



# **Actualización de biomarcadores y terapias en pacientes con aneurisma aórtico abdominal**

## **Update on biomarkers and therapies in patients with abdominal aortic aneurysm**

10.20960/angiologia.00751

07/02/2025

## **Actualización de biomarcadores y terapias en pacientes con aneurisma aórtico abdominal**

### ***Update on biomarkers and therapies in patients with abdominal aortic aneurysm***

Mónica María Torres Fonseca<sup>1</sup>, Carlos Esteban Gracia<sup>2</sup>, Alina Velescu<sup>3</sup>, Ana Apodaka<sup>4</sup>, Luis Miguel Salmerón Febres<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. <sup>2</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital del Mar. Barcelona. <sup>4</sup>Hospital de Cruces. Barakaldo, Bilbao. <sup>5</sup>Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Granada

Correspondencia: Mónica María Torres Fonseca. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. Madrid-Toledo, km 12,500. 28905 Getafe, Madrid  
e-mail: monitorfon@gmail.com

Recibido: 7/3/2025

Aceptado: 7/4/2025

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

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

## **RESUMEN**

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología en la que se produce la dilatación progresiva de la pared aórtica, lo que puede llevar a su rotura, un fenómeno mortal en más del 80 % de los casos. Presenta una prevalencia que, en varones de más de 65 años, puede alcanzar el 8 %. El manejo de los pacientes asintomáticos, con aneurismas por debajo de 55 mm de diámetro máximo, consiste en

un seguimiento periódico con pruebas de imagen, en el control de los factores de riesgo cardiovascular y en el tratamiento con terapia antiagregante e hipolipemiente. Sin embargo, actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo capaz de limitar su progresión o evitar su rotura. En la actualidad, el diámetro aórtico es el único marcador de riesgo de rotura, y es lo que determina la necesidad de reparación quirúrgica. En esta revisión se exponen las dificultades para disponer de biomarcadores efectivos para esta enfermedad, se actualizan los potenciales biomarcadores descritos hasta ahora y se plantean las estrategias para la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

**Palabras clave:** Aneurisma de aorta abdominal. Factores de riesgo. Biomarcador. Fisiopatología. Tratamiento médico.

## **ABSTRACT**

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a condition characterized by the progressive dilation of the aortic wall, which can result in rupture, a fatal event in over 80 % of cases. The prevalence of AAA in men over 65 years old can reach up to 8 %. Management of asymptomatic patients with aneurysms measuring less than 55 mm in maximum diameter includes periodic follow-up with imaging studies, control of cardiovascular risk factors, and treatment with antiplatelet and lipid-lowering therapy. However, there is currently no effective pharmacological treatment to limit its progression or prevent rupture. At present, aortic diameter is the sole marker for the risk of rupture and determines the need for surgical repair. This review highlights the challenges in identifying effective biomarkers for this disease, updates on the potential biomarkers identified to date, and explores strategies for identifying new therapeutic targets.

**Keywords:** Abdominal aortic aneurysm. Risk factors. Biomarker. Pathophysiology. Medical treatment.

## **INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO**

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología que consiste en una dilatación localizada y permanente de la aorta, generalmente en su porción infrarrenal, superior al 50 % del diámetro del vaso en zonas adyacentes (1,2).

En esta revisión pretenden tratarse y actualizarse los aspectos principales relacionados con la epidemiología, el diagnóstico, el manejo terapéutico y, principalmente, la posibilidad de obtener biomarcadores útiles de la enfermedad.

## **DESARROLLO**

### **Epidemiología y manejo**

El AAA tiene una afectación en hombres 6 veces superior respecto a las mujeres (1). La incidencia media anual de nuevos diagnósticos de AAA en poblaciones occidentales abarca el 0,4-0,67 % (2,3).

El AAA cursa habitualmente de forma silente, de manera que el diagnóstico suele ocurrir como un hallazgo casual. Sin embargo, en algunos países se realizan programas de *screening* mediante ultrasonografía (US) en grupos de riesgo, lo que ha demostrado ser útil desde el punto de vista coste-efectivo (4,5).

Actualmente el manejo del AAA, cuando su diámetro se mantiene entre 30 y 55 mm, es conservador. Se basa en un seguimiento con pruebas de imagen y en un adecuado control del riesgo cardiovascular, si bien actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo capaz de limitar su progresión y su rotura. Este tipo de manejo se realizará siempre que el AAA no alcance los 55 mm de diámetro máximo. A partir de ese momento, el tratamiento será quirúrgico, así como ante un crecimiento aneurismático > 5 mm durante 12 meses de seguimiento o en el caso de aneurismas sintomáticos (6).

## **Fisiopatología del AAA**

La fisiopatología del AAA es compleja e implica múltiples factores, como la inflamación, la proteólisis o el estrés oxidativo. Estos son procesos claves subyacentes a la patogénesis y a la expansión de los AAA (7), y ocurren tanto a nivel de la media y de la adventicia como del trombo intraluminal (ILT), que juega un papel clave en el desarrollo aneurismático. La presencia del ILT se asocia con una pared arterial más fina, mayor elastólisis, menor densidad de células del músculo liso en la media y un nivel mayor de inmunoinflamación en la adventicia (8).

Conocer la fisiopatología del AAA es fundamental a la hora de determinar posibles biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz, así como para identificar tratamientos farmacológicos eficaces y efectivos capaces de prevenir su progresión (9).

## **Factores de riesgo**

La patogénesis del AAA es compleja y multifactorial. Comparte varios factores de riesgo asociados con la enfermedad aterosclerótica (10). Cabe destacar el hecho de que la diabetes *mellitus* (DM), factor de riesgo para la aterosclerosis, es un factor protector para el AAA (6).

Entre los factores de riesgo se encuentran: la edad (11), el sexo (12,13), la historia familiar (14,15), el tabaquismo (16), la hipertensión arterial (17), la cardiopatía y la enfermedad arterial periférica (18), los niveles de lípidos (19) y la diabetes *mellitus* como factor protector (20).

## **Potenciales biomarcadores de AAA**

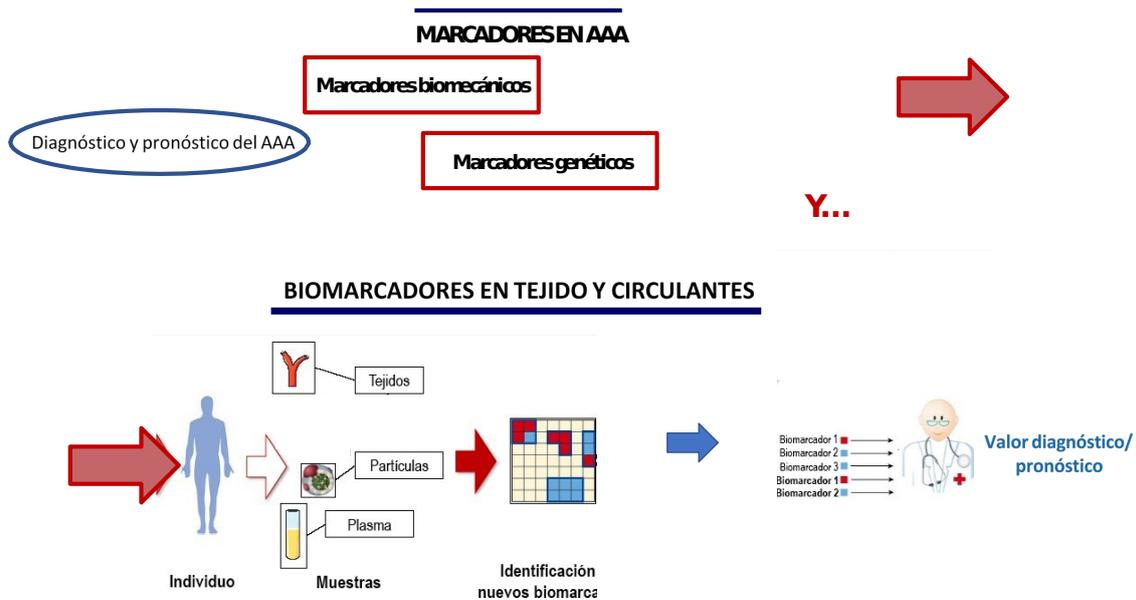
Un biomarcador es una proteína, péptido, gen, lípido o producto metabólico que representa un proceso biológico relevante, en el cuerpo del que procede, en un momento dado (21). La investigación y el descubrimiento de nuevos marcadores ayuda a conocer y a comprender mejor la fisiopatología de ciertas enfermedades. Un

biomarcador ideal debe cumplir una serie de características, como son: presentar una relación causal con la enfermedad que señala, ser específico para esa enfermedad particular y estar implicado en las vías fisiopatológicas de dicha enfermedad (7).

Desde hace décadas se han estudiado posibles biomarcadores circulantes de la progresión del AAA, con distintos niveles de evidencia. Sin embargo, muy pocos se han introducido en la práctica clínica, dada su escasa sensibilidad y especificidad. Sabiendo la incertidumbre que existe en cuanto al crecimiento del AAA, y la dificultad en el manejo de la patología que esto conlleva, el análisis de los biomarcadores, así como su potencial validación para la aplicación clínica, es un tema de interés (22-25).

Las evidencias más recientes, basadas en un estudio prospectivo de gran tamaño muestral, apoyan el hecho de que aquellos pacientes que combinan un mayor número de biomarcadores relacionados con AAA se asocian de forma significativa, y ajustando por factores de riesgo, con un incremento en la incidencia del AAA. Así, la presencia de varios biomarcadores relacionados con el AAA podría ser capaz de determinar un grupo de pacientes de alto riesgo para el desarrollo del AAA (26) (Fig. 1).

Los estudios analizados en este trabajo investigan la correlación de varios biomarcadores con diferentes parámetros. Algunos de ellos plantean la asociación con la presencia de AAA, otros con el diámetro como marcador de progresión aneurismática y otros con el crecimiento del AAA, generalmente prospectivo (Tabla I).



**Figura 1.** Marcadores de AAA y obtención de biomarcadores en tejido y circulantes.

Sin embargo, es importante señalar cómo la asociación entre biomarcadores circulantes y patología de AAA no permite establecer una causalidad, aunque sí puede orientar y plantear la asociación entre diferentes biomarcadores y la presencia o progresión de la enfermedad.

A continuación, se detallan gran parte de los posibles biomarcadores de AAA conocidos hasta el momento, clasificándolos en función de su relación con la fisiopatología aneurismática. Se señalan aquellos que presentan mayor interés de cara a una futura aplicación en la práctica clínica.

**Tabla I.**

Biomarcador	<i>n</i>	Correlación biomarcador-presencia	Correlación biomarcador-diámetro	Correlación biomarcador-crecimiento	Autor y año de publicación
<b>Relacionados con la degradación de la matriz extracelular</b>					
<b>MMP-2</b>	353	Correlación negativa	Correlación negativa		Flondell-Sité D, 2010
	44		Correlación positiva débil		Hackmann AE, 2008

	31		Ausencia de correlación		Eugster T, 2005
<b>MMP-9</b>	580	Correlación positiva	Correlación positiva débil		Takagi H, 2009
	25	Fuerte correlación positiva	Correlación positiva débil	Ausencia de correlación	Hovsepian DM, 2000
	37			Correlación positiva	Speelman L, 2010
<b>CSTB</b>	270			Correlación positiva	Memon AA, 2020
<b>CTSC</b>	142			Correlación negativa	Lindholt JS, 2001
<b>Triptasa</b>	Experimental model			Correlación positiva	Zhang J, 2011
<b>Homocisteína</b>	89	Correlación positiva			Arapoglou V, 2009
	423		Correlación positiva		Giusti B, 2008
	74		Correlación negativa		Warsi AA, 2004
<b>Alfa 1-AT</b>	12639	Correlación positiva débil			Linholt JS, 2010
			No hay trabajos		
<b>Relacionados con la respuesta inmunoinflamatoria y el estrés oxidativo</b>					
<b>MPO</b>	29	Correlación positiva	Correlación negativa		Houard X, 2009
	270			Correlación positiva	Memon AA, 2020
<b>NGAL</b>	278			Correlación positiva	Ramos-Mozo P, 2012
	54			Ausencia de correlación	Groeneveld ME, 2019
<b>PCR</b>	1392	Correlación positiva	Correlación positiva		Golledge J, 2011
	435		Correlación positiva	Correlación positiva	De Haro J, 2012
<b>Cistatina C</b>	151	Correlación positiva			Linholt JS, 2001
	12639		Correlación negativa		Lindholt JS, 2010
<b>IGF-1</b>	115		Correlación positiva	Correlación positiva	Lindholt JS, 2011
<b>TSP-1</b>	276			Correlación negativa	Krishna SM, 2017
<b>APL</b>	144			Correlación positiva	Duftner C, 2014
<b>sTWEAK</b>	79		Correlación negativa	Correlación negativa	Martin-Ventura JL, 2011
<b>PRX-1</b>	116			Correlación positiva	Martinez-Pinna R, 2011
<b>Relacionados con la actividad protrombótica</b>					
<b>Dímero D</b>	580		Correlación	Correlación	Takagi H,

			positiva	positiva	2009
	352	Correlación positiva			Sundermann AC, 2018
	96	Correlación positiva			DeCeniga MV, 2014
	1392		Correlación positiva		Golledge J, 2011
<b>TAT</b>	352			Correlación positiva	Sundermann AC, 2018
<b>PAP</b>	580		Correlación positiva		Takagi H, 2009
	96			Correlación positiva débil	DeCeniga MV, 2014
<b>t-PA</b>	115			Correlación positiva	Lindholt JS, 2011
<b>Relacionados con hematología y metabolismo lipídico</b>					
<b>HbA1c</b>	319			Correlación negativa	Kristensen KL, 2017
<b>Bilirrubina total y leucocitos</b>	219			Correlación positiva	Vuruskan E, 2017
<b>HDLc</b>	122			Correlación positiva	Burillo E, 2015

MMP-2: metaloproteína 2; MMP-9: metaloproteína 9; CSTB: cistatina B; CTSC: cistatina C; Alfa1-AT: alfa 1 antitripsina; MPO: mieloperoxidasa; NGAL: lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos; PCR: proteína C Reactiva; IGF-1: *Insulin-like growth factor 1*; TSP-1: trombospondina 1; APL: anticuerpos antifosfolípido; sTWEAK: inductor débil de apoptosis; PRX-1: peroxiredoxina 1; TAT: complejos trombina-antitrombina; PAP: complejos plasmina-antiplasmina; t-PA: activador tisular del plasminógeno; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HDLc: *high-density lipoprotein cholesterol*.

### **Degradación de la matriz extracelular**

— *Metaloproteasas (MMP)*: las MMP son una familia de enzimas cuya función es degradar el colágeno y la elastina de la matriz extracelular de la pared vascular. Esta función conlleva que puedan estar implicadas en aquellos procesos en los que exista remodelado de la matriz, como la migración de las células

inflamatorias o la angiogénesis (27-29). Se han identificado niveles elevados de diversas MMP en la pared de AAA respecto a la pared aórtica normal, así como niveles en plasma elevados de estas en pacientes con AAA respecto a individuos control sanos o con patología aterosclerótica (30-32).

— *Metaloproteasa 2 (MMP-2)*: la MMP-2 se secreta fundamentalmente por células del músculo liso vascular y fibroblastos. En 1995 se demostró que es la proteasa dominante en la pared de los AAA de pequeño tamaño y que, según avanza el crecimiento aneurismático, es la MMP-9 la que pasa a adquirir un papel principal (33). Así, la MMP-2 podría relacionarse más con la expansión de los AAA y la MMP-9, con su ruptura (34). A pesar de que está demostrado el papel de las MMP en la degradación de la pared aórtica, no se ha objetivado que la MMP-2 se haya elevado de forma significativa en pacientes con AAA (35,36). Es más, en la serie de Flondell-Sité los niveles circulantes de MMP-2 estaban disminuidos en pacientes respecto a controles. Una de las explicaciones que los autores daban a este descenso era el consumo de MMP circulante por la pared aórtica. Los resultados respecto a las concentraciones de MMP-2 y el diámetro aórtico son muy similares. En relación a esto, es importante recordar que el crecimiento aneurismático es habitualmente discontinuo (37), lo que quiere decir que AAA con el mismo diámetro pueden presentar niveles de actividad muy diferentes, en función de que se encuentren en período de crecimiento o de latencia, lo que parece que podría repercutir en las concentraciones periféricas del biomarcador a estudio. Hackmann encontró una relación muy débil entre los niveles de MMP-2 y el diámetro aneurismático (38). Y en el mencionado trabajo de Flondell-Sité existía una correlación negativa entre MMP-2 y el diámetro de AAA. Otros autores, sin embargo, no han encontrado relación entre los niveles de MMP-2 y el diámetro de los AAA (24,36,39).

- *Metaloproteasa 9 (MMP-9)*: la MMP-9 es una de las metaloproteasas más ampliamente estudiadas. Sus niveles están aumentados en paredes aneurismáticas, principalmente en la zona adventicial (40). Se ha objetivado una correlación entre su concentración tisular y el diámetro de los AAA (39). Y, según diversos estudios publicados, se plantea que pueda ser el marcador más útil, si bien hace falta un estudio más amplio de este tema (9,41). Gran parte de los trabajos analizados han encontrado elevación de MMP-9 en sangre periférica en pacientes con AAA respecto a controles (42); también en metaanálisis como el de Takagi y cols., del año 2009 (24,38). Según Hovsepian, dada su alta especificidad y alto valor predictivo positivo (VPP), la determinación de MMP-9 sería un indicador aceptablemente bueno de la presencia de AAA, mientras que niveles normales son insuficientes para descartarla. Asimismo, estos y otros estudios describen una asociación entre las concentraciones plasmáticas de MMP-9 y el diámetro de los AAA (32,36,39). También se ha demostrado una positividad entre los niveles de MMP-9 y la tasa de crecimiento aneurismático (43,44). Sin embargo, otros estudios no lo confirman (42). Las hipótesis que se dan a estos resultados son, por una parte, que aquellos AAA grandes con menores concentraciones de MMP-9 son los que se mantienen asintomáticos, mientras que aquellos con concentraciones más elevadas son los que se rompen y, por ese motivo, no se incluyen en las series estudiadas. La segunda posibilidad es que el crecimiento marcado de los AAA podría generar una destrucción masiva del entramado elástico y, por este motivo, disminuirían las MMP tisulares responsables de su degradación. A su vez, un cambio en las MMP tisulares ocasiona cambios en los niveles de MMP circulantes (45).
- *Cistatina B (CSTB)*: puede inhibir la catepsina L. Memon (46), en un trabajo de 133 pacientes, identificó que CSTB está asociada

de forma significativa a la tasa de crecimiento aneurismático en el análisis de regresión lineal ( $p = 0,007$ ).

— *Cistatina C (CTSC)*: también inhibidor de la cisteína proteasa. Parece existir una correlación negativa entre los niveles en suero de CTSC y la tasa de expansión aneurismática anual ( $r = -0,24$ ; IC 95 %,  $-0,75-0,05$ ), correlación que se mantiene significativa en el análisis multivariante (47).

— *Triptasa*: es una serina proteasa que se relaciona principalmente con los mastocitos en las reacciones alérgicas. El grupo de Zhang (48) objetivó una correlación significativa entre los niveles séricos de triptasa y el crecimiento anual de AAA, lo que se mantuvo tras el ajuste por factores de riesgo ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,005$ ).

— *Homocisteína*: la hiperhomocisteinemia se ha relacionado en diversos estudios, de forma independiente, con la presencia de AAA, con un *odds ratio* (OR) de 7,8 y tras el ajuste por factores tradicionales de riesgo cardiovascular (49). Si bien es cierto que existe una elevación de homocisteína en el 5-7 % de la población general, esta elevación se incrementa claramente hasta un 60 % en pacientes con AAA (49,50). Únicamente se ha observado un trabajo que determinó cómo la asociación entre los niveles plasmáticos de homocisteína y la presencia de AAA que aparecía en el análisis univariante no existía tras el ajuste del análisis por las concentraciones de creatinina y de vitamina B<sub>6</sub> (51).

Trabajos como los de Brunelli (52) y Giusti (49) encontraron niveles de homocisteína elevados en aquellos pacientes con AAA de diámetro mayor. Sin embargo, otros estudios, como el de Warsi (53), descartaron este tipo de correlación.

— *Alfa1-antitripsina (alfa1-AT)*: el trabajo de Engstrom asoció concentraciones elevadas circulantes de alfa1-AT con el desarrollo futuro de AAA (54). También Lindholt describió una elevación en la concentración plasmática (139 mg/dL) (5). Sin

embargo, en el estudio de Lamblin, los niveles de la proteína estaban reducidos respecto a los pacientes con enfermedad arterial periférica (55).

### ***Estrés oxidativo y respuesta inmunoinflamatoria***

— *Mieloperoxidasa (MPO)*: las concentraciones de MPO parecen estar significativamente elevadas en pacientes con AAA en estudios como el de Houard (56). Estos resultados apoyan el hecho de la participación de neutrófilos en la degradación de la pared aórtica mediante, entre otros, la liberación de MPO en la degranulación.

Sin embargo, no encontraron correlación con el diámetro aórtico (56). Tampoco encontraron correlación entre las concentraciones plasmáticas y tisulares del enzima.

Ciertos trabajos (46) sí han determinado una correlación positiva entre MPO y la expansión aneurismática antes y después del ajuste por factores de riesgo (FR) ( $p = 0,013$ ). En la curva ROC el valor pronóstico de MPO resultó prometedor, con una sensibilidad del 80 %, una especificidad del 59 % y un área bajo la curva de 0,71 (IC 95 %, 0,61-0,81).

— *Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)*: es una proteína derivada de neutrófilos. La correlación entre NGAL y la expansión aneurismática ha sido analizada por Ramos-Mozo y cols. (25), que han objetivado una correlación positiva entre ambos ( $n = 40$ ,  $r = 0,4$  y  $p = 0,01$ ), que se mantuvo en el análisis multivariante. Sin embargo, en otras cohortes (57) no se ha observado una asociación significativa.

— *Proteína C reactiva (PCR)*: en varios estudios se han observado niveles incrementados de PCR en pacientes con AAA (23). Se describieron por primera vez en 1987 (58). Posteriormente, autores como Parry (59) y Golledge (23) demostraron también la asociación entre la presencia de AAA y la elevación de los niveles de PCR.

La mayor parte de los trabajos han identificado la presencia de una correlación entre los niveles circulantes de PCR y el diámetro aneurismático (60). Lindholt no observó esta correlación, si bien es cierto que no utilizó la técnica ultrasensible para la cuantificación de la proteína. Por su parte, el estudio de Parry sí objetivó una correlación, pero la significación se perdía en el análisis multivariante (59).

Además, se ha determinado cómo las variaciones en los niveles de PCR se han correlacionado de forma significativa con las tasas de expansión aneurismática (OR 3,4, IC 95 %, 2,1-5,6) en el análisis multivariante (60).

- *Cistatina C (CC)*: este estudio epidemiológico (61) demostró que niveles elevados de CC en suero ( $> 1,3$  mg/L) marcan de forma independiente, tras ajustar por FR, un riesgo cardiovascular incrementado en la población general. Sin embargo, y pese a todo esto, hay pocos estudios publicados sobre CC y AAA. Según los resultados de Lindholt publicados en 2001, la CC podría marcar de forma independiente la presencia de AAA. Pero hay que tener presente que la CC es un marcador de función renal reconocido.

En cuanto a la asociación de CC y de diámetro aórtico, Lindholt (5) observó una correlación negativa, que se mantenía tras el ajuste por FR; entre ellos, la función renal. El grupo de Shi describió también una correlación negativa entre los niveles séricos de CC y el diámetro del AAA, que se mantenía tras el ajuste por creatinina sérica y filtrado glomerular (62).

- *Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)*: factor predictivo y mediador en la enfermedad cardiovascular. Sus concentraciones en suero se correlacionan positivamente con el diámetro del AAA ( $r = 0,23$  y  $p = 0,016$ ) y con su tasa de expansión ( $r = 0,27$  y  $p = 0,004$ ), lo que se mantiene tras el ajuste por FR (63).
- *Trombospondina-1 (TSP-1)*: modula el fenotipo de las células del músculo liso vascular y de los fibroblastos y preserva la matriz

extracelular, inhibiendo las MMP. Parece existir una correlación negativa entre la progresión del AAA y las concentraciones séricas de TSP-1 ( $r = -0,129$ ,  $p = 0,033$ ) (64).

- *Anticuerpos antifosfolípidicos (APL)*: son anticuerpos autoinmunes contra los fosfolípidos y sus cofactores. Según grupos como el de Duftner (65), aquellos pacientes con AAA que muestran positividad para APL tendían a presentar una mayor expansión aneurismática frente a aquellos APL-negativos, lo que se mantenía tras el ajuste por FR (OR = 9,4; IC 95 %, 1,0-86,8,  $p = 0,049$ ).
- *Inductor débil de apoptosis (sTWEAK)*: se ha observado en una de las cohortes analizadas, de 5 años de duración y 79 pacientes, una asociación negativa entre los niveles de sTWEAK y el diámetro del AAA ( $r = -0,4$  y  $p = 0,008$ ), así como con el crecimiento aneurismático ( $r = -0,263$  y  $p = 0,031$ ). Esta última asociación fue confirmada tras el análisis multivariante (66).
- *Peroxiredoxina-1 (PRX-1)*: ha demostrado correlación con el crecimiento aneurismático ( $r = 0,3$  y  $p = 0,01$ ), así como unos aceptables resultados de sensibilidad (63 %) y especificidad (64 %) en el análisis mediante curva ROC (67).

### **Actividad protrombótica**

*Dímero D (DD)*: es uno de los marcadores pronósticos de crecimiento del AAA mejor estudiados. En 2010, Takagi publicó un metaanálisis en el que concluyó elevación de DD circulante en pacientes con AAA frente a controles sanos o con patología aterosclerótica no aneurismática (30). Posteriormente, Golledge, en 2011 (23), en un estudio prospectivo de 299 pacientes, propuso el papel del DD en el diagnóstico del AAA. También Vega de Céniga (68), en otro estudio prospectivo de 96 pacientes, y Sundermann (69), en un trabajo retrospectivo de 352 pacientes, obtuvieron resultados similares. Estos resultados sugieren la importancia del sistema de la coagulación-

fibrinólisis, así como el papel del trombo mural en la fisiopatología de los AAA.

Los niveles de DD circulantes han presentado una correlación positiva con el diámetro aneurismático, así como con el volumen del ILT (23,30).

— *Complejos trombina-antitrombina (TAT)*: se han estudiado por grupos, como el de Sundermann (69), que demostró que tanto el DD como los TAT eran predictores independientes de la expansión aneurismática en el análisis multivariante.

— *Complejos plasmina-antiplasmina (PAP)*: PAP presenta las mismas asociaciones respecto al diámetro aneurismático que las observadas con el DD.

Además, Vega de Céniga (68) demostró una asociación leve entre PAP y el crecimiento aneurismático (OR = 1,01, IC 95 %, 1,00-1,02).

— *Activador tisular del plasminógeno (t-PA)*: distintos estudios han demostrado una correlación positiva con la expansión del AAA ( $p = 0,002$  y  $p = 0,016$ ) (63).

### **Hematología y metabolismo lipídico**

— *Hemoglobina glicosilada (HbA1c)*: la estudió Kristensesn (70) en una cohorte de 319 pacientes y concluyó que se relacionaba significativamente de forma inversa con la tasa de expansión aneurismática (-0,177,  $p = 0,002$ ). Tras ajustar por FR se demostró que la expansión aneurismática se veía atenuada en aquellos pacientes que presentaban niveles elevados de HbA1c. La limitación de este marcador radica en el hecho de que solo una pequeña parte de pacientes con AAA presentan un metabolismo alterado de la glucosa.

— *Bilirrubina total y leucocitos*: ambos fueron estudiados por el grupo de Vuruskan (71). En el análisis multivariante se detectó que ambos parámetros eran predictores independientes de un

mayor crecimiento aneurismático ( $> 10 \text{ mm/y}$ ,  $p < 0,001$  y  $p = 0,002$ , respectivamente).

- *HDLc*: en el análisis multivariante, Burillo (72) determinó, en 122 pacientes, cómo el HDLc era un predictor independiente de progresión aneurismática ( $p = 0,008$ ).

En la tabla II se presenta un análisis de las ventajas y de las limitaciones de aquellos biomarcadores que actualmente son más prometedores, bien por sus características o por la potencia de los estudios en los que figuran.

**Tabla II.**

<b>Ventajas y limitaciones de los principales biomarcadores de AAA estudiados</b>		
	Ventajas	Limitaciones
<b>MMP-9</b>	Asociación con la presencia y diámetro del AAA	Falta de especificidad
	Refleja la actividad inflamatoria en la pared adventicial	Variabilidad interindividual por edad, tabaquismo, estatinas
	Fácil detección en plasma y suero	Limitado valor predictivo
		Falta de umbrales definidos
<b>Cistatina C</b>	Asociación con la progresión del AAA	También relacionada con función renal y patología cardiovascular
	Refleja el equilibrio proteolítico en la capa media, cerca del ILT	Variabilidad interindividual por edad, sexo, diabetes, tabaquismo
	Fácil detección en plasma y suero	Menos evidencia que otros biomarcadores como MMP-9
		Falta de umbrales definidos
<b>Homocisteína</b>	Asociación con la presencia de AAA	Indicador de riesgo cardiovascular y enfermedad renal
	Refleja estrés oxidativo, inflamación y disrupción de la matriz de la capa media	Variabilidad interindividual por dieta y estado nutricional
	Fácil detección en plasma y suero	Falta de umbrales definidos
<b>Alfa 1-AT</b>	Asociación con presencia del AAA	Asociación con predisposición genética (déficit de alfa 1-AT)
	Reflejo de la degradación de la matriz extracelular en la pared aórtica	Reactante de fase aguda
	Fácil detección en plasma y suero	No hay valores de referencia establecidos
<b>MPO</b>	Asociación con presencia y diámetro del AAA	También elevada en aterosclerosis, enfermedad coronaria o sepsis
	Reflejo de los procesos de inflamación del AAA en la pared aórtica y el ILT	Variabilidad interindividual por enfermedades autoinmunes o medicamentos
	Fácil detección en plasma y suero	Falta de umbrales definidos
<b>PCR</b>	Asociación con presencia y diámetro del AAA	Falta de especificidad (infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas)
	Reflejo de los procesos de inflamación	Variabilidad interindividual por edad,

	del AAA	obesidad o tabaquismo
	Fácil detección en plasma y suero	No distingue AAA estable o en riesgo de ruptura
<b>Dímer o D</b>	Asociación con progresión del AAA	Falta de especificidad (ETE, IAM, CA, infecciones)
	Predicción del riesgo de ruptura	Variabilidad interindividual por edad o comorbilidades
	Reflejo de los procesos de actividad trombotica y fibrinolítica en pared e ILT	Falta de umbrales definidos
	Fácil detección en plasma y suero	
<b>PAP</b>	Asociación con diámetro del AAA	Falta de especificidad (TVP, sepsis o enfermedades inflamatorias)
	Reflejo de los procesos de fibrinólisis en la pared del AAA	Variabilidad interindividual por edad, patología cardiovascular o anticoagulantes
	Predicción del riesgo de ruptura	Falta de umbrales definidos
	Fácil detección en plasma y suero	

### **Fármacos empleados en el AAA**

Encontrar un tratamiento médico eficaz del AAA no solo es importante de cara al beneficio para los pacientes, sino que supondría una reducción significativa del coste médico (73).

Por ello, se analizan distintos fármacos empleados para otras patologías que hayan tenido una repercusión positiva al trasladarlos a la patología aneurismática y que se hayan estudiado a lo largo de los últimos años.

#### ***Antihipertensivos***

— *Betabloqueantes*: con estos fármacos se han realizado tanto estudios de cohortes como ensayos clínicos (74). Se han realizado ensayos clínicos con propranolol y en ellos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la velocidad aneurismática de crecimiento (74,75).

El bisoprolol ha demostrado reducir el riesgo relativo de morbilidad por eventos adversos cardíacos tras la cirugía de AAA. Así, las guías de la AHA dan una recomendación A1 para los betabloqueantes durante el periodo perioperatorio del AAA (76-78).

- *Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA):* ciertos trabajos han determinado una asociación entre el tratamiento con IECA y una reducción en la mortalidad y en el riesgo de intervención quirúrgica en pacientes con AAA (79). Sin embargo, respecto a ensayos clínicos, el realizado en el año 2016 con perindopril no obtuvo resultados favorables (80).
- *Bloqueantes del calcio:* el papel de estos fármacos es controvertido debido a los diferentes resultados observados entre estudios. Parece que el nifedipino podría generar una inhibición de la progresión aneurismática mediante la supresión de la actividad de NFκB y MMP-9. Sin embargo, otros fármacos de la misma familia parecen provocar un incremento en la rigidez de la pared aórtica (81). Si bien los estudios realizados de cohortes han demostrado diferencia a favor del grupo tratado, no ha habido resultados estadísticamente significativos (17).

### ***Tratamiento antiagregante***

Partiendo de la base de que el ILT tiene un importante papel en la progresión del AAA y en su riesgo de ruptura, es coherente pensar que los estudios experimentales realizados con tratamiento antiagregante hayan generado efectos beneficiosos. Sin embargo, no todos los estudios observacionales realizados han apoyado estos resultados (82). Pese a ello, se recomienda que los pacientes con AAA se traten con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

### ***Estatinas***

El papel de las estatinas en la reducción del crecimiento del AAA aún no se ha evaluado de manera formal mediante ensayos clínicos. Sin embargo, la práctica totalidad de los estudios observacionales y experimentales apoyan a las estatinas como capaces de reducir el crecimiento del AAA (83). Además, dado su papel en el control del riesgo cardiovascular, son fármacos que deben administrarse a

pacientes con AAA. Esto provoca que, actualmente, no sea posible realizar un estudio comparado con placebo para evaluar sus efectos directos en el crecimiento del AAA.

Se han demostrado niveles reducidos de MMP-2, MMP-3 y MMP-9 en las paredes de AAA de pacientes tomadores de estatinas. Estos efectos se han producido en tratamientos de tan solo 3 semanas (48). Hurjs, sin embargo, no encontró esta reducción (84). Las estatinas también se han asociado a concentraciones plasmáticas reducidas de MMP-9 en pacientes con AAA en series como la de Gottsater (85).

### ***Metformina***

Varios estudios experimentales y observacionales recientes han sugerido el posible efecto en la inhibición del crecimiento de la metformina, fármaco usado para tratar la DM2 (86).

Hay diferentes ensayos clínicos en proceso que tratan de evaluar los efectos de la metformina en el crecimiento del AAA, pero aún no hay datos publicados (ClinicalTrials.gov).

### ***Doxiciclina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)***

La MMP-9 se inhibe por la doxiciclina y los AINE. Su inhibición específica reduce el desarrollo de AAA en modelos animales (40).

La administración durante 6 meses de doxiciclina a 36 pacientes con AAA redujo de forma significativa las concentraciones circulantes de MMP-9, que estaban elevadas de forma basal, acompañándose de estabilidad de los AAA durante el periodo a estudio. Los pacientes con mayores concentraciones plasmáticas de MMP-9 experimentaron los mayores descensos de estas concentraciones con el tratamiento con doxiciclina (39).

Sin embargo, trabajos posteriores han desestimado la doxiciclina como potencial línea de investigación (87).

En resumen, el manejo conservador actual del AAA consiste en:

1. Cese del hábito de fumar.
2. Ejercicio y dieta saludable.

3. Control estricto de la presión arterial, que debe encontrarse por debajo de 140/90, con preferencia hacia los betabloqueantes o, en su defecto, IECA.
4. Uso de estatinas  $\pm$  ezetimiba para mantener unas cifras de LDL por debajo de 55 mg/dL.
5. Terapia antiplaquetaria única con ácido acetilsalicílico o clopidogrel.

Este tratamiento implica la reducción del riesgo cardiovascular del paciente, pero no tiene como objetivo reducir las tasas de crecimiento o estabilización del AAA, algo que, por el momento, no se ha conseguido con ninguno de los fármacos propuestos.

## **CONCLUSIONES**

Para predecir el riesgo de la expansión aneurismática en un AAA, se han estudiado numerosos marcadores biomecánicos y circulantes, de entre los cuales el diámetro aórtico es actualmente el más evidente y ampliamente aceptado (88,89).

Los biomarcadores circulantes, que se relacionan con procesos de la patogénesis del AAA, como trombosis, inflamación, degradación de la matriz extracelular, metabolismo lipídico o predisposición genética, tienen un gran potencial para mejorar la gestión del AAA, ya que permiten la detección temprana de pacientes de alto riesgo y guiar estrategias terapéuticas personalizadas.

Sin embargo, los estudios analizados presentan una serie de limitaciones. Por una parte, el hecho de que la mayor parte de ellos sean trabajos retrospectivos. Por otra parte, la falta de uniformidad en los estudios en cuanto al tipo de biomarcador analizado, características de población y cohortes, ausencia de grupos control, discrepancias en cuanto a los intervalos de seguimiento o estandarización de los métodos de cuantificación. Todo ello impide que los resultados sean completamente fiables.

Así, la investigación continua en los fundamentos moleculares del AAA y el desarrollo de ensayos robustos de biomarcadores son pasos esenciales para reducir la mortalidad relacionada con el AAA.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Nordon IM, Hinchcliffe RJ, Loftus IM, et al. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2011;8(2):92-202.
2. Sandford RM, Bown MJ, London NJ, et al. The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(4):381-90.
3. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S, et al. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: a 7-year prospective study: the Tromsø Study, 1994-2001. *Circulation* 2009;119:2202-8.
4. Earnshaw JJ, Shaw E, Whyman MR, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms in men. *BMJ* 2004;328:1122-4.
5. Lindholt JS, Sørensen J, Søgaard R, et al. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg* 2010;97(6):826-34. DOI: 10.1002/bjs.7001
6. Sidawy AN, Perler BA, et al. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. Tenth edition. Elsevier; 2022.
7. Hellenthal FAMV, Buurman WA, Wodzig WKWH, et al. Biomarkers of AAA progression. Part1: extracellular matrix degeneration. *Nat Rev Cardiol* 2009;6(7):464-74.
8. Michel JB, Martín-Ventura J-L, Egido J, et al. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res* 2011;90(1):18-27.
9. Sakalihan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;365(9479):1577-89.
10. Hellenthal FA, Buurman WA, Wodzig WK, et al. Biomarkers of AAA progression. Part2: inflammation. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6(8):443-52. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.102

11. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, et al. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000;87:195-200.
12. Boese AC, Chang L, Ying KJ, et al. Sex differences in abdominal aortic aneurysms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314:1137-52.
13. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. *Circulation* 2007;115:2865-9.
14. Ogata T, MacKean GL, Cole CW, et al. The lifetime prevalence of abdominal aortic aneurysms among siblings of aneurysm patients is eightfold higher than among siblings of spouses: an analysis of 187 aneurysm families in Nova Scotia, Canada. *J Vasc Surg* 2005;42:891-7.
15. Orriols M, Varona S, Martí-Pàmies I, et al. Down-regulation of Fibulin-5 is associated with aortic dilation: role of inflammation and epigenetics. *Cardiovasc Res* 2016;110:431-42.
16. Jin J, Arif B, García-Fernández F, et al. Novel mechanism of aortic aneurysm development in mice associated with smoking and leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2901-9.
17. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG, et al. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004;110:16-21.
18. Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, et al. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2008;117:1010-7.
19. Golledge J, Van Bockxmeer F, Jamrozik K, et al. Association between serum lipoproteins and abdominal aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 2010;105:1480-4.

20. Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. *Cardiovasc Res* 2018;114:1702-13.
21. Rhea J, Molinaro RJ. Cancer biomarkers: surviving the journey from bench to bedside. *MLO Med Lab Obs* 2011;43:10-2.
22. Bath MF, Gokani VJ, Sidloff DA, et al. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2015;102:866-72.
23. Golledge J, Muller R, Clancy P, et al. Evaluation of the diagnostic and prognostic value of plasma D-dimer for abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2011;32(3):354-64.
24. Sangiorgi G, D'Averio R, Mauriello A, et al. Plasma levels of metalloproteinases-3 and -9 as markers of successful abdominal aortic aneurysm exclusion after endovascular graft treatment. *Circulation* 2001;104(12 Supl.1):1288-95. DOI: 10.1161/hc37t1.094596
25. Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, Vega de Céniga M, et al. Increased plasma levels of NGAL, a marker of neutrophil activation, in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2012;220(2):552-6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.023
26. Folsom AR, Yao L, Alonso A, et al. Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm incidence: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 2015;132(7):578-85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016537
27. Fernandez KS, Brum DG, Sandrim VC, et al. Matrix metalloproteinase-9 genotypes and haplotypes are associated with multiple sclerosis and with the degree of disability of the disease. *J Neuroimmunol* 2009;214:128-31.
28. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:2108-14.

29. Roy R, Yang J, Moses MA. Matrix metalloproteinases as novel biomarkers and potential therapeutic targets in human cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5287-97.
30. Takagi H, Manabe H, Kawai N, et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 concentrations and abdominal aortic aneurysm presence: a metaanalysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:437-40.
31. Watanabe T, Sato A, Sawai T, et al. The elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 In patients with abdominal aortic aneurysms decreased to levels equal to those of healthy controls after an aortic repair. *Ann Vasc Surg* 2006;20:317-21.
32. Flondell-Site D, Lindblad B, Kolbel T, et al. Markers of proteolysis, fibrinolysis and coagulation in relation to size and growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Vasc Endovasc Surg* 2010;44:262-8.
33. Freestone T, Turner RJ, Coady A, et al. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1145-51.
34. Petersen E, Wagberg F, Angquist KA. Does lipoprotein(a) inhibit elastolysis in abdominal aortic aneurysms? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:423-8.
35. Baxter BT, Terin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysm. *Circulation* 2008;117:1883-9.
36. Eugster T, Huber A, Obeid T, Schwegler I, et al. Aminoterminal propeptide of type III procollagen and matrix metalloproteinases-2 y -9 failed to srve as serum markers for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:378-82.
37. Vega de Céniga M, Esteban M, Quintana JM, et al. Search for serum biomarkers associated with abdominal aortic aneurysm growth-a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37:297-9.
38. Hackmann AE, Rubin BG, Sánchez LA, et al. A randomized , placebo-controlled trial of doxycycline after endoluminal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2008;48:519-26.

39. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, et al. Prolonged administration of doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Report of a prospective (Phase II) multicenter study. *J Vasc Surg* 2002;36:1-12.
40. Armstrong PJ, Johanning JM, Calton WC, et al. Differential gene expression in human abdominal aorta: Aneurysmal versus occlusive disease. *J Vasc Surg* 2002;35:346-55.
41. Annabi B, Shedid D, Ghosn P, et al. Differential regulation of matrix metalloproteinase activities in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002;35:539-46.
42. Hovsepian DM, Ziporin SJ, Sakurai MK, et al. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with abdominal aortic aneurysms: a circulating marker of degenerative aneurysm disease. *JVIR* 2000;11:1245-52.
43. Speelman L, Hellenthal FA, Pulinx B, et al. The influence of wall stress on AAA growth and biomarkers. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:410-6.
44. Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, et al. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:281-5.
45. Wilson WRW, Anderton M, Choke EC, et al. Elevated plasma MMP1 and MMP9 and associated with abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:580-4.
46. Memon AA, Zarrouk M, Agren-Wittechus S, et al. Identification of novel diagnostic and prognostic biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:132-42.
47. Lindholt JS, Erlandsen EJ, Hennenberg EW. Cystatin C deficiency is associated with the progression of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2001;88:1472-5.
48. Zhang J, Sun J, Lindholt JS, et al. Mast cell tryptase deficiency attenuates mouse abdominal aortic aneurysm formation. *Circ Res* 2011;108:1316-27.

49. Giusti B, Saracini C, Boli P, et al. Genetic analysis of 56 polymorphisms in 17 genes involved in methionine metabolism in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Med Genet* 2008;45:721-30.
50. Arapoglou V, Kondi-Pafiti A, Rizos D, et al. The influence of total plasma homocysteine and traditional atherosclerotic risk factors on degree of abdominal aortic aneurysm tissue inflammation. *Vasc Endovasc Surg* 2009;43:473-9.
51. Peeters AC, Van Landeghem BA, Graafsma SJ, et al. Low vitamin B6, and not plasma homocysteine concentration, as risk factor for abdominal aortic aneurysm: a retrospective case-control study. *J Vasc Surg* 2007;45:701-5.
52. Brunelli T, Prisco D, Fedi S, et al. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2000;32:531-6.
53. Warsi AA, Davies B, Morris-Stiff G, et al. Abdominal aortic aneurysm and its correlation to plasma homocysteine and vitamins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;27:75-9.
54. Engstrom G, Borner G, Lindblad B, et al. Incidence of fatal or repaired abdominal aortic aneurysm in relation to inflammation-sensitive plasma proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:337-41.
55. Lamblin N, Ratajczak P, Hot D, et al. Profile of macrophages in human abdominal aortic aneurysms: a transcriptomic, proteomic, and antibody protein array study. *J Proteome Res* 2010;9:3720-9.
56. Houard X, Touat Z, Ollivier V, et al. Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Res* 2009;82:532-41.
57. Groeneveld ME, Struik JA, Musters RJP, et al. The potential role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the development of abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 2019;57:210-9.

58. Powell JT, Sweeting MJ, Brown LC, et al. Systematic review and meta-analysis of growth rates of small abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg* 2011;98:609-18.
59. Parry DJ, Al-Barjas HS, Chapell L, et al. Markers of inflammation in men with small abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2010;52:145-51.
60. De haro J, Acin F, Bleda S, et al. Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansion by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels. *J Vasc Surg* 2012;5:45-52.
61. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, et al. Cystatin C: current position and future prospects. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(12):1664-86.
62. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999;104(9):1191-7.
63. Lindholt JS, Martín-Ventura JL, Urbonavicius S, et al. Insulin-like growth factor I-a novel biomarker of abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 2011;214:486-9.
64. Krishna SM, Seto SW, Jose R, et al. High serum thrombospondin-1 concentration is associated with slower abdominal aortic aneurysm growth and deficiency of thrombospondin-1 promotes angiotensin II induced aortic aneurysm in mice. *Clin Sci* 2017;131:1261-81.
65. Duftner C, Seiler R, Dejaco C, et al. Antiphospholipid antibodies predict progression of abdominal aortic aneurysms. *PloS One* 2014;9:e99302.
66. Martín-Vantura JL, Lindholt JS, Moreno JA, et al. Soluble TWEAK plasma levels predict expansion of human abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 2011;214:486-9.
67. Martinez-Pinna R, Ramos-Mozo P, Madrigal-Matute J, et al. Identification of peroxiredoxin-1 as novel biomarker of abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:935-43.

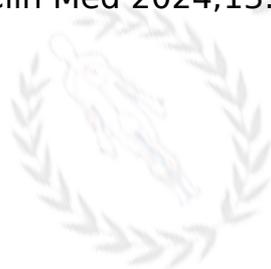
68. De Céniga MV, Esteban M, Barba A, et al. Assessment of biomarkers and predictive model for short-term prospective abdominal aortic aneurysm growth—a pilot study. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1642-8.
69. Sundermann AC, Saum K, Conrad KA, et al. Prognostic value of D-dimer and markers of coagulation for stratification of abdominal aortic aneurysm growth. *Bood Adv* 2018;2:3088-96.
70. Kristensen KL, Dahl M, Rasmussen LM, et al. Glycated hemoglobin is associated with the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a substudy from the VIVA (Viborg Vascular) randomized screening trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:730-6.
71. Vuruskan E, Saracoglu E, Duzen IV. Serum bilirubin levels and the presence and progression of abdominal aortic aneurysms. *Angiology* 2017;68:428-32.
72. Burillo E, Lindholt JS, Molina-Sánchez P, et al. ApoA1/HDLc levels are inversely associated with abdominal aortic aneurysm progression. *Thromb Haemost* 2015;113:1335-46.
73. Hinterseher I, Kuffner H, Berth H, et al. Long-term quality of life of abdominal aortic aneurysm patients under surveillance or after operative treatment. *Ann Vasc Surg* 2013;27:553-61.
74. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2002;35:72-9.
75. Lindholt JS, Heegaard NH, Vammen S, et al. Smoking, but not lipids, lipoprotein(a) and antibodies against oxidized LDL, is correlated to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:51-6.
76. 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): a collaborative report from the American association for vascular surgery/Society for vascular surgery, Society for

cardiovascular angiography and interventions, Society for vascular medicine and biology, Society of interventional radiology, and the ACC/AHA Task Force on practice Guidelines. *Circulation* 2006;113:463-654.

77. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, et al. Antiatherosclerotic effects of beta-blockers. *Am J Cardiol* 2003;91:25-9.
78. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nat Commun* 2017;8:14780.
79. Zhang SL, Du X, Chen YQ, et al. Potential medication treatment according to pathological mechanisms in abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018;71:46-57.
80. Bicknell D, Kiru G, Falaschetti E, et al. An evaluation of the effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the growth rate of small abdominal aortic aneurysms: a randomized placebo-controlled trial (AARDVARK). *Eur Heart J* 2016;37:3213-21.
81. Yokokura H, Hiromatsu S, Akashi H, et al. Effects of calcium channel blocker azelnidipine on experimental abdominal aortic aneurysms. *Surg Today* 2007;37:468-73.
82. Wemmelund H, Jorgensen TM, Høgh A, et al. Low-dose aspirin and rupture of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2016;65:616-25.
83. Steinmetz EF, Buckley C, Shames ML, et al. Treatment with simvastatin suppresses the development of experimental abdominal aortic aneurysms in normal and hypercholesterolemic mice. *Ann Surg* 2005;241:92-101.
84. Hurks R, Hofer IE, Vink A, et al. Different effects of commonly prescribed statins on abdominal aortic aneurysm wall biology. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:569-76.
85. Gottsater A, Flondell-Site D, Kolbel T, et al. Associations between statin treatment and markers of inflammation,

vasoconstriction, and coagulation in patients with abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovasc Surg* 2008;42:567-73.

86. Thanigaimani S, Singh T, Unosson J, et al. Association Between Metformin Prescription and Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Clinical Events: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:747-56.
87. Gouveia e Melo R, Rodrigues M, Caldeira D, et al. Doxycycline is not Effective in Reducing Abdominal Aortic Aneurysm Growth: A Mini Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61:863-4.
88. Nana P, Dakis K, Brodis A, et al. Circulating Biomarkers for the Prediction of abdominal aortic aneurysm growth. *Clin Med* 2021;10:1718.
89. Alexander K, Ikonomidis J, Akerman A. New directions in diagnostics for aortic aneurysms: biomarkers and machine learning. *Clin Med* 2024;13:818.



500CV  
Societal Impact  
Angewandte Informatik