ISSN (electrónico): 1695-2987 - ISSN (papel): 0003-3170

Angiología

Revisión

Actualización de biomarcadores y terapias en pacientes con aneurisma aórtico abdominal

Biomarkers and therapeutic strategies for abdominal aortic aneurysm: a contemporary update

Mónica María Torres Fonseca[1], Carlos Esteban Gracia[2], Alina Velescu[3], Ana Apodaka[4], Luis Miguel Salmerón Febres[5]; miembros de la Sección de Medicina Vascular de la SEACV

[1]Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid. [2]Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. [3]Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital del Mar. Barcelona. [4]Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital de Cruces. Barakaldo, Bizkaia. [5]Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada

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 hipolipemiante. 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.

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.

Torres Fonseca MM, Esteban Gracia C, Velescu A, Apodaka A, Salmerón Febres LM. Actualización de biomarcadores y terapias en pacientes con aneurisma aórtico abdominal. Angiología 2025;77(4):226-240

DOI: http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00751

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

©Copyright 2025 SEACV y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

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 % (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 aneurisma de aorta abdominal

La fisiopatología del AAA es compleja e implica múltiples factores, como la inflamación, la proteólisis o el estrés oxidativo. Estos son procesos clave 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, que juega un papel clave en el desarrollo aneurismático. La presencia del trombo intraluminal se asocia con una pared arterial más fina, mayor elastolisis, 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 aneurisma de aorta abdominal

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).

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 y/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.

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).

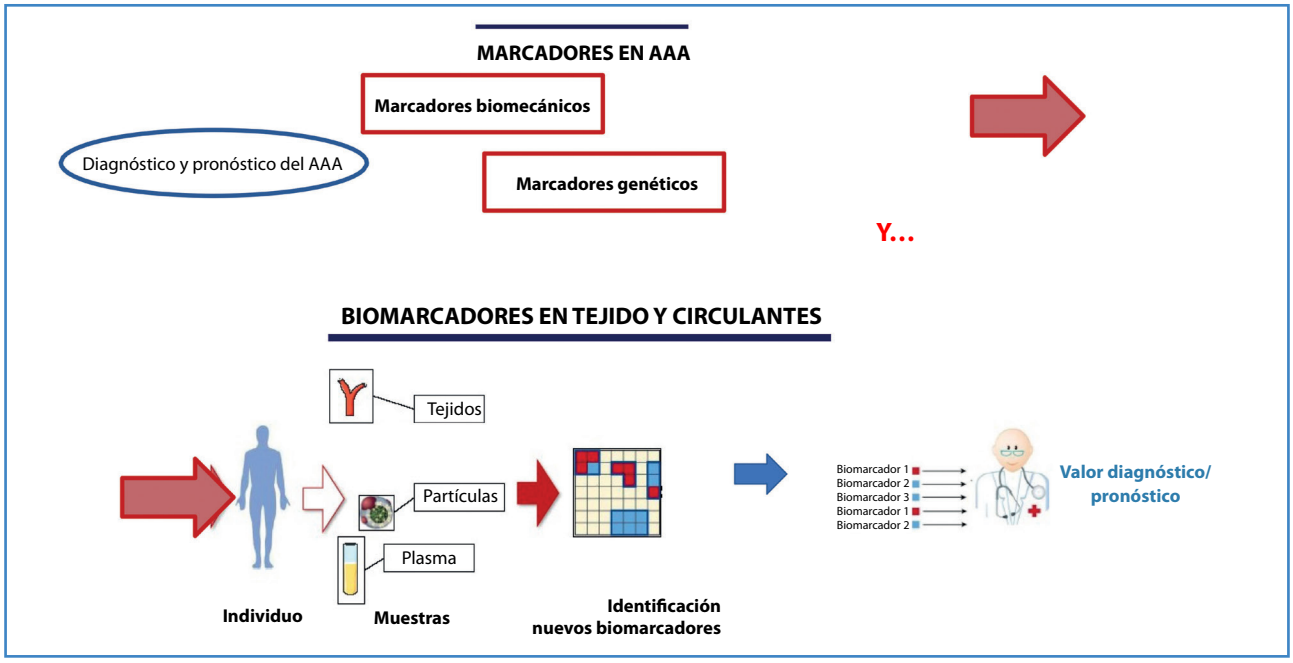

Figura 1. *Marcadores de AAA y obtención de biomarcadores en tejido y circulantes.*

Tabla I.

Biomarcador	*n*	Correlación biomarcador-presencia	Correlación biomarcador-diámetro	Correlación biomarcador-crecimiento	Autor y año de publicación
Relacionados con la degradación de la matriz extracelular					
MMP-2	353	Correlación negativa	Correlación negativa		Flondell-Sité D, 2010
	44		Correlación positiva débil		Hackmann AE, 2008
	31		Ausencia de correlación		Eugster T, 2005
MMP-9	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
CSTB	270			Correlación positiva	Memon AA, 2020
CTSC	142			Correlación negativa	Lindholt JS, 2001
Triptasa	Experimental model			Correlación positiva	Zhang J, 2011
Homocisteína	89	Correlación positiva			Arapoglou V, 2009
	423		Correlación positiva		Giusti B, 2008
	74		Correlación negativa		Warsi AA, 2004
Alfa 1-AT	12639	Correlación positiva débil			Linholt JS, 2010
			No hay trabajos		
Relacionados con la respuesta inmunoinflamatoria y el estrés oxidativo					
MPO	29	Correlación positiva	Correlación negativa		Houard X, 2009
	270			Correlación positiva	Memon AA, 2020
NGAL	278			Correlación positiva	Ramos-Mozo P, 2012
	54			Ausencia de correlación	Groeneveld ME, 2019
PCR	1392	Correlación positiva	Correlación positiva		Golledge J, 2011
	435		Correlación positiva	Correlación positiva	De Haro J, 2012
Cistatina C	151	Correlación positiva			Linholt JS, 2001

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont.).

Biomarcador	*n*	Correlación biomarcador-presencia	Correlación biomarcador-diámetro	Correlación biomarcador-crecimiento	Autor y año de publicación
Relacionados con la respuesta inmunoinflamatoria y el estrés oxidativo					
Cistatina C	12639		Correlación negativa		Lindholt JS, 2010
IGF-1	115		Correlación positiva	Correlación positiva	Lindholt JS, 2011
TSP-1	276			Correlación negativa	Krishna SM, 2017
APL	144			Correlación positiva	Duftner C, 2014
sTWEAK	79		Correlación negativa	Correlación negativa	Martin-Ventura JL, 2011
PRX-1	116			Correlación positiva	Martinez-Pinna R, 2011
Relacionados con la actividad protrombótica					
Dímero D	580		Correlación positiva	Correlación positiva	Takagi H, 2009
	352	Correlación positiva			Sundermann AC, 2018
	96	Correlación positiva			DeCeniga MV, 2014
	1392		Correlación positiva		Golledge J, 2011
TAT	352			Correlación positiva	Sundermann AC, 2018
PAP	580		Correlación positiva		Takagi H, 2009
	96			Correlación positiva débil	DeCeniga MV, 2014
t-PA	115			Correlación positiva	Lindholt JS, 2011
Relacionados con hematología y metabolismo lipídico					
HbA1c	319			Correlación negativa	Kristensen KL, 2017
Bilirrubina total y leucocitos	219			Correlación positiva	Vuruskan E, 2017
HDLc	122			Correlación positiva	Burillo E, 2015

MMP-2: metaloproteinasa 2; MMP-9: metaloproteinasa 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 antifosfolipídicos; 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.

- *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 B6 (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 sensibilidad 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 (23,59). 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 inde-

pendiente 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 (-0,129, $p = 0,033$) (64).
- *Anticuerpos antifosfolipídicos (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 trombo intraluminal (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 estudó 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 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. Ventajas y limitaciones de los principales biomarcadores de AAA estudiados

	Ventajas	Limitaciones
MMP-9	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
Cistatina C	Asociación con la progresión del AAA	También relacionada con función renal y patología cardiovascular
	Refleja el equilibrio proteolítico en la capa media, cerca del trombo intraluminal	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
Homocisteína	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
Alfa 1-AT	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
MPO	Asociación con presencia y diámetro del AAA	También elevada en aterosclerosis, enfermedad coronaria o sepsis

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Ventajas y limitaciones de los principales biomarcadores de AAA estudiados

	Ventajas	Limitaciones
MPO	Reflejo de los procesos de inflamación del AAA en la pared aórtica y el trombo intraluminal	Variabilidad interindividual por enfermedades autoinmunes o medicamentos
	Fácil detección en plasma y suero	Falta de umbrales definidos
PCR	Asociación con presencia y diámetro del AAA	Falta de especificidad (infecciones, enfermedades inflamatorias crónicas)
	Reflejo de los procesos de inflamación del AAA	Variabilidad interindividual por edad, obesidad o tabaquismo
	Fácil detección en plasma y suero	No distingue AAA estable o en riesgo de ruptura
Dímero D	Asociación con progresión del AAA	Falta de especificidad (ETEV, IAM, CA, infecciones)
	Predicción del riesgo de ruptura	Variabilidad interindividual por edad o comorbilidades
	Reflejo de los procesos de actividad trombótica y fibrinolítica en pared y trombo intraluminal	Falta de umbrales definidos
	Fácil detección en plasma y suero	
PAP	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	

MMP-9: metaloproteinasa 9; Alfa1-AT: alfa 1 antitripsina; MPO: mieloperoxidasa; PCR: proteína C reactiva; PAP: complejos plasmina-antiplasmina; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; IAM: infarto agudo de miocardio; CA: cáncer; TVP: trombosis venosa profunda.

Fármacos empleados en el aneurisma de aorta abdominal

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 AI 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 NFkB 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 trombo intraluminal 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 doxicilina (39).

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

Manejo conservador actual del AAA

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 ± 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, Hinchelliffe RJ, Loftus IM, et al. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. Nat Rev Cardiol 2011;8(2):92-202. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.180
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.10.025
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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.817619
4. Earnshaw JJ, Shaw E, Whyman MR, et al. Screening for abdominal aortic aneurysms in men. BMJ 2004;328:1122-4. DOI: 10.1136/bmj.328.7448.1122
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. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.80
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. DOI: 10.1093/cvr/cvq337
9. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. Lancet 2005;365(9479):1577-89. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66459-8
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. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01353.x
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. DOI: 10.1152/ajpheart.00519.2017
13. Norman PE, Powell JT. Abdominal aortic aneurysm: the prognosis in women is worse than in men. Circulation 2007;115:2865-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671859
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. DOI: 10.1016/j.jvs.2005.08.002
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. DOI: 10.1093/cvr/cvw082
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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300208
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. DOI: 10.1161/01.CIR.0000133279.07468.9F
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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720219
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. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.076
20. Raffort J, Lareyre F, Clément M, et al. Diabetes and aortic aneurysm: current state of the art. Cardiovasc Res 2018;114:1702-13. DOI: 10.1093/cvr/cvy174
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. DOI: 10.1002/bjs.9837
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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq171
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 Neuroinmunol 2009;214:128-31. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2009.07.004
28. Newby AC. Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:2108-14. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.173898
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. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.5556
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. DOI: 10.1510/icvts.2009.208835
31. Watanabe T, Sato A, Sawai T, et al. The elevated level of circulating matrix metalloproteinase-9 In patients with abdominal aortic aneurysms dcreased to levels equal to those of healthy controls after an aoric repair. Ann Vasc Surg 2006;20:317-21. DOI: 10.1007/s10016-006-9038-7
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. DOI: 10.1177/1538574410361971
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. DOI: 10.1161/01.ATV.15.8.1145
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. DOI: 10.1016/S1078-5884(03)00178-3
35. Baxter BT, Terin MC, Dalman RL. Medcial management of small abdominal aortic aneurysm. Circulation 2008;117:1883-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.735274
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 abdominak aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005;29:378-82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.12.007
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.11.014
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. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.03.064
39. Baxter BT, Pearce WH, Waltke EA, et al. Prolonged administration o doxycycline in patients with small asymptomatic abdominal aortic aneurysms: Report of a a prospective (Phase II) multicenter study. J Vasc Surg 2002;36:1-12. DOI: 10.1067/mva.2002.125018
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. DOI: 10.1067/mva.2002.121071
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. DOI: 10.1067/mva.2002.121124

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. DOI: 10.1016/S1051-0443(07)61315-3
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.12.021
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 Endovas Surg 2000;20:281-5. DOI: 10.1053/ejvs.2000.1151
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.12.004
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. DOI: 10.1177/2047487319873062
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. DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.01911.x
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. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243758
49. Giusti B, Saracini C, Boli P, et al. Genetic analysis of 56 plymorphisms in 17 genes involved in methionine metabolism in patients with abdominal aortic aneurysm. J Med Genet 2008;45:721-30. DOI: 10.1136/jmg.2008.057851
50. Arapoglou V, Kondi-Pafiti A, Rizos D, et al. The influence of total plasma homocysteine and traiditional atherosclerotic risk factor son degree of abdominal aortic aneurysm tissue inflammation. Vasc Endovasc Surg 2009;43:473-9. DOI: 10.1177/1538574409334345
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. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.019
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. DOI: 10.1067/mva.2000.107563
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.09.001
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. DOI: 10.1161/01.ATV.0000113292.00300.55
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. DOI: 10.1021/pr100250s
56. Houard X, Touat Z, Ollivier V, et al. Mediators of neutrophil recruitment in human abdominal aortic aneurysms. Cardiovasc Res 2009;82:532-41. DOI: 10.1093/cvr/cvp048
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. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.11.006
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. DOI: 10.1002/bjs.7465
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. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.279
60. De haro J, Acin F, Bleda S, et al. Prediction of asymptomatic abdominal aortic aneurysm expansión by means of rate of variation of C-reactive protein plasma levels. J Vasc Surg 2012;5:45-52. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.01.003
61. Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, et al. Cystatin C: crrent position and future prospects. Clin Chem Lab Med 2008;46(12):1664-86. DOI: 10.1515/CCLM.2008.336
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. DOI: 10.1172/JCI7709
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-1promotes angiotensin II induced aortic aneurysm in mice. Clin Sci 2017;131:1261-81. DOI: 10.1042/CS20160970
65. Duftner C, Seiler R, Dejaco C, et al. Antiphospholipid antibodies predict progression of abdominal aortic aneurysms. PloS One 2014;9:e99302. DOI: 10.1371/journal.pone.0099302
66. Martín-Vantura JL, Lindholt JS, Moreno JA, et al. Soluble TWEAK plasma levels predict expansión of human abdominal aortic aneurysms. Atherosclerosis 2011;214:486-9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.009
67. Martínez-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. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.214429

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 pilt study. Ann Vasc Surg 2014;28:1642-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2014.02.025
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. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017013359
70. Kristensen KL, Dahl M, Rasmussen LM, et al. Glycated hemoglobin is asscociated with the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a substudy from the VIVA (Viborg Vascular) randomized screening tria. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2017;37:730-6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308874
71. Vuruskan E, Saracoglu E, Duzen IV. Serum bilirubin levels and the presence and progression of abdominal aortic aneurysms. Angiology 2017;68:428-32. DOI: 10.1177/0003319716660240
72. Burillo E, Lindholt JS, Molina-Sánchez P, et al. ApoA1/HDLc levels are inversely asscoaited with abdominal aortic aneurysm progression. Thromb Haemost 2015;113:1335-46. DOI: 10.1160/TH14-10-0874
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. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.05.028
74. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial. J Vasc Surg 2002;35:72-9. DOI: 10.1067/mva.2002.121308
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. DOI: 10.1053/ejvs.2000.1262
76. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
77. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, et al. Antiatherosclerotic effects of beta-blockers. Am J Cardiol 2003;91:25-9. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00431-4
78. García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. Nat Commun 2017;8:14780. DOI: 10.1038/ncomms14780
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. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000540
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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw257
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. DOI: 10.1007/s00595-006-3367-6
82. Wemmelund H, Jorgenssen TM, Hogh A, et al. Low-dose aspirin and rupture of abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2016;65:616-25. DOI: 10.1016/j.jvs.2016.04.061
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. DOI: 10.1097/01.sla.0000150258.36236.e0
84. Hurks R, Hoefer 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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.01.030
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. DOI: 10.1177/1538574408320027
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.06.013
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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.01.023
88. Nana P, Dakis K, Brodis A, et al. Circulating Biomarkers for the Prediction of abdminal 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. DOI: 10.3390/jcm13030818