the UK screening program when considering target population age and ultrasound assessment methods (such as

anteroposterior inner-inner measurement),¹⁹ but the main difference refers to the implication of GPs. Although other measurement protocols (outer-outer or leading edge to leading edge) should have reported slightly higher AAA diameters, variations in AAA prevalence found may have been minimal.

Laws et al. designed a population program performed by GPs in the United Kingdom. Attendance, program development, and AAA prevalence found were similar to other trials performed, with some remarkable strengths: GPs were optimal to assess and inform risk populations about AAA screening, with low costs (because no external logistics are needed) and proximity to patients (better care closer to home).²⁰ In addition, unlike our trial, patient's follow-up was performed by GPs.

Values of attendance were inferior than those detected in AAA screening programs in other countries.^{1,2} Nevertheless, participation has also been decreasing in the National Health System (NHS) AAA screening program, reaching 62% in some

areas.²¹ Despite that, these numbers are similar to those found in other first-round population screening programs established in our area such as colorectal cancer screening (43.6%)²² and breast cancer screening (54.7%),²³ both having specific funding for media diffusion and information.

Prevalence detected in screened men (0.5%) has been lower than expected according to literature.² Total AAA prevalence (both AAA detected in our pilot trial and previously diagnosed AAA) was 1.4%, which is similar to other programs screening 65-year-old men such as Svensjö⁵ (1.6%) or Wanhainen (1.6%).²⁴ Prevalence found is lower than the prevalence found in screening programs, including a wider age range (65–74 years) such as Castro-Ferreira et al.,²⁵ Salvador-González (2.3%)¹³ or Sisó-Almirall (1.5%).¹⁴ In the NHS program, a progressively decreasing AAA prevalence since screening started was outlined. In 2015, the prevalence found was 1.34%, whereas in 2010, the prevalence found was almost 3%.²¹ We would want to highlight that prevalence in smoking subgroup reached 2.7%. This is the reason why some societies suggest AAA screening only in smoking men.²⁶

Regarding women, no AAA was detected in this group. This differs from the Chichester trial, which found an AAA prevalence of 1.3% in women aged 65–80 years²⁷ but published at the beginning of the Century. Although active smoker rates were similar in men (18%) and women (14%), other risk factors (such as high blood pressure, diabetes, and cardiovascular disease) were significantly less prevalent in women. According to initial US Preventive Task Force recommendations²⁸ and further revisions,²⁹ screening in women does not seem recommendable. Current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for AAA in women aged 65 to 75 years who have ever smoked. Thompson et al. did neither found a screening model for women that turned cost-effective, as it was in men.⁹ According to task force recommendations, AAA screening in women may be individualized according to concomitant risk factors, and it may never be systematic.

It is remarkable that all patients with AAA detection in our pilot trial had no family history of AAA. This finding is consistent with Salvador-González et al. results.¹³ It is possible that patients with family history of AAA could have undergone a screening ultrasound examination previously following the American College of Cardiology/American Heart Association recommendations.³⁰ Being our pilot trial finished, we have no data available to investigate whether patients with a previous AAA diagnosis had AAA family history. The prevalence

found for the other risk factors registered is similar to that found in our population through annual public health surveys performed by the Catalan Government (Catalut) in 2019.

In our study, aortic ectasia prevalence in men was 2.9% ($n = 29$), and in women, it was 0.08% ($n = 2$). After 8-year follow-up, the MASS trial detected some deaths because of aneurysm rupture in patients that had been stratified as subaneurysmal aortas, most of them with aortic diameters between 25 and 29 mm. Since then, many papers have raised the need for rescreening and follow-up for these patients.^{31,32} In Sweden, Svensjö et al. detected 1.5% of patients with diameters 25–29 mm. When rescreened, 50% had progressed to AAA, with an increase in AAA incidence from the initial 1.6% up to 2.5% at 5-year follow-up.³¹ Hafez et al. found in the Chichester trial a 2.5% prevalence of aortas between 25 and 29 mm. In follow-up, there was a 2.8% incidence of new AAA from which 68% had a previous 25–29 mm diameter. They named them “developing aneurysm.”³² European Society of Vascular Surgery recommends performing a second ultrasound evaluation in patients with SAD (evidence level IIB).³³ In our study, this second evaluation would be needed in 29 patients. Assuming that half of them will progress to AAA,³¹ after 5 years in rescreening, we would detect 15 new AAA patients, thus increasing our population’s AAA prevalence from 1.4% up to 2.9%, which is a value similar to those raised by previous literature, including elder screening target populations.

Bravo et al. described a good concordance in ultrasonography aortic diameter measurement between GP and VSSs, with an intraclass correlation coefficient of 0.88.³³ After a brief training, AAA screening by duplex ultrasound evaluation by GP is considered feasible.^{14,34} After 2,127 ultrasound evaluations performed, only 47 (2.2%) had to be sent to VS because of technical difficulties. Ten evaluations were sent to VS for AAA suspicion, and five of them were confirmed. In the NHS screening program, false positive rate was 3.2%.²¹

GPs are qualified to perform AAA screening as pointed by Laws.²⁰ GPs can perform an adequate management of risk factors previously described, and they know conditioning factors that may contraindicate AAA repair. When there is no population AAA screening program available, Jones et al. and Earnshaw et al. recommend opportunistic screening, including women in high-risk individuals (family AAA history, smokers, and/or presence of cardiovascular risk factors).^{35,36} With appropriate means, AAA screening could be indicated and

performed by PC doctors, under an opportunistic strategy, in high-risk patients.³⁵ This selective screening strategy would optimize costs, and those resources could be invested in rescreening for patients with subaneurysmal aortas as recommended in the literature.⁵

One limitation of this screening pilot program was a relatively low participation rate when compared with some national AAA screening programs abroad, although the rates are similar to those found in other screening programs in our country. Communication measures were taken to improve participation: leaving leaflets and posters in all area's pharmacies and PC centers, information in local press before starting the screening program, creation of a pilot screening project webpage, and informative conferences for PC doctors and pharmacists. In addition, because of chronogram problems, 18% of women did not receive a second invitation letter for screening 1 month after the first letter was sent. This factor probably reduced women's participation rate. However, participation in women who had received both invitation letters reached 55%. Finally, it should be taken into consideration that investigator's work (performing patient's visit and ultrasound evaluations and data management...) was not paid. To perform a cost-effectiveness analysis, this costs and also possible follow-up costs should be considered.

A positive aspect raised by this trial was the resulting close collaboration between different institutions and health care levels. This approach resulted functional and efficient.

According to cost-utility analysis results, and according to local economic standards, a local AAA screening program implementation could be considered efficient at a 30-year horizon, but 10-year horizon results are inefficient. When considering its implementation from an economic point of view, our results do not support such a significant budget investment to establish a national AAA screening program in our area. These results are explained by the surprisingly low prevalence found, and the moderate participation reached. When analyzing only smokers and former smokers as a subgroup, the results obtained from the model could be considered efficient, but with the model limitation that subgroup sample is small.

To conclude, AAA population-based screening by ultrasound evaluation in PC is logistically feasible in our area. Despite that, AAA prevalence is very low in men and null in women, and the results obtained suggest opportunistic screening is more efficient. Efficiency analysis model results make an AAA screening program efficient in a far too long-

time horizon to consider its implementation, and despite some model limitations, input changes suggest that a risk subgroup strategy combined with the already performed opportunistic screening may be the most suitable option in our area. This subgroup screening could be performed by PC doctors with a feasible logistic organization. The results from greater samples and in different national territories may probably support our results.

The authors thank all BAAAS group (Barcelona Abdominal Aortic Aneurysm Screening group) investigators, who spent a great effort and time to this project. All authors of this article also belong to the BAAAS group, Vascular Surgery Department, Clinical Epidemiology Department, and Institut de Recerca Biomedica from Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, and the Vascular Surgery Department and Institut de Recerca from Hospital Vall d'Hebron, primary care centers from Consorci Sanitari Integral, CAP Larrard, EAP Dreta de L'Eixample, and Institut Català de la Salut for providing their installations and technical resources; Generalitat de Catalunya and public health agency AQuAS for the PERIS investigation grant (SLT002/16/441) and Direction of Primary Care in Barcelona from Institut Català de la Salut for the funding grant XB (P17/43), whose funding has been crucial for the development of the pilot screening project; and Olga Solà (logistical coordinator), absolutely indispensable for project organization and development, being the reference person for both researchers and target population.

REFERENCES

1. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, et al. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *Br J Surg* 2014;101: 976–82.
2. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, et al. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg* 2012;99:1649–56.
3. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, et al. Primary care screening for abdominal aortic aneurysm. *JAMA* 2019;322: 2219.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–926.
5. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, et al. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the Epidemiology of the Disease-Clinical perspective. *Circulation* 2011;124:1066–70.
6. Cosford PA, Leng GC, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18: CD002945.
7. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control de Tabaco. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003. pp 1–37.
8. Woodward M. Cardiovascular disease and the female disadvantage. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:1165.
9. Thompson SG, Bown MJ, Glover MJ, et al. Screening women aged 65 years or over for abdominal aortic

- aneurysm: a modelling study and health economic evaluation. *Health Technol Assess* 2018;22:1–142.
10. Pearce WH, Zarins CK, Bacharach JM, American Heart Association Writing Group 6 for WG. Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Symposium II: controversies in abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation* 2008;118:2860–3.
 11. Ortega-Martín JM, Fernández-Morán MC, Alonso-Álvarez MI, et al. Prevalencia de aneurismas de aorta abdominal en una población de riesgo. *Angiología* 2007;59:305–15.
 12. Barba A, Vega de Céniga M, Estallo L, et al. Prevalencia de aneurismas de aorta abdominal en varones de 65 años de la Comarca Interior de Bizkaia (Estudio PAV65). *Angiología* 2011;63:18–24.
 13. Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega Á, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in men aged 65–74 years in a metropolitan area in North-East Spain. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:75–81.
 14. Sisó-Almirall A, Kostov B, Navarro González M, et al. Abdominal aortic aneurysm screening program using hand-held ultrasound in primary healthcare. *PLoS One* 2017;12:e0176877.
 15. Maceira-Rozas MC, Atienza-Merino G. Cribado de aneurisma de aorta abdominal en población de riesgo: revisión sistemática. *Angiología* 2008;60:165–76.
 16. Maceira Rozas MA, Merino GA, Morandeira JLS. Eficacia y efectividad del cribado de aneurisma de aorta abdominal en población de riesgo. Análisis coste-efectividad. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de salud. Santiago de Compostella: Consellería de Sanidade. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sa, 2007. Informe de(Serie Avaliación de Tecnoloxías.).
 17. Sisó-Almirall A, Gilabert Solé R, Bru Saumell C, et al. Utilidad de la ecografía portátil en el cribado del aneurisma de aorta abdominal y de la ateromatosis de aorta abdominal. *Med Clin (Barc)* 2013;141:417–22.
 18. Barba A, Estallo L, Rodríguez L, et al. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;30:504–8.
 19. Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the national health service abdominal aortic aneurysm screening program in England. *J Vasc Surg* 2013;57:1440–5.
 20. Laws C, Eastman J. Screening for abdominal aortic aneurysm by general practitioners and practice-based ultrasonographers. *J Med Screen* 2006;13:160–1.
 21. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, et al. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg* 2016;103:1125–31.
 22. Burón A, Grau J, Andreu M, et al. Programa de Detección Precoz de Cáncer de Colon y Recto de Barcelona: indicadores de la primera ronda de un programa con participación de la farmacia comunitaria. *Med Clin (Barc)* 2015;145:141–6.
 23. Puig-Barrachina V, Serral G, Barbero R, et al. Programa de detecció precoç del càncer de mama de Barcelona. *Avaluació Del Programa Any* 2016;2016:1–30.
 24. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, et al. Outcome of the Swedish nationwide abdominal aortic aneurysm screening program. *Circulation* 2016;134:1141–8.
 25. Castro-Ferreira R, Barreira R, Mendes P, et al. First population-based screening of abdominal aortic aneurysm in Portugal. *Ann Vasc Surg* 2019;59:48–53.
 26. Ruff AL, Teng K, Hu B, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms in outpatient primary care clinics. *Am J Med* 2015;128:283–8.
 27. Scott RAP, Bridgewater SG, Ashton HA. Randomized clinical trial of screening for abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg* 2002;89:283–5.
 28. LeFevre ML. Screening for abdominal aortic aneurysm: U.S. Preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;161:281.
 29. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg* 2016;64:1855–68.
 30. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation* 2006;113:e463–5.
 31. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age: a population-based cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;47:37–44.
 32. Hafez H, Druce PS, Ashton HA. Abdominal aortic aneurysm development in men following a "normal" aortic ultrasound scan. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:553–8.
 33. Bravo-Merino L, González-Lozano N, Maroto-Salmón R, et al. [Validity of the abdominal ecography in primary care for detection of aorta abdominal aneurism in male between 65 and 75 years]. *Aten Primaria* 2019;51:11–7.
 34. Bailey RP, Ault M, Greengold NL, et al. Ultrasonography performed by primary care residents for abdominal aortic aneurysm screening. *J Gen Intern Med* 2001;16:845–9.
 35. Earnshaw JJ. Final say on research into population screening for abdominal aortic aneurysm. *Angiología* 2018;69:365–6.
 36. Jones GT, Hill BG, Curtis N, et al. Comparison of three targeted approaches to screening for abdominal aortic aneurysm based on cardiovascular risk. *Br J Surg* 2016;103:1139–46.

11. BIBLIOGRAFIA I REFERÈNCIES

1. Vega J, Gonzalez D, Yankovic W, Oroz J, Guaman R, Castro N. Aneurismas de la aorta torácica: Historia natural, diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Cardiol.* 2014;33(2):127–35.
2. Ullery BW, Hallett RL, Fleischmann D. Epidemiology and contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *Abdom Radiol.* 2018;43(5):1032–43.
3. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Kleemann R, Verhaaren BFJ, van Bockel JH, Lindeman JHN. The pathophysiology of abdominal aortic aneurysm growth: Corresponding and discordant inflammatory and proteolytic processes in abdominal aortic and popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2010;51(6):1479–87.
4. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm expansion: Risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation.* 2004;110(1):16–21.
5. Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. Vol. 13, *Expert Review of Cardiovascular Therapy.* 2015. p. 975–87.
6. Kuivaniemi H, Elmore JR. Opportunities in abdominal aortic aneurysm research: Epidemiology, genetics, and pathophysiology. Vol. 26, *Annals of Vascular Surgery.* 2012. p. 862–70.
7. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. Vol. 365, *Lancet.* 2005. p. 1577–89.
8. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Abdominal aortic aneurysm in women. *J Vasc Surg.* 2001;34(1):122–6.
9. Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of aortic disease is associated with intrinsic differences in aortic structure. *J Surg Res.* 1995;59(1):17–22.
10. Curci JA, Liao S, Huffman MD, Shapiro SD, Thompson RW. Expression and localization of macrophage elastase (matrix metalloproteinase-12) in abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest.* 1998;102(11):1900–10.
11. Phillips EH, Yrineo AA, Schroeder HD, Wilson KE, Cheng JX, Goergen CJ. Morphological and biomechanical differences in the elastase and AngII apoE ^{-/-} rodent models of abdominal aortic aneurysms. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
12. Daugherty A, Cassis LA. Mouse Models of Abdominal Aortic Aneurysms. Vol. 24, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004. p. 429–34.
13. Torres-Fonseca M, Galan M, Martinez-Lopez D, Cañes L, Roldan-Montero R, Alonso J, et al. Pathophysiology of abdominal aortic aneurysm: biomarkers and novel therapeutic targets. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2019;31(4):166–77.
14. Moxon J V., Parr A, Emeto TI, Walker P, Norman PE, Golledge J. Diagnosis and Monitoring of Abdominal Aortic Aneurysm: Current Status and Future Prospects. *Curr Probl Cardiol.* 2010;35(10):512–48.
15. Wanhainen A, Verzini F, Van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice

- Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8–93.
16. Aggarwal S, Qamar A, Sharma V, Sharma A. Abdominal aortic aneurysm: A comprehensive review. Vol. 16, *Experimental and Clinical Cardiology.* 2011. p. 11–5.
 17. Weiss N, Rodionov RN, Mahlmann A. Medical management of abdominal aortic aneurysms. Vol. 43, *Vasa - European Journal of Vascular Medicine.* 2014. p. 415–21.
 18. Zucker EJ, Prabhakar AM. Abdominal aortic aneurysm screening: Concepts and controversies. Vol. 8, *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2018. p. S108–17.
 19. Stonebridge PA, Draper T, Kelman J, Howlett J, Allan PL, Prescott R, et al. Growth rate of infrarenal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;11(1):70–3.
 20. Gillum RF. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol.* 1995;48(11):1289–98.
 21. Filardo G, Powell JT, Martinez MA-M, Ballard DJ. Surgery for small asymptomatic abdominal aortic aneurysms. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012.
 22. Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Barba A. Growth rate and associated factors in small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(3):231–6.
 23. Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, Salyapongse AN, Feinglass J, McCarthy WJ, et al. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery.* 1993;114(4):691–7.
 24. Allison MA, Kwan K, DiTomasso D, Wright CM, Criqui MH. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J Vasc Surg.* 2008;48(1):121–7.
 25. Schlösser FJV, Tangelder MJD, Verhagen HJM, van der Heijden GJMG, Muhs BE, van der Graaf Y, et al. Growth predictors and prognosis of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2008;47(6):1127–33.
 26. Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. Vol. 117, *Circulation.* 2008. p. 1883–9.
 27. Wilmink ABM, Hubbard CS, Day NE, Quick CRG. The incidence of small abdominal aortic aneurysms and the change in normal infrarenal aortic diameter: Implications for screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21(2):165–70.
 28. Powell JT, Brady AR. Detection, Management, and Prospects for the Medical Treatment of Small Abdominal Aortic Aneurysms. Vol. 24, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2004. p. 241–5.
 29. Thompson SG, Brown LC, Sweeting MJ, Bown MJ, Kim LG, Glover MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the growth and rupture rates of small abdominal aortic aneurysms: implications for surveillance intervals and their cost-effectiveness. Vol. 17, *Health technology assessment (Winchester, England).* 2013. p. 1–118.
 30. Lindholt JS, Jørgensen B, Shi GP, Henneberg EW. Relationships between activators and inhibitors of plasminogen, and the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(6):546–51.

31. Niestrawska JA, Regitnig P, Viertler C, Cohnert TU, Babu AR, Holzapfel GA. The role of tissue remodeling in mechanics and pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Acta Biomater.* 2019;88:149–61.
32. Lu H, Rateri DL, Bruemmer D, Cassis LA, Daugherty A. Novel mechanisms of abdominal aortic aneurysms. Vol. 14, *Current Atherosclerosis Reports.* 2012. p. 402–12.
33. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg.* 2002;36(3):589–97.
34. Martufi G, Christian Gasser T. Review: The role of biomechanical modeling in the rupture risk assessment for abdominal aortic aneurysms. Vol. 135, *Journal of Biomechanical Engineering.* 2013.
35. Pleumeekers HJCM, Hoes AW, Van Der Does E, Van Urk H, Hofman A, De Jong PTVM, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults: The rotterdam study. *Am J Epidemiol.* 1995;142(12):1291–9.
36. Lahoz C, Esteban Gracia C, Reinares García L, Bellmunt Montoya S, Brea Hernando Á, Fernández Heredero Á, et al. Recomendaciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento del aneurisma de aorta abdominal. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2015;27(3):159–65.
37. Khan S, Verma V, Verma S, Polzer S, Jha S. Assessing the potential risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. Vol. 70, *Clinical Radiology.* 2015. p. 11–20.
38. Hsu R Bin, Tsay YG, Wang SS, Chu SH. Surgical treatment for primary infected aneurysm of the descending thoracic aorta, abdominal aorta, and iliac arteries. *J Vasc Surg.* 2002;36(4):746–50.
39. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. Vol. 8, *Nature Reviews Cardiology.* 2011. p. 92–102.
40. Lindholt JS, Shi GP. Chronic Inflammation, Immune Response, and Infection in Abdominal Aortic Aneurysms. Vol. 31, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2006. p. 453–63.
41. Sandford RM, Bown MJ, London NJ, Sayers RD. The Genetic Basis of Abdominal Aortic Aneurysms: A Review. Vol. 33, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2007. p. 381–90.
42. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: Pathogenesis and implications for management. Vol. 26, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2006. p. 2605–13.
43. Meng X, Yang J, Dong M, Zhang K, Tu E, Gao Q, et al. Regulatory T cells in cardiovascular diseases. Vol. 13, *Nature Reviews Cardiology.* 2016. p. 167–79.
44. Shi G-P, Lindholt JS. Mast Cells in Abdominal Aortic Aneurysms. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(3):314–26.
45. Adolph R, Vorp DA, Steed DL, Webster MW, Kameneva M V., Watkins SC. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm. *J Vasc*

- Surg. 1997;25(5):916–26.
46. Pahl MC, Derr K, Gäbel G, Hinterseher I, Elmore JR, Schworer CM, et al. MicroRNA expression signature in human abdominal aortic aneurysms. *BMC Med Genomics*. 2012;5.
 47. Gong Y, Hart E, Shchurin A, Hoover-Plow J. Inflammatory macrophage migration requires MMP-9 activation by plasminogen in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(9):3012–24.
 48. Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology*. 2019. p. 225–42.
 49. Wilson WRW, Anderton M, Schwalbe EC, Jones JL, Furness PN, Bell PRF, et al. Matrix metalloproteinase-8 and -9 are increased at the site of abdominal aortic aneurysm rupture. *Circulation*. 2006;113(3):438–45.
 50. Rabkin SW. The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2017. p. 239–65.
 51. Matthew Longo G, Xiong W, Greiner TC, Zhao Y, Fiotti N, Timothy Baxter B. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*. 2002;110(5):625–32.
 52. Nanda S, Sharma SG, Longo S. Molecular targets and abdominal aortic aneurysms. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2009;4(2):150–9.
 53. Vijaynagar B, Bown MJ, Sayers RD, Choke E. Potential role for anti-angiogenic therapy in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(7):758–65.
 54. Yang L, Shen L, Gao P, Li G, He Y, Wang M, et al. Effect of AMPK signal pathway on pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Oncotarget*. 2017;8(54):92827–40.
 55. Kaneko H, Anzai T, Takahashi T, Kohno T, Shimoda M, Sasaki A, et al. Role of vascular endothelial growth factor-A in development of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res*. 2011;91(2):358–67.
 56. Choke E, Thompson MM, Dawson J, Wilson WRW, Sayed S, Loftus IM, et al. Abdominal aortic aneurysm rupture is associated with increased medial neovascularization and overexpression of proangiogenic cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(9):2077–82.
 57. Li ZY, U-King-Im J, Tang TY, Soh E, See TC, Gillard JH. Impact of calcification and intraluminal thrombus on the computed wall stresses of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2008;47(5):928–35.
 58. Speelman L, Schurink GWH, Bosboom EMH, Buth J, Breeuwer M, van de Vosse FN, et al. The mechanical role of thrombus on the growth rate of an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2010;51(1):19–26.
 59. Shum J, Martufi G, Di Martino E, Washington CB, Grisafi J, Muluk SC, et al. Quantitative assessment of abdominal aortic aneurysm geometry. *Ann Biomed Eng*. 2011;39(1):277–86.
 60. Wilson JS, Virag L, Di Achille P, Karšaj I, Humphrey JD. Biochemomechanics of

- intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysms. Vol. 135, *Journal of Biomechanical Engineering*. 2013.
61. Kazi M, Thyberg J, Religa P, Roy J, Eriksson P, Hedin U, et al. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg*. 2003;38(6):1283–92.
 62. Harrison SC, Smith AJP, Jones GT, Swerdlow DI, Rampuri R, Bown MJ, et al. Interleukin-6 receptor pathways in abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2013;34(48):3707–16.
 63. Wallinder J, Bergqvist D, Henriksson AE. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine balance in patients with abdominal aortic aneurysm and the impact of aneurysm size. *Vasc Endovascular Surg*. 2009;43(3):258–61.
 64. Gallastegi T, Soto B, Romero JM, Galán M, Escudero JR, Camacho M. MCAM/CD146 Which is Differentially Expressed in Vascular Diseases, is a Potential Biomarker in Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;58(6):e454.
 65. Solà-Vilà D, Dilmé JF, Rodríguez C, Soto B, Vila L, Escudero JR, et al. Expression and cellular localization of 15-hydroxy-prostaglandin-dehydrogenase in abdominal aortic aneurysm. *PLoS One*. 2015;10(8).
 66. Lindholt JS, Heegaard NHH, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. Smoking, but not lipids, lipoprotein (a) and antibodies against oxidised LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;21(1):51–6.
 67. Soto B, Gallastegi-Mozos T, Rodríguez C, Martínez-González J, Escudero JR, Vila L, et al. Circulating CCL20 as a New Biomarker of Abdominal Aortic Aneurysm. *Sci Rep*. 2017;7(1).
 68. Persson SE, Boman K, Wanhainen A, Carlberg B, Arnerlöf C. Decreasing prevalence of abdominal aortic aneurysm and changes in cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg*. 2017;65(3):651–8.
 69. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation*. 2011;124(10):1118–23.
 70. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Littooy FN, Bandyk D, et al. Prevalence and associations of abdominal aortic aneurysm detected through screening. *Ann Intern Med*. 1997;126(6):441–9.
 71. Darwood RJ, Brooks MJ. The impact of decreasing abdominal aortic aneurysm prevalence on a local aneurysm screening programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(1):45–50.
 72. Oliver-Williams C, Sweeting MJ, Turton G, Parkin D, Cooper D, Rodd C, et al. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg*. 2018;105(1):68–74.
 73. Sprynger M, Willems M, Van Damme H, Drieghe B, Wautrecht JC, Moonen M. Screening Program of Abdominal Aortic Aneurysm. *Angiology*. 2019;70(5):407–13.

74. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Update on screening for abdominal aortic aneurysm: A topical review. Vol. 48, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2014. p. 659–67.
75. Alvarez J, Prada A, Bermúdez C, García R, Ruiz E, Urbano J. Despistaje de aneurisma de aorta abdominal en Atención Primaria. *Semergen*. 2017;43(1):13–9.
76. Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm global epidemiology study public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation*. 2014;129(7):747–53.
77. Kostun ZW, Malik RK. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Clin Imaging*. 2016;40(2):321–4.
78. Wanhainen A, Svensjö S, Holst J, Björck M, Gottsäter A. Screening for abdominal aortic aneurysm. Vol. 393, *The Lancet*. 2019. p. 27–8.
79. Eckstein HH, Reeps C, Zimmermann A, Söllner H. Ultraschallscreening auf abdominale Aortenaneurysmen (AAA): Evidenz aus randomisierten Studien. *Gefasschirurgie*. 2014;19(6):515–27.
80. Sisó-Almirall A, Kostov B, González MN, Salami DC, Jiménez AP, Soleà RG, et al. Abdominal aortic aneurysm screening program using hand-held ultrasound in primary healthcare. *PLoS One*. 2017;12(4).
81. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Buxton MJ, Scott RAP. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. In: *British Journal of Surgery*. 2012. p. 1649–56.
82. Jacob AD, Barkley PL, Broadbent KC, Huynh TTT. Abdominal aortic aneurysm screening. *Semin Roentgenol*. 2015;50(2):118–26.
83. Ulug P, Powell JT, Sweeting MJ, Bown MJ, Thompson SG. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*. 2016;103(9):1097–104.
84. Hager J, Henriksson M, Carlsson P, Länne T, Lundgren F. Revisiting the cost-effectiveness of screening 65-year-old men for abdominal aortic aneurysm based on data from an implemented screening program. *Int Angiol*. 2017;36(6):517–25.
85. Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, et al. Should Asian Men be Included in Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programmes? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(6):748–9.
86. Earnshaw JJ. Ultrasound imaging in the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme. *Ultrasound*. 2010;18(4):167–9.
87. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Vol. 322, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2019. p. 2211–8.
88. Wanhainen A, Hultgren R, Linné A, Holst J, Gottsäter A, Langenskiöld M, et al. Outcome of the Swedish Nationwide abdominal aortic aneurysm screening program. *Circulation*. 2016;134(16):1141–8.

89. 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. In: *Journal of Vascular Surgery*. 2016. p. 301–4.
90. Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega A, Sáez-Sáez RM, De Albert-Delas Vigo M, Carreño-García E, et al. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Men Aged 65-74 Years in a Metropolitan Area in North-East Spain. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;52(1):75–81.
91. Sisó-Almirall A, Solé RG, Saumell CB, Kostov B, Heredia MM, González-De Paz L, et al. Utilidad de la ecografía portátil en el cribado del aneurisma de aorta abdominal y de la ateromatosis de aorta abdominal. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(10):417–22.
92. Barba A, Vega De Céniga M, Estallo L, De La Fuente N, Viviens B, Gómez R, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysms in 65 year-old men (PAV65 Study). *Angiologia*. 2011;63(1):18–24.
93. Bravo-Merino L, González-Lozano N, Maroto-Salmón R, Mejjide-Santos G, Suárez-Gil P, Fañanás-Mastral A. Validity of the abdominal ecography in primary care for detection of aorta abdominal aneurism in male between 65 and 75 years. *Aten Primaria*. 2019;51(1):11–7.
94. Abdulameer H, Al Taii H, Al-Kindi SG, Milner R. Epidemiology of fatal ruptured aortic aneurysms in the United States (1999-2016). *J Vasc Surg*. 2019;69(2):378-384.e2.
95. Bown MJ, Sutton AJ, Bell PRF, Sayers RD. A meta-analysis of 50 years of ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 2002;89(6):714–30.
96. Powell JT, Sweeting MJ, Thompson MM, Ashleigh R, Bell R, Gomes M, et al. Endovascular or open repair strategy for ruptured abdominal aortic aneurysm: 30 day outcomes from IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2014;348.
97. Azhar B, Patel SR, Holt PJE, Hinchliffe RJ, Thompson MM, Karthikesalingam A. Misdiagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm: Systematic review and meta-analysis. Vol. 21, *Journal of Endovascular Therapy*. 2014. p. 568–75.
98. Rayt HS, Sutton AJ, London NJM, Sayers RD, Bown MJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Endovascular Repair (EVAR) for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. Vol. 36, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008. p. 536–44.
99. Hoornweg LL, Storm-Versloot MN, Ubbink DT, Koelemay MJW, Legemate DA, Balm R. Meta Analysis on Mortality of Ruptured Abdominal Aortic Aneurysms. Vol. 35, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2008. p. 558–70.
100. van't Hof FNG, Ruigrok YM, Lee CH, Ripke S, Anderson G, de Andrade M, et al. Shared genetic risk factors of intracranial, abdominal, and thoracic aneurysms. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(7).
101. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):539–48.
102. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors

- for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø study. *Am J Epidemiol.* 2001;154(3):236–44.
103. Vega de Céniga M, Gómez R, Estallo L, de la Fuente N, Viviens B, Barba A. Analysis of Expansion Patterns in 4-4.9 cm Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2008;22(1):37–44.
 104. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2-77.e2.
 105. Shang EK, Nathan DP, Woo EY, Fairman RM, Wang GJ, Gorman RC, et al. Local wall thickness in finite element models improves prediction of abdominal aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg.* 2015;61(1):217–23.
 106. Erhart P, Grond-Ginsbach C, Hakimi M, Lasitschka F, Dihlmann S, Böckler D, et al. Finite element analysis of abdominal aortic aneurysms: Predicted rupture risk correlates with aortic wall histology in individual patients. *J Endovasc Ther.* 2014;21(4):556–64.
 107. Leung JH, Wright AR, Cheshire N, Crane J, Thom SA, Hughes AD, et al. Fluid structure interaction of patient specific abdominal aortic aneurysms: A comparison with solid stress models. *Biomed Eng Online.* 2006;5.
 108. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy FE. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: Wall stress versus diameter. *J Vasc Surg.* 2003;37(4):724–32.
 109. Pérez EA, Rojas-Solórzano LR, Finol E. Geometric predictors of abdominal aortic aneurysm maximum wall stress. *Chem Eng Trans.* 2016;49:73–8.
 110. Brown PM, Zelt DT, Sobolev B, Hallett JW, Sternbach Y. The risk of rupture in untreated aneurysms: The impact of size, gender, and expansion rate. *J Vasc Surg.* 2003;37(2):280–4.
 111. Sweeting MJ, Masconi KL, Jones E, Ulug P, Glover MJ, Michaels JA, et al. Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *Lancet.* 2018;392(10146):487–95.
 112. Carter JL, Morris DR, Sherliker P, Clack R, Lam KBH, Halliday A, et al. Sex-Specific Associations of Vascular Risk Factors With Abdominal Aortic Aneurysm: Findings From 1.5 Million Women and 0.8 Million Men in the United States and United Kingdom. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4).
 113. DeRubertis BG, Trocciola SM, Ryer EJ, Pieracci FM, McKinsey JF, Faries PL, et al. Abdominal aortic aneurysm in women: Prevalence, risk factors, and implications for screening. *J Vasc Surg.* 2007;46(4).
 114. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RAP. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2000;87(2):195–200.
 115. Wilmink TBM, Quick CRG, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1999;30(6):1099–105.
 116. Brown LC, Powell JT. Risk factors for aneurysm rupture in patients kept under

- ultrasound surveillance. In: *Annals of Surgery*. 1999. p. 289–97.
117. Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. Vol. 43, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012. p. 254–6.
 118. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE, Scott DJA. Diabetes and the Abdominal Aortic Aneurysm. Vol. 39, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010. p. 200–7.
 119. Halperin JL, Block PC. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *ACC Cardiosource Rev J*. 2006;15(3):16–9.
 120. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2000;31(5):863–9.
 121. Eriksson P, Jones KG, Brown LC, Greenhalgh RM, Hamsten A, Powell JT. Genetic approach to the role of cysteine proteases in the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 2004;91(1):86–9.
 122. Meijer CA, Kokje VBC, Van Tongeren RBM, Hamming JF, Van Bockel JH, Möller GM, et al. An association between chronic obstructive pulmonary disease and abdominal aortic aneurysm beyond smoking: Results from a case-control study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;44(2):153–7.
 123. Spencer C, Jamrozik K, Kelly S, Bremner P, Norman P. Is there an association between chronic lung disease and abdominal aortic aneurysm expansion? *ANZ J Surg*. 2003;73(10):787–9.
 124. Johansen K, Koepsell T. Familial Tendency for Abdominal Aortic Aneurysms. *JAMA J Am Med Assoc*. 1986;256(14):1934–6.
 125. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks of aortic aneurysms among siblings in a nationwide Swedish study. *Genet Med*. 2006;8(1):43–9.
 126. van de Luijtgarden KM, Heijsman D, Maugeri A, Weiss MM, Verhagen HJM, IJpma A, et al. First genetic analysis of aneurysm genes in familial and sporadic abdominal aortic aneurysm. *Hum Genet*. 2015;134(8):881–93.
 127. Li J, Pan C, Zhang S, Spin JM, Deng A, Leung LLK, et al. Decoding the Genomics of Abdominal Aortic Aneurysm. *Cell*. 2018;174(6):1361-1372.e10.
 128. Jones KG, Brull DJ, Brown LC, Sian M, Greenhalgh RM, Humphries SE, et al. Interleukin-6 (IL-6) and the prognosis of abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2001;103(18):2260–5.
 129. Carino D, Sarac TP, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Abdominal Aortic Aneurysm: Evolving Controversies and Uncertainties. Vol. 27, *International Journal of Angiology*. 2018. p. 58–80.
 130. Lederle FA, Simel DL. Does this patient have abdominal aortic aneurysm? *J Am Med Assoc*. 1999;281(1):77–82.
 131. Fink HA, Lederle FA, Roth CS, Bowles CA, Nelson DB, Haas MA. The accuracy of

- physical examination to detect abdominal aortic aneurysm. *Arch Intern Med.* 2002;160(6):833–6.
132. Rakita D, Newatia A, Hines JJ, Siegel DN, Friedman B. Spectrum of CT findings in rupture and impending rupture of abdominal aortic aneurysms. Vol. 27, *Radiographics.* 2007. p. 497–507.
 133. Benson RA, Meecham L, Fisher O, Loftus IM. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm: Current practice, challenges and controversies. Vol. 91, *British Journal of Radiology.* 2018.
 134. Medical Advisory Secretariat. Ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2006;6(2):1–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074490><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3379169>
 135. Liisberg M, Diederichsen AC, Lindholt JS. Abdominal ultrasound-scanning versus non-contrast computed tomography as screening method for abdominal aortic aneurysm - a validation study from the randomized DANCAVAS study. *BMC Med Imaging.* 2017;17(1).
 136. Chiu KWH, Ling L, Tripathi V, Ahmed M, Shrivastava V. Ultrasound measurement for abdominal aortic aneurysm screening: A direct comparison of the three leading methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(4):367–73.
 137. Rubano E, Mehta N, Caputo W, Paladino L, Sinert R. Systematic review: Emergency department bedside ultrasonography for diagnosing suspected abdominal aortic aneurysm. Vol. 20, *Academic Emergency Medicine.* 2013. p. 128–38.
 138. Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. Vol. 64, *Journal of Vascular Surgery.* 2016. p. 1855–68.
 139. Bown MJ, Sweeting MJ, Brown LC, Powell JT, Thompson SG. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(8):806–13.
 140. Meecham L, Evans R, Buxton P, Allingham K, Hughes M, Rajagopalan S, et al. Abdominal aortic aneurysm diameters: A study on the discrepancy between inner to inner and outer to outer measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;49(1):28–32.
 141. Stavropoulos SW, Charagundla SR. Imaging techniques for detection and management of endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. Vol. 243, *Radiology.* 2007. p. 641–55.
 142. Ying AJ, Affan ET. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Cost. Vol. 54, *Annals of Vascular Surgery.* 2019. p. 298-303.e3.
 143. Reimerink JJ, Van Der Laan MJ, Koelemay MJ, Balm R, Legemate DA. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. Vol. 100, *British Journal of Surgery.* 2013. p. 1405–13.
 144. Comparative clinical effectiveness and cost effectiveness of endovascular strategy v

- open repair for ruptured abdominal aortic aneurysm: three year results of the IMPROVE randomised trial. *BMJ*. 2017;359:j4859.
145. Aortic A, Rupture A. Ruptura De Aneurisma De Aorta Abdominal: Su Importancia Como Diagnostico Diferencial En Abdomen Agudo. *CIMEL Cienc e Investig Médica Estud Latinoam*. 2012;13(1):26–31.
 146. Ferket BS, Grootenboer N, Colkesen EB, Visser JJ, Van Sambeek MRHM, Spronk S, et al. Systematic review of guidelines on abdominal aortic aneurysm screening. *J Vasc Surg*. 2012;55(5):1296-1304.e4.
 147. Chaikof EL, Brewster DC, Dalman RL, Makaroun MS, Illig KA, Sicard GA, et al. The care of patients with an abdominal aortic aneurysm: The Society for Vascular Surgery practice guidelines. *J Vasc Surg*. 2009;50(4 SUPPL.).
 148. Writing Committee, Riambau V, Böckler D, Brunkwall J, Cao P, Chiesa R, et al. Editor's Choice – Management of Descending Thoracic Aorta Diseases: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(1):4–52.
 149. Golledge J, Norman PE. Current status of medical management for abdominal aortic aneurysm. Vol. 217, *Atherosclerosis*. 2011. p. 57–63.
 150. Stalenhoef AFH. The benefit of statins in non-cardiac vascular surgery patients. *J Vasc Surg*. 2009;49(1):260–5.
 151. Cao P, De Rango P, Verzini F, Parlani G, Romano L, Cieri E. Comparison of surveillance versus aortic endografting for small aneurysm repair (CAESAR): Results from a randomised trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):13–25.
 152. Ouriel K. The PIVOTAL study: A randomized comparison of endovascular repair versus surveillance in patients with smaller abdominal aortic aneurysms. Vol. 49, *Journal of Vascular Surgery*. 2009. p. 266–9.
 153. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The Aneurysm Detection and Management study screening program: Validation cohort and final results. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1425–30.
 154. Greenhalgh RM. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): Randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9478):2187–92.
 155. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):489–96.
 156. Partridge JSL, Harari D, Martin FC, Peacock JL, Bell R, Mohammed A, et al. Randomized clinical trial of comprehensive geriatric assessment and optimization in vascular surgery. *Br J Surg*. 2017;104(6):679–87.
 157. Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: Potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. Vol. 12, *Journal of Geriatric Cardiology*. 2015. p. 44–56.
 158. Van Bochove CA, Burgers LT, Vahl AC, Birnie E, Van Schothorst MG, Redekop WK.

- Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2016;63(3):827-838.e2.
159. Greenhalgh RM, Brown LC, Epstein D, Kwong GPS, Powell JT, Sculpher MJ, et al. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): Randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9478):2179–86.
 160. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, Lederle FA, Becquemin JP, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. Vol. 104, *British Journal of Surgery.* 2017. p. 166–78.
 161. Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10058):2366–74.
 162. Paravastu SCV, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
 163. Ma B, Wang YN, Chen KY, Zhang Y, Pan H, Yang KH. Transperitoneal versus retroperitoneal approach for elective open abdominal aortic aneurysm repair. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016.
 164. Chakfé N, Diener H, Lejay A, Assadian O, Berard X, Caillon J, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2020;59(3):339–84.
 165. Stewart A, Evers PS, Earnshaw JJ. Prevention of infection in arterial reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;
 166. Arnaoutakis DJ, Zammert M, Karthikesalingam A, Belkin M. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. Vol. 30, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology.* 2016. p. 331–40.
 167. Tripodi P, Mestres G, Rimbau V. Impact on Outcome of Abdominal Aortic Aneurysm Repair Centralization: An Early Experience in Public Health System. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;58(6):e687.
 168. Misselt A, Golzarian J. Management of endoleak following endovascular aneurysm repair. In: *Vascular Surgery.* 2012. p. 61–70.
 169. Aburahma AF, Campbell JE, Mousa AY, Hass SM, Stone PA, Jain A, et al. Clinical outcomes for hostile versus favorable aortic neck anatomy in endovascular aortic aneurysm repair using modular devices. *J Vasc Surg.* 2011;54(1):13–21.
 170. Silverstein MD, Pitts SR, Chaikof EL, Ballard DJ. Abdominal Aortic Aneurysm (Aaa): Cost-Effectiveness of Screening, Surveillance of Intermediate-Sized Aaa, and Management of Symptomatic Aaa. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2017;
 171. Samy AK, Macbain G, Murray G. Glasgow aneurysm score. *Vascular.* 1994;2(1):41–4.

172. Powell JT. Observations from the IMPROVE trial concerning the clinical care of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2014;101(3):216–24.
173. Karkos CD, Menexes GC, Patelis N, Kalogirou TE, Giagtzidis IT, Harkin DW. A systematic review and meta-analysis of abdominal compartment syndrome after endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms. In: *Journal of Vascular Surgery.* 2014. p. 829–42.
174. Van Rij AM, Jones GT. Aortic aneurysm screening. *Br J Surg.* 2015;102(8):863–5.
175. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: From concepts to action. Vol. 80, *Postgraduate Medical Journal.* 2004. p. 463–9.
176. Dabare D, Lo TTH, McCormack DJ, Kung VWS. What is the role of screening in the management of abdominal aortic aneurysms? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14(4):399–405.
177. Buxton MJ, Ashton HA, Campbell HE, Day NE, Kim LG, Marteau TM, et al. Multicentre aneurysm screening study (MASS): Cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four year results from randomised controlled trial. *Br Med J.* 2002;325(7373):1135–8.
178. Scott RAP, Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9345):1531–9.
179. McCaul KA, Lawrence-Brown M, Dickinson JA, Norman PE. Long-term outcomes of the western australian trial of screening for abdominal aortic aneurysms: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(12):1761–7.
180. Norman PE, Semmens JB, Lawrence-Brown MMD, Holman CDAJ. Long term relative survival after surgery for abdominal aortic aneurysm in Western Australia: Population based study. *Br Med J.* 1998;317(7162):852–6.
181. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: Single centre randomised controlled trial. *Br Med J.* 2005;330(7494):750–2.
182. Cosford P, Leng G, Thomas J. Screening for abdominal aortic aneurysm (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;
183. Cosford P, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007.
184. Guirguis-Blake JM, Beil TL, Senger CA, Coppola EL. Primary Care Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Vol. 322, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2019. p. 2219–38.
185. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service abdominal aortic aneurysm screening programme in England. *Br J Surg.* 2014;101(8):976–82.
186. Meecham L, Jacomelli J, Pherwani AD, Earnshaw J. Editor’s Choice – Self-referral to the NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. *Eur J Vasc Endovasc*

- Surg. 2016;52(3):317–21.
187. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg.* 2016;103(9):1125–31.
 188. Johansson M, Zahl PH, Siersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet.* 2018;391(10138):2441–7.
 189. Zarrouk M, Lundqvist A, Holst J, Troëng T, Gottsäter A. Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in Combination with Medical Intervention in Patients with Small Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;51(6):766–73.
 190. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;47(4):357–65.
 191. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg.* 2012;56(1):8–13.
 192. Grøndal N, Søgaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *Br J Surg.* 2015;102(8):902–6.
 193. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Vol. 35, *European Heart Journal.* 2014. p. 2873–926.
 194. Badger SA, Jones C, Murray A, Lau LL, Young IS. Implications of attendance patterns in Northern Ireland for abdominal aortic aneurysm screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011;42(4):434–9.
 195. Björck M, Bown MJ, Choke E, Earnshaw J, Flørenes T, Glover M, et al. International update on screening for abdominal aortic aneurysms: Issues and opportunities. Vol. 49, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2015. p. 113–5.
 196. Wild JB, Stather PW, Biancari F, Choke EC, Earnshaw JJ, Grant SW, et al. A multicentre observational study of the outcomes of screening detected sub-aneurysmal aortic dilatation. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(2):128–34.
 197. Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? *J Med Screen.* 2007;14(1):46–52.
 198. Søgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: Evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ.* 2012;344(7865).
 199. Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, et al. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. *J Vasc Surg.* 2011;54(4):938–46.
 200. Spronk S, Van Kempen BJH, Boll APM, Jørgensen JJ, Hunink MGM, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and

- Norway. *Br J Surg*. 2011;98(11):1546–55.
201. Ehlers L, Overvad K, Sørensen J, Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2009;338(7710):1542.
 202. R. S, J. L, J.S. L. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: Evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ*. 2012;
 203. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;
 204. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, Second Edition*. Vol. 14, *American Journal of Preventive Medicine*. 1998. p. 243.
 205. Jaime Caro J, Eddy DM, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. *Value Heal*. 2014;17(2):174–82.
 206. Aflaki A, Mahyuddin N, Mahmoud Awad ZAC, Baharum MR. Relevant indoor ventilation by windows and apertures in tropical climate: A review study. *E3S Web Conf*. 2014;3.
 207. Pollán M, Michelena MJ, Ardanaz E, Izquierdo A, Sánchez-Pérez MJ, Torrella A, et al. Breast cancer incidence in Spain before, during and after the implementation of screening programmes. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL.3).
 208. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, García-Basteiro AL, Trilla A, Castells A. Programas de cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio en la Unión Europea y España. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(2):111–8.
 209. Maceira-Rozas MC, Atienza-Merino G. Screening for abdominal aortic aneurysm in a population at risk: A systematic review. *Angiologia*. 2008;60(3):165–76.
 210. Lindgaard K, Riisgaard L. 'Validation of ultrasound examinations performed by general practitioners.' *Scand J Prim Health Care*. 2017;35(3):256–61.
 211. Laws C, Eastman J. Screening for abdominal aortic aneurysm by general practitioners and practice-based ultrasonographers. *J Med Screen* [Internet]. 2006 Oct;13(3):160–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17007659>
 212. Earnshaw JJ. Final Say on Research Into Population Screening for Abdominal Aortic Aneurysm. Vol. 69, *Angiology*. 2018. p. 365–6.
 213. Vardulaki KA, Prevost TC, Walker NM, Day NE, Wilink ABM, Quick CRG, et al. Growth rates and risk of rupture of abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*. 1998;85(12):1674–80.
 214. Wordsworth S, Buchanan J, Towse A. Health Economic Perspectives of Genomics. In: *Genomics and Society: Ethical, Legal, Cultural and Socioeconomic Implications*. 2016. p. 83–117.

215. Robinson R. Economic evaluation and health care. What does it mean? *Bmj*. 1993;307(6905):670–3.
216. Sidloff DA, Bown MJ. Primum Non Nocere: Does Screening for Abdominal Aortic Aneurysm Do More Harm Than Good? Vol. 50, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015. p. 409–10.
217. Ericsson A, Kumlien C, Ching S, Carlson E, Molassiotis A. Impact on Quality of Life of Men with Screening-Detected Abdominal Aortic Aneurysms Attending Regular Follow ups: A Narrative Literature Review. Vol. 57, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019. p. 589–96.
218. López-Bastida J, Oliva-Moreno J. Cost of illness and economic evaluation in rare diseases. Vol. 686, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010. p. 273–82.
219. Campbell H, Briggs A, Buxton M, Kim L, Thompson S. The credibility of health economic models for health policy decision-making: The case of population screening for abdominal aortic aneurysm. Vol. 12, *Journal of Health Services Research and Policy*. 2007. p. 11–7.
220. Wilson SH. Methods for the economic evaluation of health care programmes. *J Epidemiol Community Heal*. 1987;41(4):355–6.
221. Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Editor’s Choice – Inequalities in Abdominal Aortic Aneurysm Screening in England: Effects of Social Deprivation and Ethnicity. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(6):837–43.
222. Stather PW, Dattani N, Bown MJ, Earnshaw JJ, Lees TA. International variations in AAA screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):231–4.
223. Takagi H, Ando T, Umemoto T. Abdominal Aortic Aneurysm Screening Reduces All-Cause Mortality: Make Screening Great Again. *Angiology*. 2018;69(3):205–11.
224. Spanos K, Labropoulos N, Giannoukas A. Abdominal Aortic Aneurysm Screening: Do We Need to Shift Toward a Targeted Strategy? Vol. 69, *Angiology*. 2018. p. 192–4.

12. LLISTAT DE FIGURES I TAULES

FIGURES

Figura 1 – Imatge anatòmica de l'aorta.

Figura 2 – Esquema d'aorta sana i aneurisma d'aorta abdominal.

Figura 3 – Imatge d'eco doppler amb mesura aòrtica antero-posterior inner-inner.

Figura 4 – Esquema dels tres mètodes de mesura ecogràfica dels diàmetres aòrtics.

Figura 5 – Esquema de bypass aortoàrtic.

Figura 6 – Imatge intraoperatòria de bypass aortoàrtic.

Figura 7 – Esquema d'endopròtesi aòrtica.

Figura 8 – Imatge arteriogràfica d'endopròtesi aòrtica.

Figura 9 - Diagrames de caixa dels valors monetaris per AVAQ.

Figura 10 – Regressió lineal dels valors de ICER segons any de publicació de l'estudi.

Figura 11 – Model de Markov de la prova pilot per estimació de cost-eficiència a mig i llarg termini.

TAULES

Taula 1 – Risc estratificat anual de ruptura segons diàmetre de AAA.

Taula 2 – Esquema de seguiment dels AAA asimptomàtics de la ESVS.

Taula 3 – Tipus d'endofuites per procediments de EVAR.

Taula 4 – Característiques dels programes de cribratge de AAA al món.

Taula 5 – Principals estudis recents de prevalença de l'AAA.

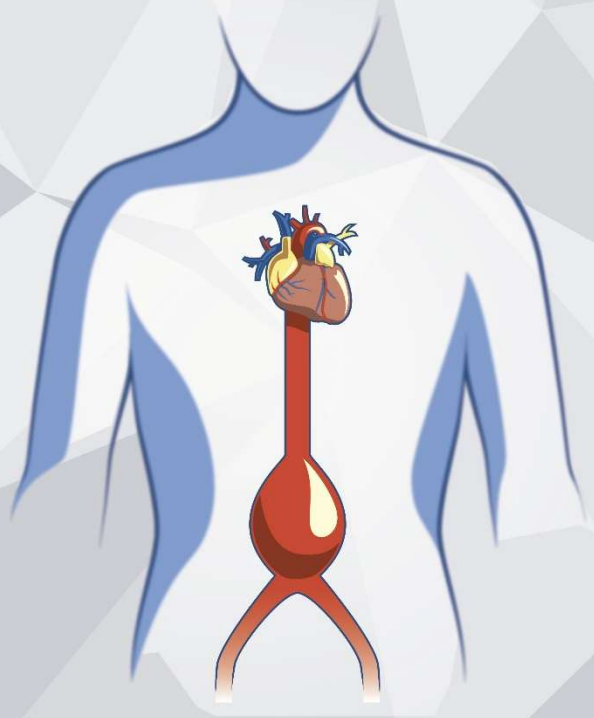
Taula 6 – Resultats del ICUR pels quatre escenaris segons tipus d'abordatge quirúrgic i horitzó temporal del model.

Taula 7 – Resultats del ICER pels quatre escenaris segons tipus d'abordatge quirúrgic i horitzó temporal del model.

13. ANNEXES I MATERIALS COMPLEMENTARIS

13.1. POSTER I TRÍPTIC PER LA CAMPANYA DE DIFUSIÓ DE LA PROVA PILOT DE CRIBRATGE DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

Programa de detecció precoç de l'Aneurisma d'Aorta Abdominal



**Ajudan's a prevenir-ho!
Per homes i dones de 65 anys**

Secretaria de l'estudi Tel. 93 556 56 92
www.santpau.cat/prevencioaorta

cribratgeaneurisma@santpau.cat



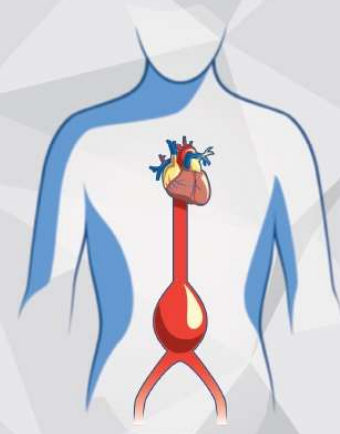
Per posar-vos en contacte amb el Programa o per més informació:
Para ponerse en contacto con el Programa o para más información:

Secretaria de l'estudi / Secretaria del estudio: Tel. 935565692
E-mail: cribratgeaneuriema@santpau.cat
Adreça postal / Dirección postal:
C/ Sant Quintí, 89, 08028 Barcelona.
Secretaria del Servei de Cirurgia Vascul·lar i Endovascular
www.santpau.cat/prevencaoorta

Centres participants / Centros participantes
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IB Sant Pau
(Sant Quintí, 89)
EAP Dreta de l'Eixample (Roger de Flor 104-106)
CAP Maragall (Passeig de Maragall, 54)
EAP Sardenya (Sardenya, 406)
EAP Passeig de Sant Joan (Passeig de Sant Joan, 20)

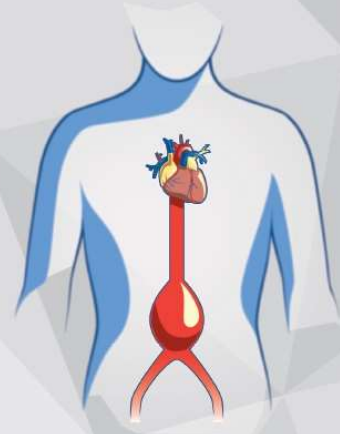


Programa de detecció precoç del Aneurisma de Aorta Abdominal



Hombres y mujeres de 65 años
¡Ayúdanos a prevenirlo!

Programa de detecció precoç de l'Aneurisma d'Aorta Abdominal



Homes i dones de 65 anys
Ajuda'ns a prevenir-lo!

La patologia vascular és poc coneguda però pot tenir conseqüències greus, i amb l'envel·liment de la població és cada cop més freqüent. Una de les patologies més greus és l'aneurisma d'aorta abdominal, una malaltia més freqüent en els homes, especialment a partir dels 65 anys.

Què és l'aneurisma d'aorta abdominal (AAA)?

Es una dilatació de l'arteria aorta, la principal artèria del cos, a nivell de l'abdomen. Quan hi ha una dilatació important augmenta el risc de complicacions molt greus, essencialment per ruptura, que molts cops resulta mortal.

Quins són els símptomes?

El principal problema és que quan apareix no acostuma a donar cap molestia. La majoria d'aneurismes que es detecten es troben de forma accidental al fer proves per altres motius, i quan ja donen símptomes a vegades ja és massa tard.

Com es pot prevenir i tractar?

No hi ha un tractament per prevenir l'aparició d'aneurisma d'aorta, i per tant el més important és detectar-lo, de forma precoç, per a controlar-lo i/o tractar-lo.

Per què és important la seva detecció precoç?

Perquè quan es trenca representa una situació extremadament greu i, que moltes vegades, no té solució. El que cal és controlar i operar si és necessari els aneurismes abans no es trenquin, una intervenció que es realitza habitualment amb bons resultats.

PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

Aquest programa s'adreça a tots els homes de l'àrea d'influència de l'Hospital i a una mostra de dones que compleixin 65 anys aquest 2017 (nascuts/des l'any 1952). Per això s'enviarà una carta a totes aquelles persones que compleixin aquest criteri per tal que ens contactin i puguin participar en el Programa.

Les proves consistiran en una ecografia abdominal que es realitza als CAP i a l'Hospital de Sant Pau. Amb aquesta ecografia es determinarà la presència o no d'aneurisma, i en funció d'això es procedirà al seu control i/o tractament.

La patologia vascular es poco conocida pero puede tener consecuencias graves, y con el envejecimiento de la población es cada vez más frecuente. Una de las patologías más graves es el aneurisma de aorta abdominal, una enfermedad más frecuente en los hombres, especialmente a partir de los 65 años.

¿Qué es el aneurisma de aorta abdominal (AAA)?

Es una dilatación de la arteria aorta, la principal arteria del cuerpo, a nivel del abdomen. Cuando hay una dilatación importante aumenta el riesgo de complicaciones muy graves, esencialmente por ruptura, que muchas veces resulta mortal.

¿Cuáles son los síntomas?

El principal problema es que cuando aparece no suele dar ninguna molestia. La mayoría de aneurismas que se detectan se encuentran de forma accidental al hacer pruebas por otros motivos, y cuando surgen los síntomas a veces ya es demasiado tarde.

¿Cómo se puede prevenir y tratar?

No hay un tratamiento para prevenir la aparición de aneurisma de aorta y, por lo tanto, lo más importante es detectarlo, de forma precoz, para controlarlo y/o tratarlo.

¿Por qué es importante su detección precoz?

Porque cuando se rompe provoca una situación extremadamente grave y muchas veces no tiene solución. Se debe controlar y operar si es necesario el aneurisma antes de que se rompa, es una intervención habitual y que obtiene buenos resultados.

PROGRAMA DE DETECCIÓ PRECOÇ DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

Este programa se dirige a todos los hombres del área de influencia del Hospital y a una muestra de mujeres que cumplen 65 años este 2017 (nacidos/as en 1952). Por ello, se enviará una carta a todas aquellas personas que cumplan este criterio para que nos contacten y puedan participar en el Programa.

Las pruebas consistirán en una ecografía abdominal que se realiza en los CAP y en el Hospital de Sant Pau. Con esta ecografía se determinará la presencia o no de aneurisma, y en función de ello se procederá a su control y/o tratamiento.

13.2. MAQUETACIÓ DE LA PÀGINA WEB DE CONSULTA PER LA PROVA PILOT DE CRIBRATGE DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

PROVA PILOT DE PROGRAMA DE CRIBRATGE POBLACIONAL DE L'ANEURISMA D'AORTA ABDOMINAL

www.santpau.cat/prevensioaorta

PRESENTACIÓ

Degut a l'augment de l'esperança de vida, ha augmentat la prevalença d'una sèrie de malalties pròpies de la població més envellida. Dins d'aquestes malalties destaquen les malalties vasculares, i en especial l'aneurisma d'aorta abdominal (AAA), una malaltia molt important ja que presenta un alt risc de mort i un tractament complex.

El diagnòstic precoç del AAA i la cirurgia reparadora del mateix prevé la seva ruptura reduint molt el risc de mort dels pacients afectats. Donada la gravetat del quadre, fa temps que es planteja si en el nostre entorn és convenient o no realitzar un cribratge per detectar el AAA precoçment a la població, com es fa amb moltes altres malalties com per exemple el càncer de mama. Aquest estudi és una prova pilot de cribratge poblacional a la zona d'influència de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau per detectar de forma precoç els AAA i analitzar els resultats d'aquesta actuació preventiva.

En aquest espai es publicaran novetats o dades d'importància referents a l'estudi.

En aquesta pàgina web els usuaris poden consultar el consentiment informat de l'estudi, veure els centres participants i implicats en la prova pilot i veure les dades de contacte per a qualsevol consulta, canvi o requeriment.

CONSENTIMENT INFORMAT I DADES PER A INTERESSATS

Faci clic [aquí](#) per descarregar el consentiment informat en català per participar a l'estudi per més detalls i informació.

Faci clic [aquí](#) per descarregar el consentiment informat en castellà per participar a l'estudi per més detalls i informació.

INVESTIGADORS I COL·LABORADORS

-Directors

Dra Teresa Puig. Servei d'Epidemiologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dr Sergi Bellmunt. Angiologia i cirurgia vascular. Hospital Universitari Vall d'Hebron

-Coordinadors:

Dr Sergi Bellmunt. Angiologia i cirurgia vascular. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Dra Teresa Puig. Servei d'Epidemiologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dr Joan Fité. Angiologia i cirurgia vascular. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dra Raquel Gayarre. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Encants CAP Maragall

-Coordinadora logística:

Sra Olga Solà

-Col·laboradors:

Dra Ana Guarch. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Gaudi i Sagrada Família . Consorci sanitari integral

Dra Laura Santiago. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Encants CAP Maragall

Dra Belen Escobar. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Gran Sol

Dra M. Assumpta Rifà. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Pare Claret

Dr Albert Casasa. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Sardènia

Dr Jordi Josean. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Sardènia

Dr Mariano de la Figuera. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Sardènia

Dra Silvia Zamora. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Dreta de l' eixample

Dra M. Jose Jimenez. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Dreta de l' eixample

Dr Joan Gil. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Dreta de l' eixample

Dra Montserrat González. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Dreta de l' eixample

Dr Nariné Garibyan. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Dreta de l' eixample

Dra Magdalena Redondo. Medicina Familiar i Comunitària. EAP La Sagrera

Dra Raquel Gayarre. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Encants CAP Maragall

Dra Maria Asuncion Altaba. Medicina Familiar i Comunitària. EAP Guinardo

Dr Michael Lowak. Medicina Familiar i Comunitària. CAP Larrard

Dra Clàudia Riera. Angiologia i cirurgia vascular. Hospital universitari Germans Trias i Pujol

CENTRES PARTICIPANTS:

- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IB Sant Pau (Carrer de Sant Quintí, 89)
- EAP Dreta de l'Eixample (Calle Roger de Flor 194-196)
- CAP Maragall (Passeig de Maragall, 54)
- EAP Sardènia (Carrer de Sardènia, 466)
- EAP Passeig de Sant Joan (Passeig de Sant Joan, 20)

DADES DE CONTACTE:

Secretaria de l'estudi – Telf 935565692

Horaris d'atenció telefònica: Dilluns, dimarts i dijous de 8:00am a 17:30pm

Dimecres i divendres de 8:00am a 14:00pm

E-mail: cribratgeaneurisma@santpau.cat

Adreça postal: Carrer de Sant Quintí, 89, 08026 Barcelona – A l'atenció de la Secretaria del Servei de Cirurgia Vascular i Endovascular.

13.3. NOTA DE PREMSA PUBLICADA ALS MITJANS LOCALS A L'INICI DE LA PROVA PILOT



NOTA DE PREMSA - Europapress

Sant Pau, Vall d'Hebron i Atenció Primària posen en marxa la prova pilot del programa de detecció precoç de l'aneurisma d'aorta abdominal (PDAAA)

Es tracta d'un estudi pioner a tot l'Estat, els resultats del qual seran molt importants per a determinar les característiques de l'aneurisma d'aorta abdominal en la població general i poder analitzar la viabilitat d'un Programa poblacional de cribatge d'aquesta patologia

Barcelona, 12 de maig de 2017. Aquest any 2017 ha començat la prova pilot del Programa de Detecció precoç de l'Aneurisma d'Aorta Abdominal (PDAAA) a l'àrea d'influència de Sant Pau. El PDAAA es troba coordinat pel Servei d'Angiologia, Cirurgia Vasculard i Endovascular i pel Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública del nostre Hospital en col·laboració amb l'Atenció Primària de Salut, l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i amb el suport del CatSalut.

El PDAAA s'adreça a tots els homes de l'àrea d'influència de l'Hospital de Sant Pau i a una mostra de dones que compleixen 65 anys aquest 2017. Aquest estudi és pioner a tot l'Estat i els seus resultats seran molt importants per a determinar les característiques d'aquesta patologia en la població general i poder analitzar la viabilitat d'un Programa poblacional de cribatge de l'aneurisma d'aorta abdominal en el nostre àmbit sanitari. Els resultats serviran per considerar la implementació d'un Programa de detecció precoç d'una patologia abdominal a nivell estatal. Els objectius últims d'un Programa de detecció precoç d'una patologia potencialment greu com aquesta serien reduir la mortalitat i complicacions associades a aquesta malaltia

El projecte també contempla la identificació d'un grup de persones amb la mateixa edat a l'Àrea Nord, àrea d'influència de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, que seran avaluades i seguides a llarg termini. La comparació d'ambdues poblacions ens donarà informació sobre l'impacte del Programa de cribatge en la salut de tota la població.

La prova de cribatge consisteix en una ecografia doppler abdominal que es realitza als Centres d'Atenció Primària i a l'Hospital de Sant Pau, on es farà també el seguiment en aquells casos que sigui necessari. Amb aquesta ecografia es determinarà la presència o no d'aneurisma d'aorta abdominal, i en cas afirmatiu, se'n valoraran les dimensions; en funció d'això es procedirà al seu control i/o tractament d'acord als protocols habituals establerts en el maneig d'aquesta patologia.

L'aneurisma d'aorta abdominal

S'anomena així la dilatació de l'aorta infrarrenal, que provoca que la seva paret s'afebleixi. Es tracta d'una patologia amb una incidència creixent, a causa de l'envelliment de la població. Afecta entre l'1,5 i el 2% de la població adulta, percentatge que s'incrementa fins al 6-7% entre les persones de més de 60 anys i el 12% entre les de més de 80 anys. Un 75% dels casos no presenten símptomes i es detecten de forma casual en proves d'imatge. El problema més greu que pot provocar és el trencament de l'aorta, que té una mortalitat de gairebé el 90%. Aquesta patologia representa l'1-2% de les morts als països occidentals.

La detecció precoç de l'aneurisma d'aorta abdominal permet intervenir abans del trencament, amb una reducció de la mortalitat a menys del 5% dels casos.

El Servei d'Angiologia, Cirurgia Vasculat i Endovascular de l'Hospital de Sant Pau assumeix la formació del personal que participa en la realització de les ecografies de cribratge, així com el control dels resultats i el seguiment i tractament de tots els aneurismes que es detectin en el Programa.

El Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública de l'Hospital de Sant Pau porta a terme el suport metodològic i tècnic del Programa així com el seu control de qualitat, avaluació i anàlisi dels resultats.

El Servei d'Angiologia, Cirurgia Vasculat i Endovascular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron ha participat en la coordinació del Programa, el control dels resultats i el seguiment de la població de l' AIS Nord.

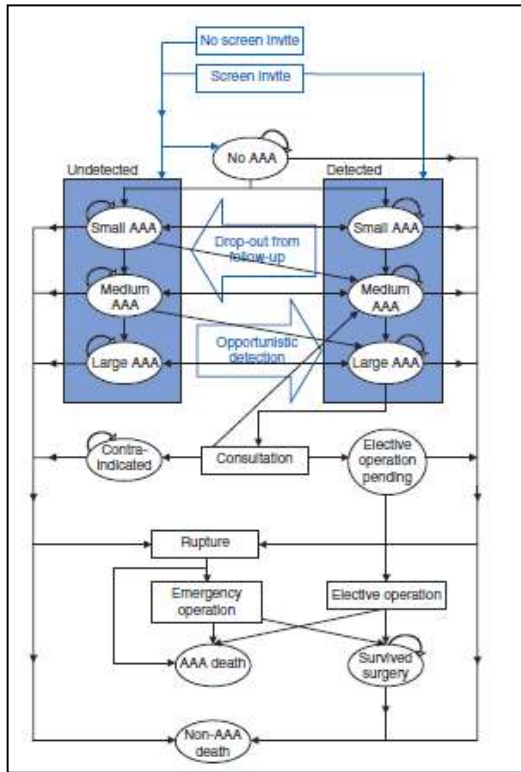
Els professionals de **Medicina Familiar i Comunitària de l' AIS-Dreta de Barcelona** participen realitzant els estudis de cribratge, així com en el control dels resultats.

Més informació:

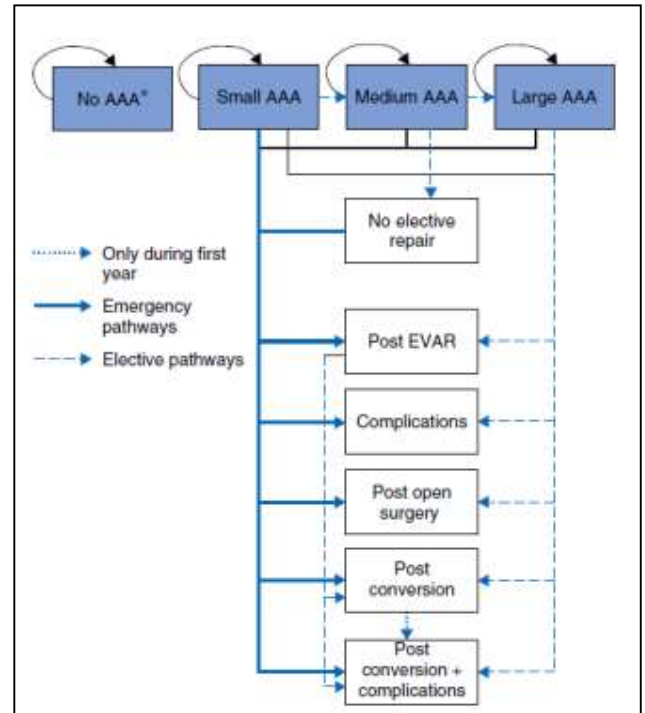
Sílvia Castells
Directora de Comunicació
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
scastells@santpau.cat
Tel. 93 5537865

13.4. ESQUEMES I TAULES DE DESGLOSSAMENT DETALLAT DELS ESTUDIS ECONÒMICS INCLOSOS A LA PUBLICACIÓ “SYSTEMATIC REVIEW ON ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM COST-EFFICIENCY AND METHODOLOGICAL QIUALITY ASSESSMENT”

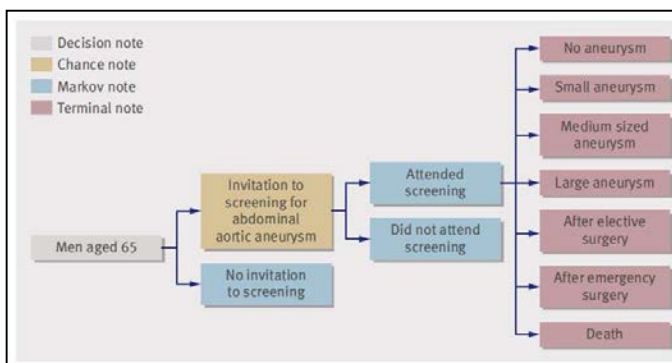
- Esquemes de la modelització econòmica dels estudis inclosos a la revisió sistemàtica:



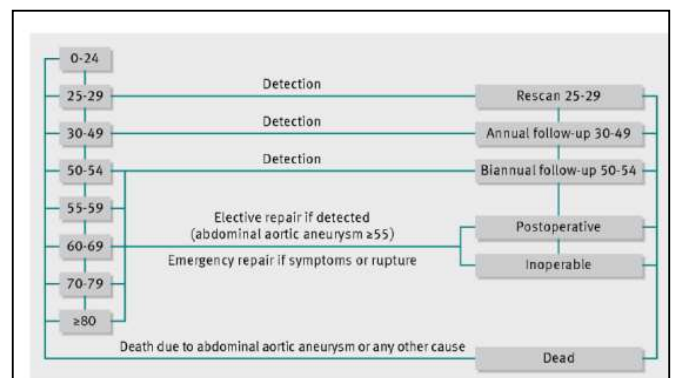
Glover et al / Kim et al



Spronk et al



Ehlers et al



Sogaard et al / Lindholdt et al

- Inputs d'epidemiologia o distribució de la població per criteris:

Publicació:	Prevalença*/**	Participació	Detecció incidental	Distinció petit;mitjà;gran‡
Kim et al, 2007	4,9%	80,2%	1,8% MASS (3m)	3 a 4,4; 4,5 a 5,4; >5,5
Ehlers et al, 2009	4%	77%	6% (dades del MASS 2002; 4 anys)	3 a 4,4; 4,5 a 5,4; >5,5
Lindholdt et al, 2010	4%	77%	No es troba	3 a 5; >5
Giardina et al, 2011	2,9%	62%	20% (anual)	3 a 3,9; 4 a 4,9; >5
Spronk et al, 2011	8,9; 1,2; 1,4%	83% (HOL); 77% (NOR)	5%; 7%	3 a 4,4; 4,5 a 5,4; >5,5
Sogaard et al, 2012	3,3%	75%	0% petit; 12% >5mm	Trams molt petits
Svensjo et al, 2014	1,7%	80%	+42% 13a MASS (3,2% anual) 25% 4a MASS (~6%anual)	No s'explicita
Glover et al, 2014	1,5%	75%	1,1% calibre (3m.) [vs 5% any MASS]	3 a 4,4; 4,5 a 5,4; >5,5
Zarrouk et al, 2016	1,3; 0,2, 0,1%	78,3%	9,75% (39%; Svensjo en 4 anys)	3 a 4,4; 4,5 a 5,4; >5,5
Hager et al, 2017	4,2; 1,3; 0,5; 0,2%	85,7%‡‡	3%^	3 a 3,9; 4 a 5,4; >5,5
RELACIÓ AMB ΔC/U	Lleugera relació	No s'observa, tot i que la literatura hi faci cap. És rellevant la taxa (desconeguda) de participants d'aquells que ja tenen detectat un AAA	Zarrouk és el que té major valor i té major ineficiència. Resta no s'observa associació amb els resultats ni amb el any de publicar. Sembla que pot dependre més del seguiment que de l'any.	Els trams més inespecífics de Lindholdt o més petits de Sogaard coincideixen amb valors molt cost-útils. Per la resta no s'observa associació

*dins de cadascun d'aquests valors està la distribució concreta entre normal, petit, mitjà i gran (com es pot observar a Spronk et al i Zarrouk et al) o a quatre trams segons mm (25-29mm, 30-39mm, 40-54mm i >54mm, Hager et al)

**a l'inici del cribratge (similar la distribució –no a la taula- entre Kim i Glover, és a dir MASS i NAAASP)

‡ el mètode de mesura del AAA no és igual arreu: a Suècia és LELE vs a UK (ITI)

‡‡ el mètode de cribratge va ser descentralitzat, en 7 centres de salut i 2 de 3 hospitals d'una regió

^ un 69% dels que ja eren detectats ja havien estat operats abans del cribratge (oportunista abans del cribratge)

^^ Hi ha una diferència en quants son seguits completament

- Altres inputs considerats a la modelització:

Publicació en ordre cronològic	Creixement anual ^{^^}	Ruptura anual	Volen operar [electiu] si AAA “gran”	Operació d'emergència si ruptura*
Kim et al, 2007	0,2; 4,4; 8,3%	0,001;0,009;1,2;1,6; 2,4 [^]	68%/ 11 tornen a monitoritzar/ 21% contraindicat	44,1%
Ehlers et al, 2009	11,5 ; 15,9%	0,3; 1,5; 6,5%	No trobat	40,1%
Lindholdt et al, 2010	No trobat	No trobat	No trobat	No trobat
Giardina et al, 2011	7; 3,8; 14%	0,27; 1,2; 18,3%	No trobat	39,8%**
Spronk et al, 2011	(cicles 3 mesos) 2,4%; 8,4%	(cicles 3 mesos) 0,00095; 0,2; 1,6-2,4-3,5% [‡]	No trobat	No trobat
Sogaard et al, 2012	Petits trams	Petits trams	Es troba el 8,2% de contraindicat	45%
Svensjo et al, 2014	No trobat	Risc segons any seguir	No trobat	24% (C), 31% (C')
Glover et al, 2014	RESCAN (per cada +0,5cm +0,59mm)	TDTP petit/mitjà 1,2;2,8 llarg detectat/no	ciurgia 68%/ tomen a cribrar 22%/ contraindicats 10%	36,8%
Zarrouk et al, 2016	0,2; 13,7; 43,5%	0,09; 0,64; 15,6%	91% (Sogaard)	47,5%
Hager et al, 2017	17,5; 11,5; 15,9%	0,5; 1,6; 15,6%	85,4% (Thompson)	39,4%
RELACIÓ AMB ΔC/U	Zarrouk té el més alt valor de creixement i la ineficiència més alta. La resta no es veu associació.	El segon percentatge per AAA llargs més gran (Zarrouk) coincideix amb el més ineficient. La resta no es veu associació.	Difícil observar relació. Valors molt heterogenis.	El % més alt de la variable (Zarrouk) coincideix amb l'única relació observable. És poc eficient.

*o ruptura arribant viu a hospital **mortalitat prehospitalària ***risc de cirurgia si ruptura

[‡]si detectats, no detectats o si la cirurgia està contraindicada; Casos (C), Controls (C')

MA: metanàlisi ^calibrat ^^petit a mitjà, petit a llarg, mitjà a llarg.

- **Inputs de mortalitat:**

Publicació en ordre cronològic	Post EVAR Electiu	Postcirurgia Oberta Electiva	Aguda/ Emergen. EVAR	Aguda/ Emergència Oberta	Dades addicionals generals
Kim et al, 2007	3,7/9,9% cribrat/incidental** detectat (3 mesos)		35,6% (3 mesos)		5,7% si contraindicat*
Ehlers et al, 2009	3,8% (30 dies)		45% (30 dies)		Dades d'un Registre vascular
Lindholdt et al, 2010	No hi ha prou dades				HR=0,34 AAA
Giardina et al, 2011	0,7% (30 dies)		20%/37% sense/amb ruptura		Dades de Taules de vida nacionals
Spronk et al, 2011	1,3%	3%	30,7%		RR AAA=1,32
Sogaard et al, 2012	3%		reparació aguda després ruptura:39% reparació aguda: 8,6%		Varis OR
Svensjo et al, 2014	0,85-2,38% 65-85+ (30 dies)	1,62-7,69% 65-85+ (30 dies)	(amb ruptura) 7,4-46,2%	(amb ruptura) 17,8-56,9%	Dades de Taules de vida nacionals
Glover et al, 2014	3%/7,2% cribrat/incidental detectat (3m; MASS 10a.) 1,6% (30 dies; NAASP) [3% a 30 dies; MASS 13 anys seguir)		34,2%		6% si contraindicat i nacionals
Zarrouk et al, 2016	4,3% (anual)	5,7% (anual)	25,9%	32,3%	Taules de vida nacionals RR=1,8 no detectat vs no AAA
Hager et al, 2017	Del 1,7% al 5,6% per edat (3 mesos)		Del 14,8% al 38,1% per edat		3,8% (3 mesos)
Relació amb $\Delta C/U$	En general no s'observa. Svensjo podria tenir uns valors baixos a 65 anys de mortalitat que millorarien el pronòstic i farien el procés més eficient.		En general no s'observa relació. No obstant, a més mortalitat, menys anys a les 2 branques, i un denominador RCEI reduït (no per la diferència entre branques sinó pel valor absolut), coherentment correspon amb el RCEI més alt: Ehlers.		En general no s'observa.

*no correspon (unfit) o rebutja; HR: Hazard Ratio; RR: Risc Relatiu; OR: Odds Rati **o oportunista

Bona pràctica: l'ús de 1 any és més conservador que a 30 dies i redueix el biaix en favor al cribratge; l'ús per edats o per any en el desenvolupament, és a dir, no pressuposar constància en cas de tenir dades per no fer-ho, és un punt a favor de la robustesa d'aquell model.

- Inputs de costos sanitaris directes:

Recurs valorat	Kim	Lindholdt ^^	Giardina	Glover	Ehlers	Spronk	Sogaard	Svensjo	Zarrouk	Hager
Invitació (re-invitació)	1,31£(1,28£)	1€	2,6€	1,7€	6€	-	-	5,39€	2,7€	5,2€
CRIBATGE										
Cribatge en general	-	27,21€/cap ^	11€ (1V)	-	-	90€ (€/ any)	20€	-	-	17€
Ultrasons (US) (poden incloure o no visita)	19,08; 41,06 £ [¥]	81€***	50€	32,2€/68€*** (CT)	39€	-	-	16,45€	92,3€	-
VISITA metge (assessoria prèvia a cirurgia)	309,88 £. ^{¥¥}	-	12,9€	435,25€ [¥]	-	-	-	-	299,2€ ^{¥¥}	-
CIRURGIES										
Cirurgia Electiva/planificada-Oberta	6.908,75 £.	15.509€	15.602€	12.806€	10.663 €	19.500€	11.108€	30.099€ 5.516€ (PO)	36.640€ (EVAR?)	20.185€
Cirurgia. Electiva/planificada-Endovascular						15.000€		17.377€		
Cirurgia Aguda/emergència Endovascular	11.175,6 £.	27.628€ (SR) i 35.928€ AR)	11.883€	19.984€	12.125 €	23.051€	19.778€ (SR) 25.733€ (AR)	*1,62 electiva**	50.389€	-
Cirurgia Aguda/emergència- Oberta						39.372€		*1,62 electiva**		33.288€
Cost de cirurgia amb mort a 30 dies	-	-	-	-	5.038€	-	-	-	-	-
Costs de re-operació (+/- mort)	-	-	-	-	-	-	-	-	36.640€	-
Post-tractar/SEGUIMENT										
Tomografia/ultrasons/imaging/escàner (TC/US/IM/CT)	-	-	175€ (TC) 50€ (US)	-	-	393€ EVAR IM	205€ (CT)	No es troben els costos de estats Post	328,6€ (CT)	34€ (US)
Costs de complicacions	-	-	-	-	-	5.010€ (Endovascular) 15.015 (oberta) 19.156€- 7.280€ (IRR 1er- 2n anys)	-		-	-
Altres										
Mort anterior a ser operat	-	-	-	-	-	1.600€	-	-	-	-
Medicaments	-	-	-	-	-	-	-	-	Valora	-

PO: post-operativa **referència:MASS [¥]primer o "de recordatori"(Kim)/"de seguretat(Lindholdt) ^{¥¥}còmput total
^{^^}no és model. Kim no va reportar els costos unitaris SR (sense ruptura)/ AR (amb ruptura); 1 V: Primera visita

[^]desglossat al article
IRR: Irreversibles

- **Inputs d'utilitats (en algun cas s'utilitzen registres nacionals, o no es detallen els valors, i s'aporten les dades de la taula):**

	Giardina	Ehlers	Spronk	Svensjo	Zarrouk	Hager
Valor	0,86 S'utilitza una regressió lineal per imputar els valors a partir de la referència final: Utilitat=-alpha*edat + K	Mitjana de pesos de qualitat de vida	0,83 (65 anys) 0,81 (70 anys) 0,74 (80 anys) // -0,1 Més de 2 reparacions obertes -0,15 complicacions irreversibles	0,83 (65-69 anys) 0,81 (70-79 anys) 0,74 (80+ anys)	0,83 (65-69 anys) 0,81 (70-74 anys) 0,79 (75-79 anys) 0,74 (80+ anys) // -0,02 (Post EVAR/OAR)	0,83 (65-69 anys) -0,02 (70-74 anys) -0,02 (75-79 anys) -0,05 (80+ anys)
Referència final	Dada del projecte de cribatge d'AAA de Gènova	Especifica només documents de guia metodològica	El document posa que no aplica (basat en HUI)	Burström et al (2001)	Burström et al (2006) Lederle et al (2009)	Burström et al (2006)

- Anàlisi de sensibilitat univariat realitzat en cada modelització (article):

Publicació	Anàlisi de Sensibilitat Univariat (ASU)		
	Resultat cas base HT:30 anys o vida AVG/AVAC	Variable principal de modificació	Resultat en la variable modificada
Kim et al, 2007a (alta eficiència)	2.320£/2.970£	Horitzó temporal (única variable analitzada)	72.670£ (t=4 anys) 2.320£ (t=30 anys)
Ehlers et al, 2009 (baixa eficiència)	-/43.485£**	Probabilitat d'arribar viu al hospital, 30% enlloc del 40%	32.640£ (tots superiors al >30.000£)
Lindholdt et al, 2010 (alta eficiència)	157€/179€	No hi ha cap canvi rellevant associat a les variables modificades	No aplica
Giardina et al, 2011 (moderada efíc.)	4.415€/5.673€	>86 anys Ruptura en cas de llarg 10%	10.227€/AVG 9.489€/AVG
Spronk et al, 2011 (moderada efíc.)	4.340€ (HOL) i 9.680€ (NOR)/ 6.014€ (HOL) i 11.957€ (NOR)*	AAA=1%	13.289€/AVG (HOL) i 65.222 (NOR)
Sogaard et al, 2012 (alta eficiència)	-/555£	No hi ha cap canvi rellevant associat a les variables modificades	No aplica
Svensjo et al, 2014 (moderada efíc.)	5.783€/7.570€ (HT: 30 anys) 11.558€/14.706€ (HT:13 anys)*	Prevalença 1,7 a 0,1% Detecció incidental 42% a 85%	34.474€/AVG 46.300€/AVG
Glover et al, 2014 (moderada efíc.)	5.578£/7.370£	No ASU	No ASU
Zarrouk et al, 2016 (baixa eficiència)	-/15.710€	Ruptura risc gran: 10%, 5% Meitat prevalença Cost ultrasons: 92€→16€	22.979€, 50.139€ 22.678€ 9.989€
Hager et al, 2017 (moderada efíc.)	4.832€/6.325€	0,05 decrement en el pes dels AVAQ deguts al dx	22.969€/AVAC

*el cas base sobre el que es fan les modificacions és sota un HT (Horitzó Temporal) de 13 anys.

Tot i considerar-se de baixa eficiència en els resultats, Zarrouk et al es podria considerar acceptable en termes de cost-eficiència d'acord a tots els llindars teòrics disponibles.

**13.5. ANNEXES 1 I 2 CORRESPONENTS A LA PUBLICACIÓ
 “SYSTEMATIC REVIEW ON ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM COST-EFFICIENCY AND METHODOLOGICAL QIUALITY ASSESSMENT”
 DISPONIBLES A LA VERSIÓ DIGITAL**

ANNEX 1 – REVIEW SUPPORT INFORMATION

Research algorithms used

Final number (pointed by →) indicates selected documents before and after PICOTs criteria were considered. The term “economic evaluation” was included in the research trying to avoid reference selection loss due to synonyms and similar concepts.

Web of Science	
#1 screening "Abdominal aortic aneurysm" cost-effective (research field: title) 2002-2017	10 → 6

Cochrane library	
#1 screening "Abdominal aortic aneurysm" cost-effectiveness (fields: title, abstract, key words)	1
#2 screening "Abdominal aortic aneurysm" “economic evaluation” (fields: title, abstract, key words)	1
#3 #1 and #2	2 → 2

Pubmed/Medline	
screening[title] "Abdominal aortic aneurysm*" [tiab] (cost-effective*[title] or "economic evaluation"[title]) + Abstract Availability + Since 2002/01/01	24 → 18

Trip Database	
"abdominal aortic aneurysm" screening cost-effectiveness	375
manually chosen with “cost-effectiveness” in the “Title”, and without “Ongoing Clinical Trials” and “Ongoing Systematic Reviews”	13 → 3
cribado coste-efectividad "aneurisma de aorta abdominal"	0

Google Scholar	
-----------------------	--

#1 "abdominal aortic aneurysm" screening ("cost-effectiveness" or "economic evaluation") filetype:pdf	118
#2 "abdominal aortic aneurysm" screening ("cost-effectiveness" or "economic evaluation") filetype:pdf +2002-2017	103
#3 "abdominal aortic aneurysm" screening ("cost-effectiveness" or "economic evaluation") filetype:pdf +2002-2017 (+manual selection of results with "screening" in title)	9
#4 "aneurisma de aorta abdominal" cribado coste-efectividad	47
#5 "aneurisma de aorta abdominal" cribado coste-efectividad +2002-2017	36
#6 "aneurisma de aorta abdominal" cribado coste-efectividad +2002-2017 (+manual selection of results including "cribado" and "coste-efectividad" or "evaluación económica" in title)	1
#7 #3 AND #6	10→3

Scopus	
"abdominal aortic aneurysm" screening cost-effectiveness	30
"abdominal aortic aneurysm" screening cost-effectiveness 2002-2017	26→12

ISPOR scientific database	
"Abdominal aortic aneurysm"	22
Selected because they include cost-effectiveness analysis	3→1

ANNEX 2. LIST OF INCLUDED AND EXCLUDED REFERENCES GROUPED ACCORDING TO DATABASE

List of references considered for review

Web of Science

1. Ehlers, Lars; Sorensen, Jan; Jensen, Lotte Groth; et al. Is population screening for abdominal aortic aneurysm cost-effective? BMC Cardiovascular Disorders Vol 8 Article 32. Nov 2018
2. Kim, L. G.; Thompson, S. G.; Briggs, A. H.; et al. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? Journal of Medical Screening. Vol: 14 Num: 1, Pages: 46-52 2007
3. Kim LG, P Scott RA, Ashton HA, Thompson SG; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. A sustained mortality benefit from screening for abdominal aortic aneurysm. Ann Intern Med. 2007 May 15; 146(10):699-706. With related erratum in: Ann Intern Med. 2007 Aug 7;147(3):216
4. Mani, K.; Alund, M.; Bjorck, M.; et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm among Patients Referred to the Vascular Laboratory is Cost-effective. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery Vol 39 Num: 2 208-216 Feb 2010
5. Svensjo, S.; Mani, K.; Bjorck, M.; et al. Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in 65-Year-old Men Remains Cost-effective with Contemporary Epidemiology and Management. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 47 (4). 357-365 .Apr 2014
6. Willett, Laura Rees Screening for abdominal aortic aneurysm (AAA) in men 65 to 74 years of age was cost-effective for AAA mortality at 10 years. Annals of internal medicine Vol 151 Num 10 JC5-15. Nov 2009

Pubmed/Medline

1. Boll AP, Severens JL, Verbeek AL, van der Vliet JA. Mass screening on abdominal aortic aneurysm in men aged 60 to 65 years in The Netherlands. Impact on life expectancy and cost-effectiveness using a Markov model. Eur J Vasc; Endovasc Surg. 2003 Jul; 26(1):74-80
2. Ehlers L, Overvad K, Sørensen J, Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. BMJ. 2009 Jun 24;338:b2243
3. Kim LG, Thompson SG, Briggs AH, Buxton MJ, Campbell HE. How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? J Med Screen. 2007;14(1):46-52
4. Giardina S, Pane B, Spinella G, Cafueri G, Corbo M, Brasseur P, Orenco G, Palombo D. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy. J Vasc Surg. 2011 Oct;54(4):938-46

5. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *Br J Surg.* 2014 Jul;101(8):976-82
6. Hager J, Henriksson M, Carlsson P, Länne T, Lundgren F. Revisiting the cost-effectiveness of screening 65-year-old men for abdominal aortic aneurysm based on data from an implemented screening programme. *Int Angiol.* 2017 Dec;36(6):517-525
7. Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2010 Jun;97(6):826-34
8. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on five year results from a randomised hospital based mass screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Jul;32(1):9-15
9. Mani K, Alund M, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm among patients referred to the vascular laboratory is cost-effective. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010 Feb;39(2):208-16
10. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four-year results from randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 Nov 16;325(7373):1135
11. Silverstein MD, Pitts SR, Chaikof EL, Ballard DJ. Abdominal aortic aneurysm (AAA): cost-effectiveness of screening, surveillance of intermediate-sized AAA, and management of symptomatic AAA. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2005 Oct;18(4):345-67
12. Søgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ.* 2012 Jul 5;345:e4276
13. Spronk S, van Kempen BJ, Boll AP, Jørgensen JJ, Hunink MG, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1546-55
14. Svensjö S, Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men remains cost-effective with contemporary epidemiology and management. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014 Apr;47(4):357-65
15. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ.* 2009 Jun 24;338:b2307
16. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006 May;43(5):908-14
17. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2005 May;41(5):741-51

18. Zarrouk M, Lundqvist A, Holst J, Troëng T, Gottsäter A. Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in Combination with Medical Intervention in Patients with Small Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016. Jun;51(6):766-73

Trip Database

1. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2006 [It belongs to Wanhainen's study]
2. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2005 [It belongs to Wanhainen's study]
3. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Evidence Updates 2010* [It belongs to Lindholdt 2010 study]

Cochrane Database

1. Giardina S , Pane B , Spinella G , Cafueri G , Corbo M , Brasseur P , Orengo G and Palombo D. An economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program in Italy Centre for Reviews and Dissemination. *Journal of Vascular Surgery*, 2011, 54(4), 938-946

Google Scholar

1. Maceira Rozas MC , Atienza Merino G, Sampedro Morandeira JL. Eficacia y efectividad del cribado de aneurisma de aorta abdominal en población de riesgo. Análisis coste-efectividad. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. *Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t*; 2007
2. S Giardina, F Di Stasi, D Palombo, B Pane, G Spinella et al. PCV47 Economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program. *Value in Health Journal*, 2008
3. A Wanhainen, J Lundkvist, D Bergqvist, M Björck PCV46 Screening for abdominal aortic aneurysm in men. An economic evaluation based on a systematic review of the literature - *Value in Health Journal*, 2004

Scopus

1. Boll AP, Severens JL, Verbeek AL, van der Vliet JA. Mass screening on abdominal aortic aneurysm in men aged 60 to 65 years in The Netherlands. Impact on life expectancy and cost-effectiveness using a Markov model. *Eur J Vasc; Endovasc Surg*. 2003 Jul;26(1):74-80
2. Ehlers L, Overvad K, Sørensen J , Christensen S, Bech M, Kjølby M. Analysis of cost effectiveness of screening Danish men aged 65 for abdominal aortic aneurysm. *BMJ*. 2009 Jun 24;338:b2243

3. Glover MJ, Kim LG, Sweeting MJ, Thompson SG, Buxton MJ. Cost-effectiveness of the National Health Service Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme in England. *Br J Surg.* 2014 Jul;101(8):976-82
4. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on five year results from a randomised hospital based mass screening trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Jul;32(1):9-15
5. Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, Henneberg EW. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2010 Jun;97(6):826-34
6. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Multicentre aneurysm screening study (MASS): cost effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms based on four-year results from randomised controlled trial. *BMJ.* 2002 Nov 16;325(7373):1135
7. Søgaard R, Laustsen J, Lindholt JS. Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. *BMJ.* 2012 Jul 5;345:e4276
8. Spronk S, van Kempen BJ, Boll AP, Jørgensen JJ, Hunink MG, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. *Br J Surg.* 2011 Nov;98(11):1546-55
9. Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10-year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ.* 2009 Jun 24;338:b2307
10. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2006 May;43(5):908-14
11. Wanhainen A, Lundkvist J, Bergqvist D, Björck M. Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2005 May;41(5):741-51
12. Zarrouk M, Lundqvist A, Holst J, Troëng T, Gottsäter A. Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in Combination with Medical Intervention in Patients with Small Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016. Jun;51(6):766-73

Ispor Scientific Database

1. Ingels JB et al. Screening for abdominal aortic aneurysm: a cost-effectiveness analysis (PHS64, May 2014, ISPOR 19th Annual International Meeting, Palais des Congrès de Montréal)
2. Giardina et al. Economic evaluation of an abdominal aortic aneurysm screening program (PCV47, November 2008, ISPOR 11th Annual European Congress , Athens, Greece)

3. Wanhainen et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in men. An economic evaluation based on a systematic review of the literature (PCV46, October 2004, ISPOR Seven Annual European Congress, Hamburg, Germany)

Found through lecture and revision

1. Badger SA, Jones C, Murray A, Lau LL, Young IS. Implications of attendance patterns in Northern Ireland for abdominal aortic aneurysm screening. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:434–9
2. Henriksson M, Lundgren F. Decision-analytical model with lifetime estimation of costs and health outcomes for one-time screening for abdominal aortic aneurysm in 65-year-old men. *Br J Surg* 2005;92:976–83
3. Montreuil B, Brophy J. Screening for abdominal aortic aneurysms in men: a Canadian perspective using Monte Carlo-based estimates. *Can J Surg* 2008;51:23–34
4. Lee TY, Korn P, Heller JA, Kilaru S, Beavers FP, Bush HL, Kent KC. The cost-effectiveness of a "quick-screen" program for abdominal aortic aneurysms. *Surgery*. 2002 Aug;132(2):399-407

List of excluded references and reasons for exclusion

Web of Science

Ball, Benjamin Z.; Southerland, Andrew M.; Stukenborg, George J.; et al..Screening Individuals with Intracranial Aneurysms for Abdominal Aortic Aneurysms is Cost-Effective Based on Estimated Copevalence. Conferencia: American-Heart-Association/American-Stroke-Association International Stroke Conference / Nursing Symposium Ubicación: Honolulu, HI. Feb 06-08, 2013. Patrocinador(es): Amer Heart Assoc; Amer Stroke Assoc. <i>Stroke</i> 44 (2). Supl: Feb 2013	Conference (S: type of study)
McLaren, Eon H. Abdominal aortic aneurysm Is screening cost effective? <i>British Medical Journal</i> . Volumen: 339 Número de artículo: b3040 . Jul 28 2009	Letter (S: type of study)
Rembold, Christopher M. Screening ultrasonography for abdominal aortic aneurysm reduced mortality in older men and was cost-effective in the long term. <i>ACP journal club</i> Vol 147 Num 3 Pag: 57 Nov-Dec 2007	Comment (S: type of study)

Michaels, Jonathan A. Screening for abdominal aortic aneurysms was cost-effective for prolonging survival from AAA-related death in older men. ACP journal club Vol 139 (1) Pag 24 Jul-Aug 2003	Comment (S: type of study)
---	-----------------------------------

Cochrane Database

Paul A Cosford , Gillian C Leng and Justyn Thomas. Screening for abdominal aortic aneurysm. April 2007	No access
--	------------------

Pubmed/Medline

Van Gils PF, de Wit GA, Schuit AJ, van den Berg M. Screening for abdominal aortic aneurysm; effectivity and cost-effectiveness. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B383	Revision (S: type of study)
Schmidt T, Mühlberger N, Chemelli-Steingruber IE, Strasak A, Kofler B, Chemelli A, Siebert U. Benefit, risks and cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm. Rofo. 2010 Jul;182(7):573-80	Revision (S: type of study)
Rolfe G et al. Screening men for abdominal aneurysm is cost effective. Nurs Stand. 2009 Aug 26;23(51):16-17	No access (S: type of study)
Hassan C, Pickhardt PJ, Laghi A, Zullo A, Kim DH, Iafrate F, Di Giulio L, Morini S. Impact of whole-body CT screening on the cost-effectiveness of CT colonography. Radiology. 2009 Apr;251(1):156-65	Colonography (I: Intervention)
Beinfeld MT, Wittenberg E, Gazelle GS. Cost-effectiveness of whole-body CT screening. Radiology. 2005 Feb;234(2):415-22	Whole body CT (I: Intervention)
Ehlers L, Sørensen J, Jensen LG, Bech M, Kjølby M. Is population screening for abdominal aortic aneurysm cost-effective? BMC Cardiovasc Disord. 2008 Nov 18;8:32	Revision (S: type of study)

Trip Database

Cost effectiveness of abdominal aortic aneurysm screening and rescreening in men in a modern context: evaluation of a hypothetical cohort using a decision analytical model. NHS Economic Evaluation Database 2012	Systematic review (S: type of study)
--	---

Screening individuals with intracranial aneurysms for abdominal aortic aneurysms is cost-effective based on estimated coprevalence. Journal of Vascular Surgery 2016	Systematic review (S: type of study)
Screening for abdominal aortic aneurysm among patients referred to the vascular laboratory is cost-effective. NHS Economic Evaluation Database 2010	Systematic review (S: type of study)
Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. NHS Economic Evaluation Database 2011	Systematic review (S: type of study)
Cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in the Netherlands and Norway. Evidence Updates 2012	Systematic review (S: type of study)
Efficacy and effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm in a population at risk. Cost-effectiveness analysis. Applicability inside the National Healthcare System. Health Technology Assessment (HTA) Database 2008	Systematic review (S: type of study)
The cost-effectiveness of a "quick-screen" program for abdominal aortic aneurysms NHS Economic Evaluation Database 2002	Systematic review (S: type of study)
How cost-effective is screening for abdominal aortic aneurysms? NHS Economic Evaluation Database 2007	Systematic review (S: type of study)
Cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm NHS Economic Evaluation Database 2006	Systematic review (S: type of study)
Cost-effectiveness of intensive smoking cessation therapy among patients with small abdominal aortic aneurysms. Journal of Vascular Surgery 2011	Smoking cessation (I: Intervention)

Google Scholar

RT Meenan, C Fleming, EP Whitlock et al. Cost-effectiveness Analyses of Population-Based Screening for Abdominal Aortic Aneurysm: Evidence Synthesis. Agency for Healthcare Research and Quality, Maryland. 2004	Systematic review (S: type of study)
MJ Buxton. Screening for abdominal aortic aneurysm. The Health Economics Research Group. BMJ. 2009 Jun 24;338:b2185. doi: 10.1136/bmj.b2185	Editorial (S: type of study)

C Black, A Bagust, A Boland, S Walker, C McLeod et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for lung cancer: Systematic Reviews. 2006	Oncologic patients (P:Population)
BG Koerkamp, YC Wang, MGM Hunink Cost-effectiveness analysis for surgeons. Mosby. 2009	Non specified (I: Intervention)
PA Patel, M Shah, AO D'Souza, JK Min PCV39 Clinical outcomes and costs of a pocket-sized ultrasound device for screening for abdominal aortic aneurysm in Italy. Value in Health, 2010	Revision on a device (I: Intervention)
JS Lindholt, S Juul, H Fasting, S Vammen... Hospitalsomkostninger og nytte af screening for abdominalt aortaaneurisme - Ugeskrift for læger, Eskild, 2003	Language: German
G Zauner, C Urach, P Einzinger, N Popper... Modeling and Simulation of Screening: Methods, Technologies and Applications in the Austrian Setting. Modellierung im Gesundheitswesen, ICB Research Report num 57, 2014	Language: German

Scopus

MJ Buxton. Screening for abdominal aortic aneurysm. BMJ. 2009 Jun 24;338:b2185. doi: 10.1136/bmj.b2185	Editorial (S: type of study)
Olin JW. Long-term outcomes and cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007 Dec;4(12):650-1	Comment (S: type of study)
Soggard R, Lindholdt JS. Intact Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysms in Sweden. April 2014 Volume 47, Issue 4, Page 366	Comment (S: type of study)
Thompson SG, Ashton HA, Gao L, Scott RA; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10-year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. BMJ. 2009 Jun 24;338:b2307	Comment (S: type of study)
Takagi H et al. Regarding "Cost-effectiveness of different screening strategies for abdominal aortic aneurysm". Journal of Vascular Surgery. Volume 42, Issue 6, Page 1244. December 2005.	Editor's letter (S: type of study)

Brunkwall JS, Brunkwall SK. Commentary on 'Cost-effectiveness of Screening for Abdominal Aortic Aneurysm in Combination with Medical Intervention in Patients with Small Aneurysms'. Eur J Vasc. Endovasc Surg. Volume 51, Issue 6, Page 774. June 2016	Comment (S: type of study)
Jakob AAA screening. Medizinische Klinik 104(12) pp.963. 2009	Language: German
Grundmann RT (herausgeber). Diagnosis and treatment of abdominal and thoracic aortic aneurysms including the ascending aorta and the aortic arch. Isbn 978-953-307-524-2, hard cover, 208 pages. Pub: intech. October 2011	Language: German
Van Gils PF, de Wit GA, Schuit AJ, van den Berg M. [Screening for abdominal aortic aneurysm; effectivity and cost-effectiveness]. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:B383	Language: German
Schmidt T, Mühlberger N, Chemelli-Steingruber IE, Strasak A, Kofler B, Chemelli A, Siebert U. Benefit, risks and cost-effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm. Rofo. 2010 Jul; 182(7):573-80.	Review (S: type of study)
Huber T. Invited commentary. Journal of Vascular Surgery. 41, Issue 5, Page 751. May 2005	Comment (S: type of study)
Kern et al. Impact of an Electronic Health Record Reminder on Abdominal Aortic Aneurysm Screening in a General Hospital. J Clin Outcomes Manage 2013 Feb;20 (2):71-75	Review (S: type of study)

