

# 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.<sup>a</sup> Lourdes del Río-Solá<sup>1</sup>, Sergio Asensio-Rodríguez<sup>1</sup>, Míriam Peral-Rodrigo<sup>2</sup>, Carmen García Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. <sup>2</sup>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.<sup>a</sup> 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](mailto:lrio@saludcastillayleon.es)

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 sintetizen la evidencia existente y evalúen de forma sistemática la utilidad de estos biomarcadores en la práctica clínica. Una mejor comprensión de estos indi-

cadores 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 cumplieran 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.

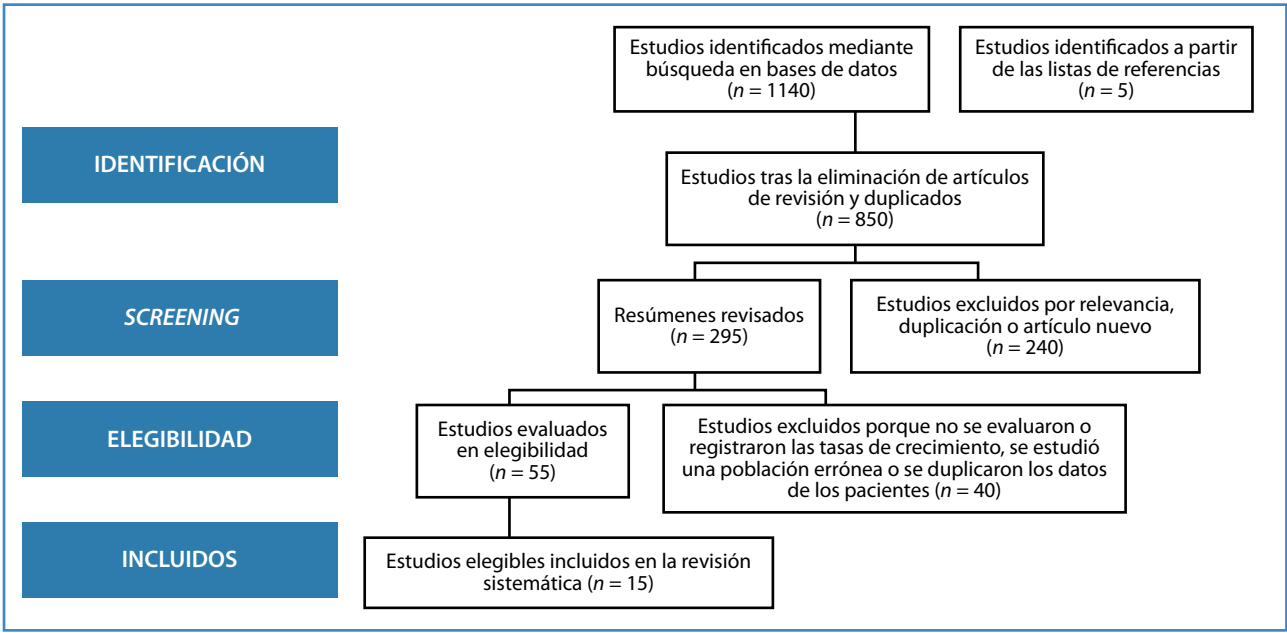


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de estudios siguiendo las directrices PRISMA.

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                    |
| Connors 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 rela-

cionados 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           | Reproducibile 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 bio-disponibilidad 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 comprensivo 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).

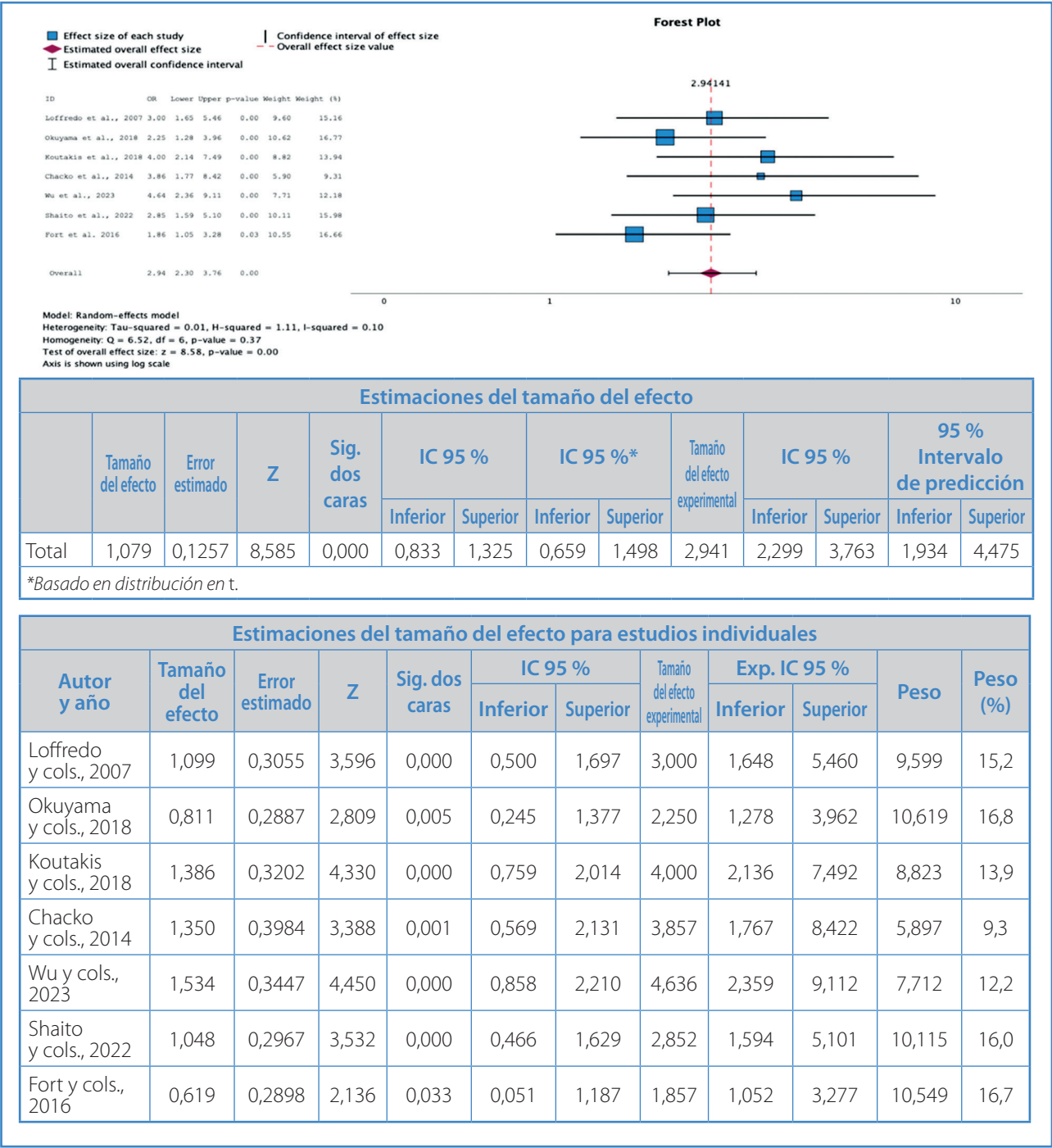


Figura 2. Diagrama de bosque que muestra los tamaños de efecto individuales y el efecto combinado para los estudios incluidos en el metaanálisis. El modelo utilizado fue de efectos aleatorios y estimaciones del tamaño del efecto y sus intervalos de confianza para estudios individuales y el análisis total, 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).

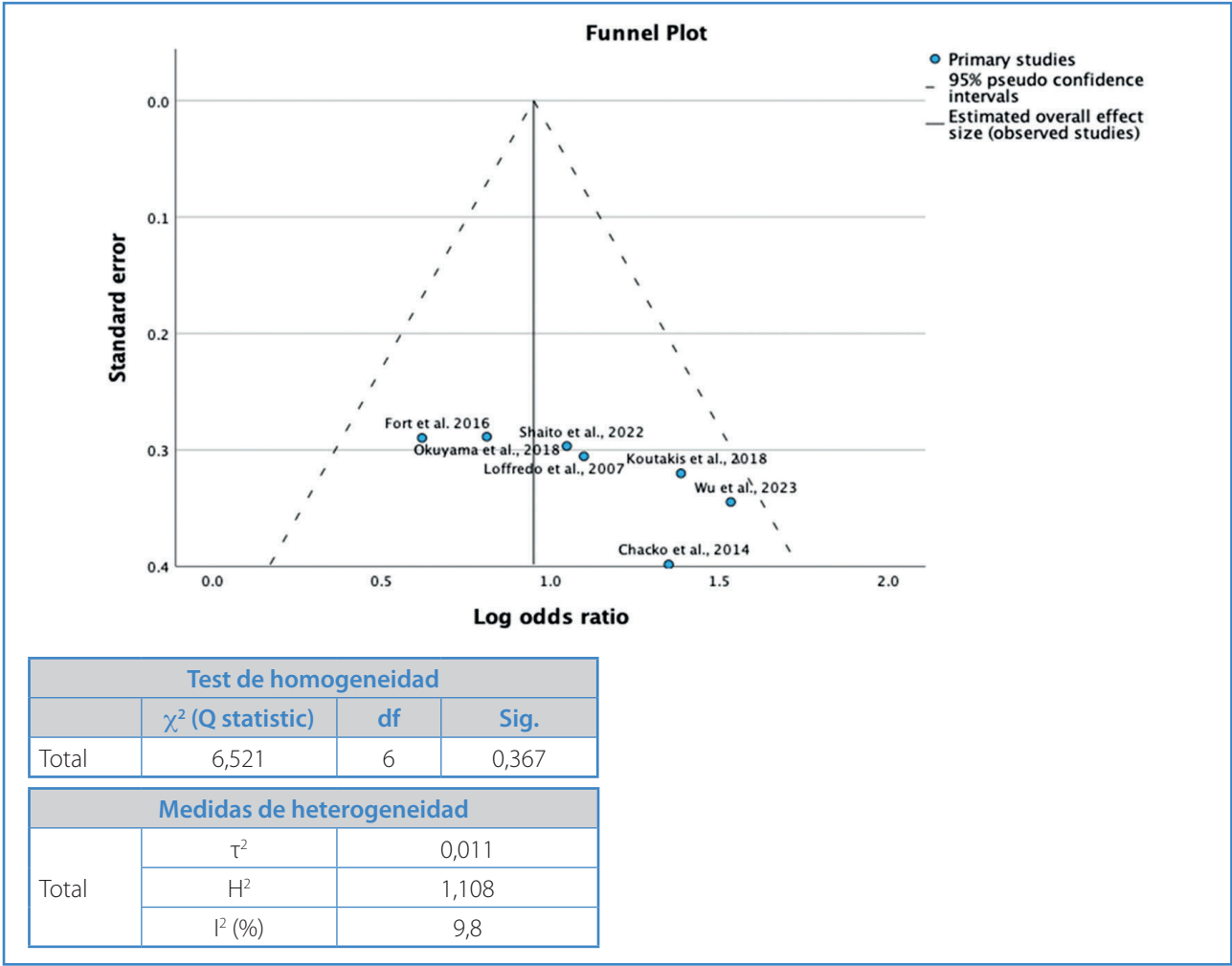


Figura 3. Gráfico funnel plot utilizado para evaluar el sesgo de publicación en los estudios incluidos en el metaanálisis y resultados del test de homogeneidad y medidas de heterogeneidad en el metaanálisis, incluyendo los estadísticos Q,  $\tau^2$ ,  $I^2$  e  $P$ .

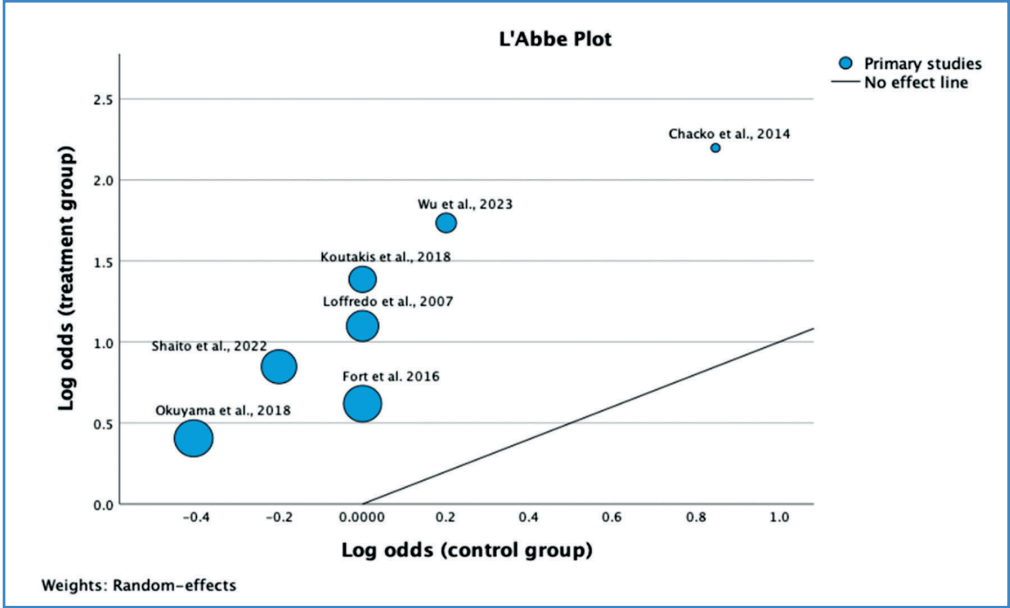


Figura 4. Gráfico de L'Abbe que muestra el análisis de sensibilidad evaluando el impacto individual de los estudios en el tamaño del efecto combinado del metaanálisis.

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 Connors 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. *Angiología* 2008;60(5):317-26.
2. Vaquero Morillo F, Ballesteros Pomar M, Fernández Morán MC. La miopatía isquémica en la enfermedad arterial periférica. *Angiología* 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. *Biomedicine* 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](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, Papoutsis 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, Umabayashi 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