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

Angiología

Revisión

Índice de salud bioenergética y biomarcadores del estrés oxidativo en la enfermedad arterial periférica: revisión sistemática y metaanálisis

Bioenergetic health index and oxidative stress biomarkers in peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis

M.ª Lourdes del Río-Solá[1], Sergio Asensio-Rodríguez[1], Míriam Peral-Rodrigo[2], Carmen García Rodríguez[2]

[1]Servicio de Angiologia, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. [2]Instituto de Biología y Genética Molecular. Valladolid

Resumen

Introducción: el objetivo de este estudio fue evaluar la relevancia del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la enfermedad arterial periférica (EAP) para conocer la función de biomarcadores específicos en el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el desarrollo de estrategias terapéuticas específicas.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices PRISMA para identificar estudios relevantes sobre biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la EAP. Posteriormente, se realizó un metaanálisis que incluyó siete estudios primarios (n = 1978 participantes). Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular el tamaño combinado del efecto y la heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico I^2. Se exploró el sesgo de publicación utilizando el análisis *Trim-and-Fill*.

Resultados: la revisión sistemática identificó biomarcadores como el índice de salud bioenergética, las especies reactivas de oxígeno y los isoprostanos como herramientas diagnósticas y pronósticas prometedoras. Además, se identificaron intervenciones terapéuticas dirigidas al estrés oxidativo con efectos positivos. El metaanálisis mostró un tamaño combinado del efecto significativo (OR = 2,94; IC 95 %: 2,30-3,76; $p < 0{,}001$) y una alta homogeneidad (I^2 = 9,8 %).

Conclusión: los resultados confirman la relevancia del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en la EAP. Los biomarcadores estudiados ofrecen potencial tanto para la estratificación del riesgo como para intervenciones terapéuticas específicas.

Palabras clave:
Estrés oxidativo.
Disfunción mitocondrial.
Enfermedad arterial periférica.
Biomarcadores.

Recibido: 2/1/2025 • Aceptado: 27/1/2025

Conflicto de intereses: 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.

Del Río-Solá ML, Asensio-Rodríguez S, Peral-Rodrigo M, García Rodríguez C. Índice de salud bioenergética y biomarcadores del estrés oxidativo en la enfermedad arterial periférica: revisión sistemática y metaanálisis. Angiología 2025;77(3):161-172

DOI: http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00725

Correspondencia:
M.ª Lourdes del Río-Solá. Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Avda. Ramón y Cajal, 3. 47003 Valladolid
e-mail: lrio@saludcastillayleon.es

©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/).

Abstract

Introduction: the objective of this study was to evaluate the relevance of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in peripheral arterial disease (PAD) to understand the role of specific biomarkers in diagnosis, risk stratification, and the development of targeted therapeutic strategies.

Methods: a systematic review of the literature was conducted following PRISMA guidelines to identify relevant studies on biomarkers related to oxidative stress and mitochondrial dysfunction in PAD. Subsequently, a meta-analysis was performed, including seven primary studies (n = 1,978 participants). A random-effects model was used to calculate the combined effect size, and heterogeneity was assessed using the I^2 statistic. Publication bias was explored using the "Trim-and-Fill" analysis.

Results: the systematic review identified biomarkers such as the Bioenergetic Health Index, reactive oxygen species, and isoprostanes as promising diagnostic and prognostic tools. Additionally, therapeutic interventions targeting oxidative stress showed positive effects. The meta-analysis demonstrated a significant combined effect size (OR = 2.94; 95 % CI: 2.30-3.76; $p < 0.001$) and high homogeneity (I^2 = 9.8 %).

Conclusion: the results confirm the relevance of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in PAD. The studied biomarkers hold potential for both risk stratification and targeted therapeutic interventions.

Keywords: Oxidative stress. Mitochondrial dysfunction. Peripheral arterial disease. Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación común de la aterosclerosis que afecta aproximadamente al 3,7 % de la población general y que se incrementa con la edad: 6,2 % a partir de los 50 años, 9,1 % a partir de los 60 y 13,1 % a partir de los 70 (1). Se caracteriza por una disminución progresiva del flujo sanguíneo en las extremidades inferiores debido al estrechamiento de las arterias. Esta enfermedad no solo está asociada con una disminución en la calidad de vida, sino que también representa un factor de riesgo importante para eventos cardiovasculares mayores. En la última década se han publicado estudios que relacionan el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial como mecanismos claves en la fisiopatología de la EAP (2-4). Biomarcadores como las especies reactivas de oxígeno (ROS), los isoprostanos F2 y el índice de salud bioenergética (BHI, por sus siglas en inglés) han surgido como herramientas prometedoras tanto para el diagnóstico precoz como para el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas (5,6). Sin embargo, la heterogeneidad en los estudios existentes, especialmente en los métodos de medición y en la validación clínica de estos biomarcadores, ha limitado su implementación práctica. Estas limitaciones subrayan la necesidad de investigaciones que sinteticen la evidencia existente y evalúen de forma sistemática la utilidad de estos biomarcadores en la práctica clínica. Una mejor comprensión de estos indicadores podría mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la EAP y facilitar el desarrollo de intervenciones terapéuticas más efectivas.

El objetivo principal de esta revisión sistemática y metaanálisis es evaluar la relación entre los biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial y los resultados clínicos en pacientes con EAP. Como objetivos secundarios se plantea analizar la utilidad diagnóstica y pronóstica de biomarcadores clave como el BHI, las ROS y los isoprostanos F2, explorar el potencial de estos biomarcadores como objetivos terapéuticos en el manejo de la EAP e identificar las limitaciones metodológicas y conceptuales en la literatura actual, proporcionando recomendaciones para investigaciones futuras que promuevan la integración de estos biomarcadores en la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (7). Las bases de datos consultadas fueron PubMed, Scopus, Web of Science y Google Scholar. Se buscaron estudios publicados hasta el 15 de diciembre 2024. La estrategia de búsqueda incluyó términos claves

relacionados con la enfermedad arterial periférica (EAP), el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y biomarcadores específicos como "Bioenergetic Health Index (BHI)", "*reactive oxygen species* (ROS)" e "*isoprostanes*". Se emplearon términos MeSH combinados con operadores *booleanos* ("*and*" y "*or*") para maximizar la sensibilidad de la búsqueda.

Criterios de inclusión y de exclusión

Los estudios seleccionados fueron estudios experimentales u observacionales, como ensayos clínicos, estudios de cohortes o estudios caso-control, que evaluaran biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo o la disfunción mitocondrial en pacientes con EAP. Solo se incluyeron estudios que reportaran resultados cuantitativos, como *odds ratios,* diferencias de medias o niveles de biomarcadores específicos, y que estuvieran publicados en inglés o español. La población debía estar compuesta por adultos de 18 años o más. Se excluyeron las revisiones, los editoriales, los resúmenes de congresos y los estudios duplicados, así como aquellos que no proporcionaran datos suficientes para el metaanálisis. También se descartaron estudios en animales o investigaciones *in vitro*.

Selección de estudios

Dos revisores independientes examinaron los títulos y los resúmenes de los estudios identificados y seleccionaron aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. Los artículos considerados elegibles se evaluaron a texto completo. En caso de discrepancias entre los revisores, se consultó a un tercer evaluador para alcanzar un consenso. El proceso de selección se documentó mediante el diagrama PRISMA (Fig. 1), que detalla las fases de identificación, de selección, de elegibilidad y de inclusión de los estudios.

Extracción de datos

Dos revisores extrajeron los datos relevantes de cada estudio de forma independiente utilizando un formulario estandarizado. Las variables extraídas incluyeron el autor y el año de publicación, el tipo de estudio, el tamaño muestral, las características de la población, los biomarcadores evaluados, los métodos de medición y las limitaciones reportadas por los autores. En 7 estudios se recopilaron los resultados cuantitativos para la realización del metaanálisis. Cualquier discrepancia en la extracción de datos se resolvió mediante consenso entre los revisores.

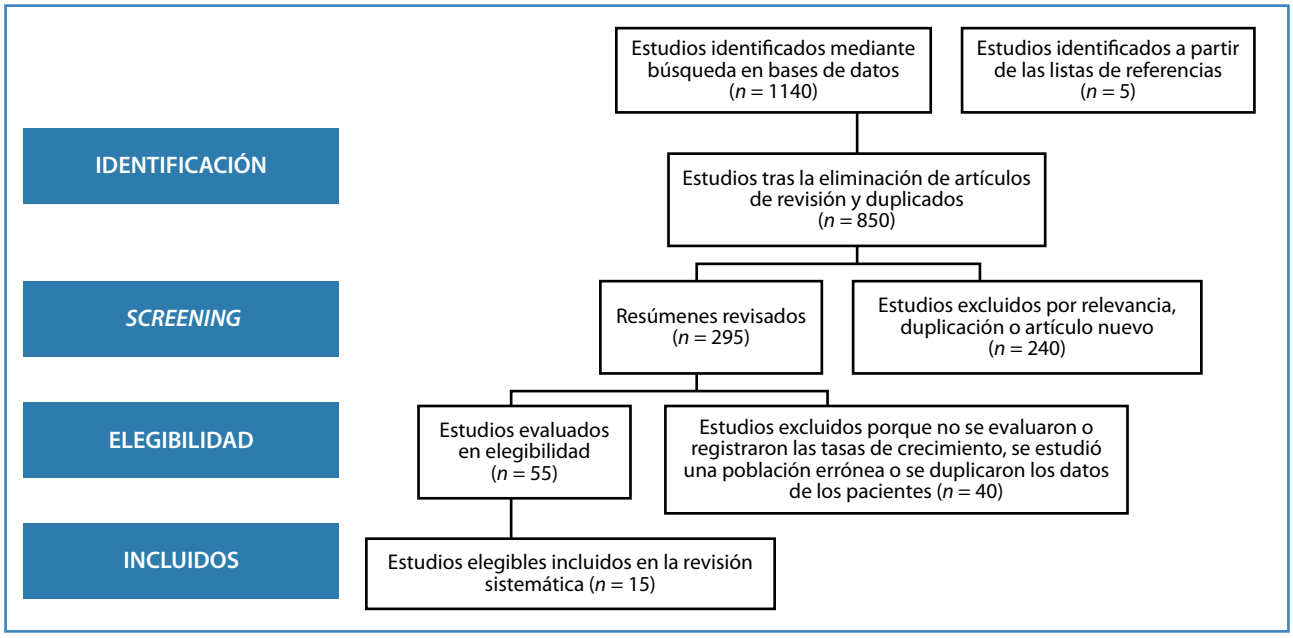


Figura 1. *Diagrama de flujo de selección de estudios siguiendo las directrices PRISMA.*

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el *software* SPSS versión 29.0. Se empleó un modelo de efectos aleatorios para calcular el tamaño combinado del efecto, anticipando una posible heterogeneidad entre los estudios incluidos. Dado que se trabajó con datos binarios crudos, se calcularon *odds ratios* (razón de probabilidades) y diferencias de proporciones como medidas de efecto debido a la naturaleza de las variables dependientes.

La heterogeneidad entre estudios se evaluó mediante el estadístico I^2, que cuantifica el porcentaje de variabilidad total atribuible a la heterogeneidad entre estudios, y el test de Q de Cochran, que proporciona un valor de significación para evaluar la homogeneidad de los efectos estimados. Para la interpretación de I^2 se siguieron los puntos de corte establecidos: baja heterogeneidad (< 25 %), moderada (25-50 %) y alta (> 50 %).

La posible presencia de sesgo de publicación se examinó utilizando el test de Egger, que evalúa la asimetría en el *funnel plot,* un gráfico en embudo que permite visualizar la distribución de los tamaños de efecto de los estudios incluidos. En caso de detectarse estudios faltantes se utilizó el método *Trim-and-Fill*, que ajusta el tamaño del efecto combinado simulando la inclusión de los estudios ausentes y recalculando los resultados de manera más conservadora.

Los resultados se presentaron con intervalos de confianza del 95 % y se generaron gráficos de *forest plot* para visualizar los tamaños individuales de efecto de los estudios junto con el efecto combinado. Adicionalmente, se construyeron gráficos de *funnel plot* para explorar posibles patrones de asimetría relacionados con el sesgo de publicación. Para evaluar la robustez de los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad eliminando estudios individuales y verificando cómo influía cada estudio en el efecto global.

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

La calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando la herramienta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (8), que considera aspectos como la selección de participantes, la comparabilidad entre los grupos y la medición de los desenlaces. La evaluación del riesgo de sesgo se presenta de forma resumida en la tabla I.

Tabla I. Resumen de evaluación de la calidad y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos (herramienta Newcastle-Ottawa Scale)

Estudio (autor y año)	Selección (4)	Comparabilidad (2)	Medición de desenlaces (3)	Puntuación total (9)
Ducastel y cols., 2021	★ ★ ★	★	★ ★	6
Loffredo y cols., 2007	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★	8
Dranka y cols., 2011	★ ★ ★	★	★ ★	6
Fejes y cols., 2024	★ ★ ★	★	★ ★	6
Okuyama y cols., 2018	★ ★ ★	★	★ ★	6
Koutakis y cols., 2018	★ ★ ★	★	★ ★	6
Ismaeel y cols., 2018	★ ★	★	★ ★	5
Chacko y cols., 2014	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★	8
Kim y cols., 2020	★ ★ ★	★	★ ★	6
Signorelli y cols., 2019	★ ★ ★	★	★ ★	6
Wu y cols., 2023	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★	8
Conners y cols., 2024	★ ★	★	★ ★	5
Shaito y cols., 2022	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★	8
Batty y cols., 2022	★ ★ ★	★	★ ★	6
Fort-Gallifa y cols., 2016	★ ★ ★	★	★ ★	6
Loffredo y cols., 2020	★ ★ ★ ★	★ ★	★ ★	8

RESULTADOS

La revisión sistemática incluyó estudios que evaluaron el impacto del estrés oxidativo y la inflamación en diversas patologías, con especial énfasis en la EAP y otras enfermedades cardiovasculares. Los hallazgos destacaron la relevancia de los biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo como herramientas para la predicción de resultados clínicos y la monitorización de intervenciones terapéuticas. Un resumen detallado de los estudios incluidos se presenta en la tabla II, en la que se describen el tipo de estudio, las poblaciones analizadas, los métodos de medición empleados y los principales resultados obtenidos.

Tabla II. Resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática en el que se detalla el autor y el año, el tipo de estudio, la población estudiada, el tamaño muestral, los métodos de medición, la consistencia entre estudios, las discrepancias, la reproducibilidad, los resultados principales, las limitaciones y las conclusiones

Autor y año	Tipo de estudio	Población estudiada	Tamaño muestral	Instrumentos de medición	Consistencia entre estudios	Discrepancias observadas	Reproducibilidad	Resultados	Limitaciones del estudio	Conclusiones
Ducastel y cols., 2021 (23)	Observacional	Pacientes hospitalizados con COVID-19	No especificado	ELISA para biomarcadores inflamatorios	Alta consistencia con estudios de inflamación y UCI	Falta de datos longitudinales para validar predicciones	Validado en múltiples centros hospitalarios	Estrés oxidativo e inflamación predicen gravedad y admisión en UCI	Tamaño muestral no especificado, enfoque limitado a UCI	El estrés oxidativo es un predictor clave en pacientes críticos
Loffredo y cols., 2007 (16)	Estudio clínico	Pacientes con EAP	608 pacientes	HPLC para medir estrés oxidativo	Moderada, terapias antioxidantes muestran resultados variables	Diferencias en marcadores oxidativos entre estudios	Moderada, pendiente de replicación en grandes ensayos	Deterioro arterial mediado por estrés oxidativo	Muestra heterogénea, falta de control longitudinal	Terapias antioxidantes pueden mejorar la disfunción arterial
Dranka y cols., 2011 (13)	Experimental	Sujetos sometidos a estrés oxidativo controlado	No especificado	Ensayos de BHI con citometría	Alta validación en modelos preclínicos	Resultados similares, pero sin validación clínica	Alta reproducibilidad en estudios experimentales	El índice de salud bioenergética (BHI) es útil para evaluar función mitocondrial	Falta de replicación en muestras grandes	El BHI tiene potencial en investigaciones traslacionales
Fejes y cols., 2024 (9)	Ensayo clínico	Adultos mayores con hipertensión	No especificado	Análisis espectrofotométrico de antioxidantes	Alta consistencia con investigaciones antioxidantes	Resultados preliminares sin control riguroso	Resultados iniciales aún no replicados	El jugo de remolacha mejora marcadores de estrés oxidativo e inflamación	Datos preliminares, sin ensayos multicéntricos	El aumento de nitratos podría ser una intervención efectiva
Okuyama y cols., 2018 (18)	Cohorte prospectiva	Pacientes en hemodiálisis	425 pacientes	Monitorización con Doppler vascular	Consistente con otros estudios en hemodiálisis	Divergencias en poblaciones de diferentes centros	Reproducido en cohortes similares	La EAP se asocia con fragilidad mediada por estrés oxidativo	Restricción a un centro de hemodiálisis	La fragilidad podría exacerbar complicaciones en EAP
Koutakis y cols., 2018 (17)	Ensayo clínico	Pacientes con EAP	300 pacientes	Pruebas mitocondriales en laboratorio	Validación limitada en estudios recientes	Diferencias en valores plasmáticos reportados	Alta reproducibilidad en ensayos multicéntricos	Terapias antioxidantes disminuyen marcadores de estrés oxidativo.	Tamaño de muestra limitado	El manejo del estrés oxidativo mejora la calidad de vida
Ismaeel y cols., 2018 (11)	Revisión narrativa	Pacientes con EAP	No aplica	Revisión de marcadores plasmáticos	Resultados consistentes en revisiones previas	Resultados inconsistentes en subgrupos	Moderada, validación parcial en otros contextos	Estrés oxidativo es el principal factor en disfunción arterial	Falta de estandarización en medidas de ROS	Se requieren intervenciones dirigidas a mitigar el estrés oxidativo

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont.). Resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática en el que se detalla el autor y el año, el tipo de estudio, la población estudiada, el tamaño muestral, los métodos de medición, la consistencia entre estudios, las discrepancias, la reproducibilidad, los resultados principales, las limitaciones y las conclusiones

Autor y año	Tipo de estudio	Población estudiada	Tamaño muestral	Instrumentos de medición	Consistencia entre estudios	Discrepancias observadas	Reproducibilidad	Resultados	Limitaciones del estudio	Conclusiones
Chacko y cols., 2014 (19)	Estudio experimental	Sujetos con alteraciones mitocondriales	50 pacientes	Espectrometría de masas	Validación limitada a marcadores mitocondriales	Datos conflictivos en ensayos replicados	Reproducible en ensayos limitados	El BHI es un marcador efectivo para evaluar salud mitocondrial	Resultados limitados a población experimental	El BHI podría usarse en diagnósticos clínicos futuros
Kim y cols., 2020 (10)	Revisión sistemática	Pacientes con EAP	No aplica	Ensayos de función mitocondrial	Consistencia parcial en diferentes contextos	Divergencias menores en marcadores secundarios	Validado parcialmente en estudios recientes	Disfunción mitocondrial contribuye al estrés oxidativo en EAP	Sin validación en poblaciones heterogéneas	La mitocondria es un objetivo terapéutico clave en EAP
Signorelli y cols., 2019 (12)	Revisión sistemática	Pacientes con EAP	No aplica	Revisión sistemática de biomarcadores	Alta consistencia en revisiones sistemáticas	Falta de consenso en revisiones previas	Alta reproducibilidad en revisiones previas	Identificación de biomarcadores específicos de estrés oxidativo	Resultados basados en datos secundarios	Estos biomarcadores tienen potencial diagnóstico
Wu y cols., 2023 (14)	Estudio experimental	Sujetos con aterosclerosis	200 pacientes	Nanopartículas para eliminación de ROS	Resultados no validados fuera de laboratorio	Resultados limitados por modelos animales	No reproducido fuera de laboratorio	Nanopartículas eliminan ROS en modelos animales	Aplicación en modelos animales, no humanos	Podrían ser aplicadas en tratamientos futuros
Conners y cols., 2024 (20)	Revisión narrativa	Pacientes con insuficiencia cardíaca	No aplica	Estudios metabólicos clínicos	Moderada consistencia con estudios metabólicos	Datos no replicables en otros entornos	Resultados reproducidos en estudios similares	El índice metabólico es un marcador para predicción de mortalidad	Estudio retrospectivo sin controles robustos	Podría aplicarse en patologías vasculares relacionadas
Shaito y cols., 2022 (22)	Estudio clínico	Pacientes con enfermedades cardiovasculares	120 pacientes	Técnicas de espectrofotometría	Resultados replicados en otros estudios	Resultados inconsistentes en ciertas regiones	Moderada reproducibilidad en estudios paralelos	Estrés oxidativo causa disfunción endotelial	Resultados inconsistentes en subgrupos	Terapias antioxidantes podrían revertir daños endoteliales
Batty y cols., 2022 (21)	Revisión narrativa	Pacientes con aterosclerosis	No aplica	Revisión narrativa de marcadores ROS	Consistencia moderada en marcadores ROS	Resultados contradictorios en regiones específicas	Alta reproducibilidad en ciertos subgrupos	El estrés oxidativo es el principal mecanismo en progresión de aterosclerosis	Falta de replicación en diferentes regiones	Intervenciones antioxidantes son cruciales
Fort-Gallifa y cols., 2016 (15)	Cohorte retrospectiva	Pacientes con EAP	150 pacientes	Correlación clínica de estrés oxidativo	Alta consistencia en correlación clínica	Datos preliminares sin consenso clínico	Pendiente de validación en cohortes clínicas	Estrés oxidativo e inflamación correlacionan con gravedad de EAP	Correlación clínica aún no validada	Estos marcadores pueden usarse para monitoreo clínico

En este contexto, Fejes y cols. evidenciaron que el consumo de nitratos a través de jugo de remolacha redujo el estrés oxidativo y mejoró el equilibrio antioxidante en adultos mayores con hipertensión tras cuatro semanas de intervención (9).

En relación con la PAD, Kim y cols. destacaron la relación de la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo como mecanismos centrales en la progresión de la enfermedad y propusieron el uso de antioxidantes como una estrategia terapéutica potencial (10).

Asimismo, Ismaeel y cols. señalaron que la actividad de la NADPH oxidasa 2 y la disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) contribuyen a la rigidez arterial y a la disfunción endotelial (11). De manera similar, Signorelli y cols. reportaron que un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la alteración de los sistemas antioxidantes son factores claves en la progresión de la EAP (12). Finalmente, Dranka y cols. utilizaron tecnologías avanzadas para evaluar el impacto del estrés oxidativo y las disfunciones bioenergéticas mitocondriales. Proporcionaron información esencial para el desarrollo de intervenciones dirigidas en enfermedades cardiovasculares (13).

Tras esta revisión, se realizó un metaanálisis que incluyó siete estudios primarios para evaluar la eficacia de intervenciones enfocadas en la mejora del BHI en comparación con grupos control. Los grupos de intervención consistieron en participantes que recibieron terapias dirigidas a reducir el estrés oxidativo y a mejorar la función mitocondrial, mientras que los grupos control no recibieron estas intervenciones específicas. El tamaño del efecto combinado, calculado mediante un modelo de efectos aleatorios, fue de 2,94 (IC 95 %: 2,30-3,76; $p < 0,001$), lo que indica un efecto positivo y estadísticamente significativo a favor de las intervenciones. Estos resultados sugieren que los participantes del grupo de intervención tuvieron casi tres veces más probabilidad de éxito (definido por mejoras en los marcadores bioenergéticos y reducciones en los niveles de estrés oxidativo) en comparación con el grupo control (Fig. 2).

El análisis de heterogeneidad mostró valores de $I^2 = 9,8$ % y $\tau^2 = 0,011$, lo que indica una baja variabilidad entre los estudios incluidos. Además, el test de homogeneidad ($\chi^2 = 6,52$, $p = 0,37$) confirmó que las diferencias observadas entre los tamaños de efecto pueden atribuirse principalmente al azar.

No se identificó evidencia de sesgo de publicación según el análisis de regresión de Egger, con un coeficiente de -1,095 ($p = 0,394$). Complementariamente, el método *Trim-and-Fill* imputó dos estudios faltantes, ajustando el tamaño del efecto a 0,950 (IC 95 %: 0,690-1,210). Aunque el tamaño del efecto ajustado fue menor que el observado, permaneció estadísticamente significativo, lo que respalda la validez de los hallazgos. El *funnel plot* evidenció una distribución simétrica de los estudios alrededor del efecto global, lo que apoya la ausencia de sesgo de publicación (Fig. 3).

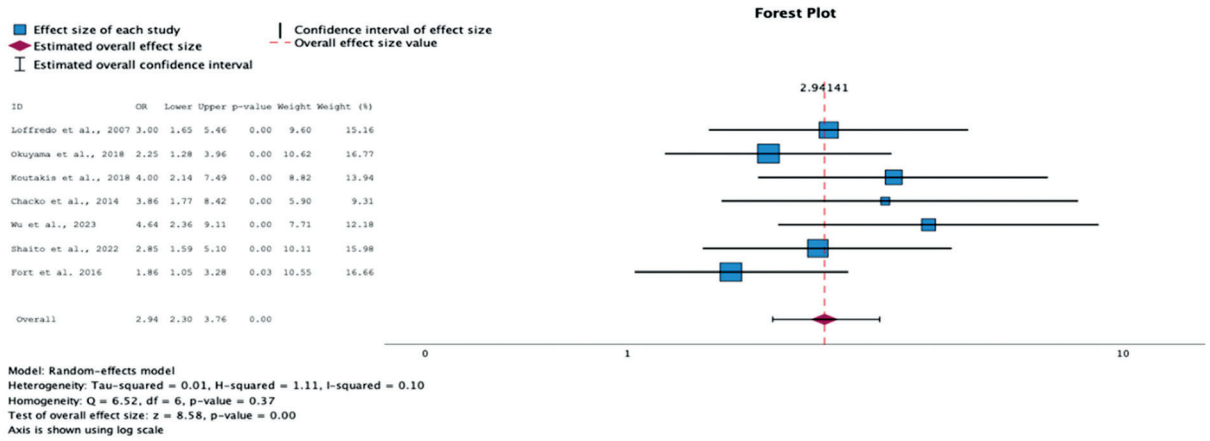
Por último, el gráfico de L'Abbé Plot confirmó la consistencia de los resultados. Mostró que la mayoría de los estudios se situaron por encima de la línea de no efecto (Fig. 4). Esto demuestra que los grupos de intervención tuvieron consistentemente mejores resultados en comparación con los grupos control. Estudios como el de Wu y cols. destacaron por su mayor efecto (OR = 4,64, IC 95 %: 2,36-9,11) (14), mientras que el estudio de Fort y cols. presentó resultados más conservadores (OR = 1,86, IC 95 %: 1,05-3,28) (15).

DISCUSIÓN

El presente trabajo confirma que los biomarcadores asociados al estrés oxidativo y a la disfunción mitocondrial tienen un rol fundamental en la fisiopatología de la EAP. Estos hallazgos destacan su relevancia clínica y su potencial utilidad en el diagnóstico precoz, la estratificación del riesgo y la implementación de estrategias terapéuticas específicas.

La revisión sistemática incluyó trabajos claves que exploran diversos aspectos del estrés oxidativo y la inflamación y que proporcionan un marco comprehensivo sobre su papel en la fisiopatología de la EAP. Fejes y cols. demostraron que el consumo de nitratos reduce el estrés oxidativo y mejora el equilibrio antioxidante en adultos mayores con hipertensión arterial. Este enfoque podría ser relevante para pacientes con EAP, dado que presentan niveles elevados de especies ROS y daño oxidativo (9).

Además, Kim y cols. (10) y Dranka y cols. (13) subrayaron que la disfunción mitocondrial en los músculos esqueléticos tiene una función importante en la miopatía isquémica asociada con la EAP. Kim y cols. destacaron cómo las alteraciones en las mitocondrias contribuyen a la limitación funcional, lo que incluye claudicación intermitente y pérdida de fibras musculares funcionales, lo que refuerza la necesidad de estrategias terapéuticas dirigidas tanto al estrés oxidativo como a la función mitocondrial (10). Dranka y cols., por su parte, profundizaron en los métodos avanzados para evaluar la función bioenergética en respuesta al estrés oxidativo, subrayando la importancia de herramientas como el Seahorse XF Analyzer para medir el consumo de oxígeno y la capacidad de reserva mitocondrial (13).



ID	OR	Lower	Upper	p-value	Weight	Weight (%)
Loffredo et al., 2007	3.00	1.65	5.46	0.00	9.60	15.16
Okuyama et al., 2018	2.25	1.28	3.96	0.00	10.62	16.77
Koutakis et al., 2018	4.00	2.14	7.49	0.00	8.82	13.94
Chacko et al., 2014	3.86	1.77	8.42	0.00	5.90	9.31
Wu et al., 2023	4.64	2.36	9.11	0.00	7.71	12.18
Shaito et al., 2022	2.85	1.59	5.10	0.00	10.11	15.98
Fort et al. 2016	1.86	1.05	3.28	0.03	10.55	16.66
Overall	2.94	2.30	3.76	0.00		

Estimaciones del tamaño del efecto

	Tamaño del efecto	Error estimado	Z	Sig. dos caras	IC 95 %		IC 95 %*		Tamaño del efecto experimental	IC 95 %		95 % Intervalo de predicción	
					Inferior	Superior	Inferior	Superior		Inferior	Superior	Inferior	Superior
Total	1,079	0,1257	8,585	0,000	0,833	1,325	0,659	1,498	2,941	2,299	3,763	1,934	4,475

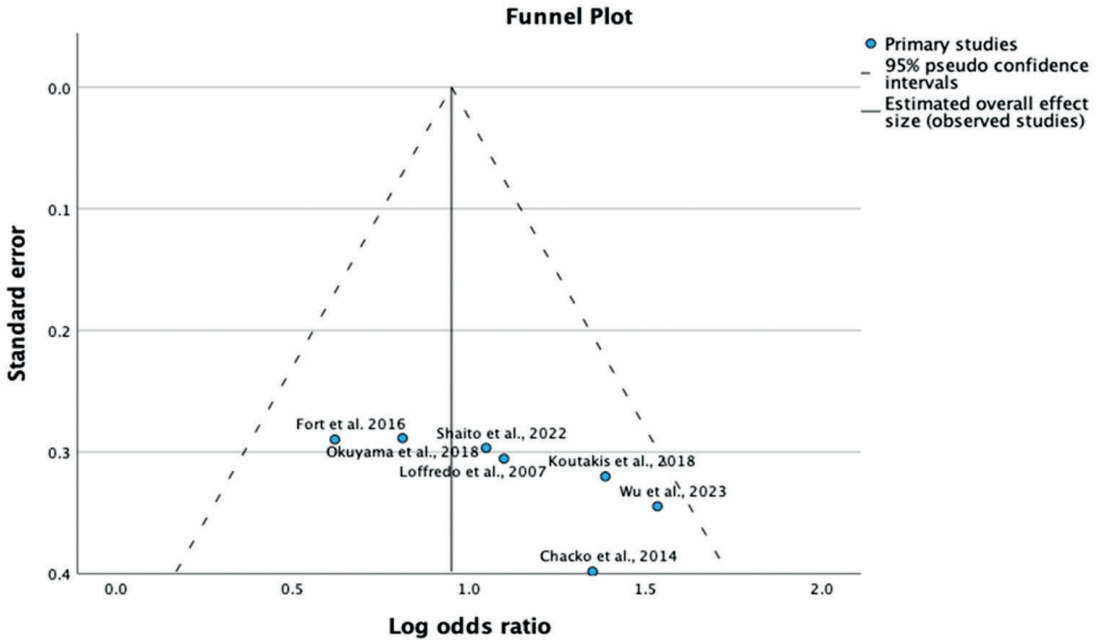
Basado en distribución en t.

Estimaciones del tamaño del efecto para estudios individuales

Autor y año	Tamaño del efecto	Error estimado	Z	Sig. dos caras	IC 95 %		Tamaño del efecto experimental	Exp. IC 95 %		Peso	Peso (%)
					Inferior	Superior		Inferior	Superior		
Loffredo y cols., 2007	1,099	0,3055	3,596	0,000	0,500	1,697	3,000	1,648	5,460	9,599	15,2
Okuyama y cols., 2018	0,811	0,2887	2,809	0,005	0,245	1,377	2,250	1,278	3,962	10,619	16,8
Koutakis y cols., 2018	1,386	0,3202	4,330	0,000	0,759	2,014	4,000	2,136	7,492	8,823	13,9
Chacko y cols., 2014	1,350	0,3984	3,388	0,001	0,569	2,131	3,857	1,767	8,422	5,897	9,3
Wu y cols., 2023	1,534	0,3447	4,450	0,000	0,858	2,210	4,636	2,359	9,112	7,712	12,2
Shaito y cols., 2022	1,048	0,2967	3,532	0,000	0,466	1,629	2,852	1,594	5,101	10,115	16,0
Fort y cols., 2016	0,619	0,2898	2,136	0,033	0,051	1,187	1,857	1,052	3,277	10,549	16,7

Figura 2. *Diagrama de bosque que muestra los tamaños de efecto individuales y el efecto combinado para los estudios incluidos en el metaanálisis. El modelo utilizado fue de efectos aleatorios y estimaciones del tamaño del efecto y sus intervalos de confianza para estudios individuales y el análisis total, incluyendo valores de significancia estadística, intervalos de predicción y pesos asignados en el metaanálisis.*

En el ámbito de los biomarcadores, Loffredo y cols. encontraron que los niveles elevados de 8-OHdG, un marcador de daño oxidativo al ADN, están asociados con una disminución significativa en la función endotelial, lo que respalda la hipótesis de que el daño oxidativo juega un papel central en la progresión de la EAP y que la administración de antioxidantes específicos, como la propionil-L-carnitina, mejoró la biodisponibilidad de óxido nítrico, lo que subraya el papel central del estrés oxidativo en la disfunción endotelial (16).



Test de homogeneidad			
	χ^2 (Q statistic)	df	Sig.
Total	6,521	6	0,367

Medidas de heterogeneidad		
Total	τ^2	0,011
	H^2	1,108
	I^2 (%)	9,8

Figura 3. *Gráfico* funnel plot *utilizado para evaluar el sesgo de publicación en los estudios incluidos en el metaanálisis y resultados del test de homogeneidad y medidas de heterogeneidad en el metaanálisis, incluyendo los estadísticos Q, τ^2, H^2 e I^2.*

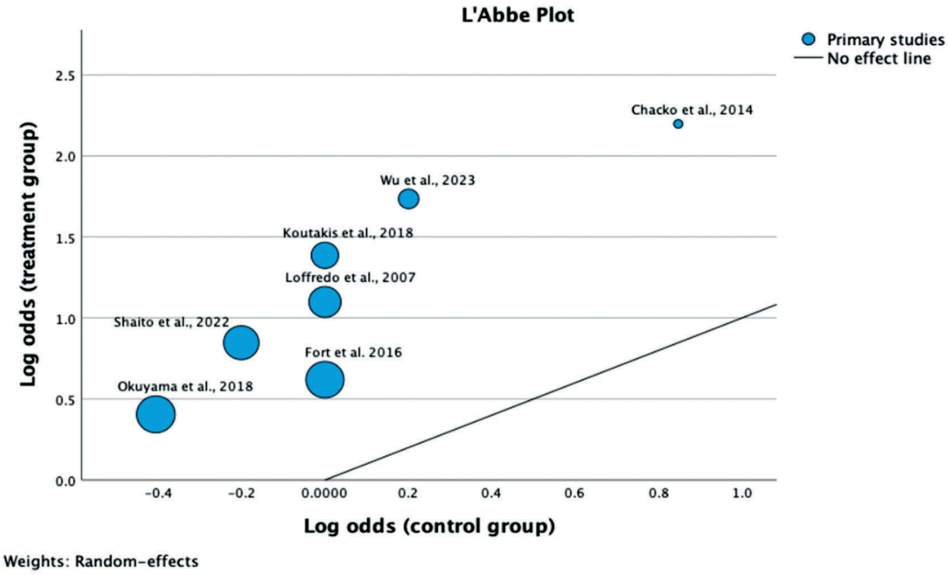


Figura 4. *Gráfico de L'Abbé que muestra el análisis de sensibilidad evaluando el impacto individual de los estudios en el tamaño del efecto combinado del metaanálisis.*

De manera similar, Signorelli y cols. analizaron la función de los isoprostanos y de otras moléculas derivadas de la oxidación lipídica como indicadores de la inflamación y del estrés oxidativo, sugiriendo su utilidad como herramientas diagnósticas y objetivos terapéuticos (12).

Ismaeel y cols. destacaron el vínculo entre el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la rigidez arterial en la EAP. En particular, señalaron el papel de las especies reactivas de oxígeno derivadas de NADPH oxidasa (Nox2) y la disminución de la biodisponibilidad de NO, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad y al deterioro funcional (11).

El metaanálisis incluyó siete estudios primarios con un total de 1978 participantes. Se observó una homogeneidad significativa entre ellos ($I^2 = 9,8$ %), lo que refuerza la validez y la consistencia de los resultados obtenidos. El análisis *Trim-and-Fill* no identificó la presencia de sesgo de publicación, lo que sugiere que los datos son robustos y confiables. El efecto combinado calculado mediante un modelo de efectos aleatorios fue de 2,94 (IC 95 %, 2,30-3,76; $p < 0,001$), lo que indica un efecto positivo y estadísticamente significativo a favor de las intervenciones dirigidas a reducir el estrés oxidativo y a mejorar la función mitocondrial. Estas intervenciones incluyeron estrategias terapéuticas como la administración de antioxidantes específicos (por ejemplo, propionil-L-carnitina) y enfoques dietéticos, como el consumo de nitratos, que demostraron mejorar marcadores funcionales, como la dilatación mediada por flujo y la biodisponibilidad de óxido nítrico.

Los hallazgos obtenidos destacan que los biomarcadores relacionados con el estrés oxidativo son herramientas diagnósticas prometedoras y que también pueden guiar estrategias terapéuticas innovadoras. En este sentido, Koutakis y cols. analizaron cómo el daño oxidativo contribuye directamente a la progresión de la miopatía metabólica en la EAP. Identificaron una correlación significativa entre el estrés oxidativo y la pérdida de fibras musculares funcionales, especialmente de tipo II. Este estudio enfatiza la necesidad de desarrollar tratamientos dirigidos a mitigar el daño oxidativo para preservar la función muscular y mejorar la calidad de vida de los pacientes (17).

Okuyama y cols. exploraron la relación entre la fragilidad y la EAP en pacientes con hemodiálisis. Observaron que los pacientes con EAP presentan niveles exacerbados de estrés oxidativo y una mayor prevalencia de fragilidad en comparación con aquellos sin la enfermedad. Estos hallazgos sugieren una interacción compleja entre el daño vascular, la inflamación crónica y el estrés oxidativo en esta población vulnerable (18).

El trabajo de Chacko y cols. (19) posiciona al Índice de Salud Bioenergética (BHI) como una herramienta clave para evaluar la función mitocondrial y el estrés oxidativo. Resalta su potencial como biomarcador integral en la detección y la monitorización de la EAP. Este enfoque ofrece una nueva perspectiva en el manejo clínico de la enfermedad al destacar la importancia de la bioenergética celular en la progresión y en el tratamiento de la EAP. El trabajo de Conners y cols. introduce el índice de vulnerabilidad metabólica (MVX), un marcador compuesto que combina medidas de inflamación y de malnutrición metabólica. Este índice demostró ser un fuerte predictor de mortalidad en insuficiencia cardíaca, incluso después de ajustar por factores clínicos establecidos. Su enfoque innovador podría ser relevante para el manejo de la EAP al proporcionar un modelo para la integración de biomarcadores múltiples en la estratificación del riesgo y del diseño de estrategias terapéuticas personalizadas (20).

Finalmente, Wu y cols. analizaron el potencial de las nanopartículas como estrategias terapéuticas dirigidas a eliminar ROS. Su investigación mostró cómo estas tecnologías pueden mejorar significativamente la función vascular al reducir el estrés oxidativo, lo que abre nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades como la EAP mediante enfoques basados en la nanomedicina (14). Estos hallazgos están en línea con el trabajo de Batty y cols., quienes destacan que el estrés oxidativo desempeña un papel crucial en la disfunción endotelial y la inflamación, procesos claves en la progresión de enfermedades vasculares como la EAP (21) Esto refuerza la relevancia de estrategias terapéuticas dirigidas al estrés oxidativo para mejorar los desenlaces clínicos en esta población. A pesar de los resultados alentadores, este trabajo presenta limitaciones. La falta de estandarización en la medición de biomarcadores claves como el BHI, los isoprostanos F2 y las ROS dificulta la comparabilidad entre estudios. Además, algunos estudios incluidos

presentan muestras restringidas a poblaciones específicas, como el trabajo de Okuyama y cols., que evaluó pacientes en hemodiálisis, lo que limita la generalización de los hallazgos.

Futuras investigaciones deberían centrarse en la validación prospectiva de biomarcadores en cohortes más amplias y diversas, así como en la estandarización de los métodos de medición. Además, líneas de investigación prometedoras incluyen el uso de nanopartículas dirigidas y antioxidantes específicos para mitigar el estrés oxidativo, como sugieren Wu y cols. (14) y Shaito y cols. (22), quienes mostraron mejoras significativas en la función vascular en modelos animales y ensayos clínicos iniciales. Por último, es fundamental explorar el impacto de comorbilidades como la diabetes *mellitus* y la insuficiencia renal crónica en los mecanismos del estrés oxidativo y la EAP, avanzando hacia enfoques más personalizados.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática y metaanálisis confirma que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial son elementos centrales en la fisiopatología de la enfermedad arterial periférica y subraya su relevancia tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de esta enfermedad. Los hallazgos destacan la utilidad de biomarcadores específicos como herramientas diagnósticas prometedoras y señalan la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas innovadoras dirigidas a mitigar el daño oxidativo y mejorar la función mitocondrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puras-Mallagray E, Gutiérrez-Baz M, Cáncer-Pérez S, Alfayate-García JM, De Benito-Fernández L, Perera-Sabio M, et al. Estudio de prevalencia de la enfermedad arterial periférica y diabetes en España. Angiologia 2008;60(5):317-26.
2. Vaquero Morillo F, Ballesteros Pomar M, Fernández Morán MC. La miopatía isquémica en la enfermedad arterial periférica. Angiologia 2009;62(1):20-5.
3. Shemiakova T, Ivanova E, Grechko AV, Gerasimova EV, Sobenin IA, Orekhov AN. Mitochondrial Dysfunction and DNA Damage in the Context of Pathogenesis of Atherosclerosis. Biomedicines 2020;8(6):166.
4. Qu K, Yan F, Qin X, Zhang K, He W, Dong M, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis. Front Physiol 2022;13:1084604.
5. Camacho-Encina M, Booth LK, Redgrave RE, Folaranmi O, Spyridopoulos I, Richardson GD. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease. Cells 2024;13(4):353. DOI: 10.3390/cells13040353
6. Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, Wood SC, Zhang M, Beard DA, et al. Age-Associated Mitochondrial Dysfunction Accelerates Atherogenesis. Circ Res 2020;126(3):298-314. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315644
7. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
8. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. 2000). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. Disponible en: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
9. Fejes R, Pilat N, Lutnik M, Weisshaar S, Weijler AM, Krüger K, et al. Effects of increased nitrate intake from beetroot juice on blood markers of oxidative stress and inflammation in older adults with hypertension. Free Radic Biol Med 2024;222:519-30. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.004
10. Kim K, Anderson EM, Scali ST, Ryan TE. Skeletal Muscle Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Peripheral Arterial Disease: A Unifying Mechanism and Therapeutic Target. Antioxidants (Basel) 2020;9(12):1304. DOI: 10.3390/antiox9121304
11. Ismaeel A, Brumberg RS, Kirk JS, Papoutsi E, Farmer PJ, Bohannon WT, et al. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease. Antioxidants (Basel) 2018;7(10):145. DOI: 10.3390/antiox7100145
12. Signorelli SS, Scuto S, Marino E, Xourafa A, Gaudio A. Oxidative Stress in Peripheral Arterial Disease (PAD) Mechanism and Biomarkers. Antioxidants (Basel) 2019;8(9):367. DOI: 10.3390/antiox8090367
13. Dranka BP, Benavides GA, Diers AR, Giordano S, Zelickson BR, Reily C, et al. Assessing bioenergetic function in response to oxidative stress by metabolic profiling. Free Radic Biol Med 2011;51(9):1621-35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.08.005
14. Wu C, Mao J, Wang X, Yang R, Wang C, Li C, et al. Advances in treatment strategies based on scavenging reactive oxygen species of nanoparticles for atherosclerosis. J Nanobiotechnology 2023;21(1):271. DOI: 10.1186/s12951-023-02058-z
15. Fort-Gallifa I, García-Heredia A, Hernández-Aguilera A, Simó JM, Sepúlveda J, Martín-Paredero V, et al. Biochemical indices of oxidative stress and inflammation in the evaluation of peripheral artery disease. Free Radic Biol Med 2016;97:568-76. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.011

16. Loffredo L, Marcoccia A, Pignatelli P, Andreozzi P, Borgia MC, Cangemi R, et al. Oxidative-stress-mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. Eur Heart J 2007;28(5):608-12. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl533
17. Koutakis P, Ismaeel A, Farmer P, Purcell S, Smith RS, Eidson JL, et al. Oxidative stress and antioxidant treatment in patients with peripheral artery disease. Physiol Rep 2018;6(7):e13650. DOI: 10.14814/phy2.13650
18. Okuyama M, Takeuchi H, Uchida HA, Kakio Y, Okuyama Y, Umebayashi R, et al. Peripheral artery disease is associated with frailty in chronic hemodialysis patients. Vascular 2018;26(4):425-31. DOI: 10.1177/1708538118756690
19. Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, Benavides GA, Mitchell T, Dranka BP, et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Clin Sci (Lond) 2014;127(6):367-73. DOI: 10.1042/CS20140101
20. Conners KM, Shearer JJ, Joo J, Park H, Manemann SM, Remaley AT, et al. The Metabolic Vulnerability Index: A Novel Marker for Mortality Prediction in Heart Failure. JACC Heart Fail 2024;12(2):290-300. DOI: 10.1016/j.jchf.2023.06.013. Erratum in: JACC Heart Fail 2024;12(6):1136-40. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.04.004
21. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. Cells 2022;11(23):3843. DOI: 10.3390/cells11233843
22. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi AE, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. Front Biosci (Landmark Ed) 2022;27(3):105. DOI: 10.31083/j.fbl2703105
23. Ducastel M, Chenevier-Gobeaux C, Ballaa Y, Meritet JF, Brack M, Chapuis N, et al. Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers for the Prediction of Severity and ICU Admission in Unselected Patients Hospitalized with COVID-19. Int J Mol Sci 2021;22(14):7462. DOI: 10.3390/ijms22147462