

Grado en Medicina
Trabajo Fin de Grado
Curso académico 2022/2023

**INFLUENCIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL DESARROLLO DEL ICTUS:
BIOMARCADORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA
ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA: ISO-ICTUS**



Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
Servicio de Cirugía y Angiología Vascolar
Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)

Alumna: Ana Alonso Fuertes
Tutora: Dra. María Lourdes del Río Solá

ÍNDICE

	Página
1. RESUMEN.....	4
2. PALABRAS CLAVE.....	5
3. INTRODUCCIÓN	5
4. OBJETIVOS	8
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
A) TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	8
B) POBLACIÓN DE ESTUDIO	8
o Criterios de inclusión	8
o Criterios de exclusión:	9
C) VARIABLES DE ESTUDIO	9
o Variables clínicas y demográficas.....	9
o Variables analíticas en la placa de ateroma.....	9
o Variables de la estenosis carotídea	10
D) PROCEDIMIENTO	10
o Obtención de muestras	10
o Estudio de la capacidad antioxidante	11
o Estudio de las defensas antioxidantes	11
o Estudio del daño oxidativo.....	12
o Estudio de indicador de posibles problemas en el metabolismo energético	12
E) ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	13
F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN	15
7. LIMITACIONES Y CONCLUSIONES.....	19
LIMITACIONES.....	19
CONCLUSIONES	19
8. AGRADECIMIENTOS	20
9. BIBLIOGRAFÍA	21
10. ANEXO.....	23
<i>Figura 1. Metodología en la cuantificación de la estenosis carotídea según el estudio NASCET.</i>	23
<i>Figura 2. Determinación del grado de estenosis en ecodoppler mediante medición de velocidades.</i>	23

Figura 3. Características de la placa de ateroma carotídea con respecto a la sintomatología neurológica de los pacientes.....	25
Tabla 2. Prueba de normalidad de las principales variables cuantitativas.....	25
Tabla 3. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.....	26
Tabla 4. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.....	26
Tabla 5. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.....	27
Tabla 6. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.....	27
Tabla 7. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.....	28
Tabla 8. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.....	28
Tabla 9. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.....	29
Tabla 10. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.....	29
11. PÓSTER.....	30

1. RESUMEN

El proceso de oxidación es una reacción química esencial para la vida ya que contribuye a la obtención de energía por parte de las células. Durante el mismo, unas moléculas pierden electrones (oxidación); mientras otras los captan (reducción), llevando al equilibrio redox. Pero cuando los procesos de oxidación tienen lugar en exceso se llega a la situación conocida como estrés oxidativo (EO), en la cual hay una sobreproducción de radicales libres (RL) que ocasionarán daño y muerte celular.

Objetivos: El EO ha demostrado una clara influencia en el desarrollo de las placas de ateroma por los daños provocados en el endotelio vascular. El objetivo de este trabajo es realizar un estudio de los principales marcadores del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida; y relacionar estos marcadores con la presencia de calcificación en la misma y con la existencia de clínica neurológica en los pacientes.

Material y métodos: Se estudiaron las placas de ateroma de 32 pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea (asintomáticos y sintomáticos neurológicos) en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del HCUV de enero a diciembre de 2020. Se recogieron variables clínico-demográficas y la existencia de sintomatología neurológica. Las características anatómicas y hemodinámicas de las placas se estudiaron mediante ecodoppler y/o angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) en el preoperatorio. Se analizaron las placas de ateroma como estimadores del grado de peroxidación lipídica, que son reflejo del estado redox.

Se valoró la normalidad de las principales variables cuantitativas empleando el test de Shapiro-Wilk. Se utilizó el test exacto de Fisher para estudiar la relación entre las variables categóricas (calcificación y sintomatología neurológica); y la T-Student, para determinar la relación entre el potencial redox con la calcificación de la placa de ateroma y con la sintomatología. Se utilizó el programa estadístico SPSS 27.0, aceptando como significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados: Las placas de ateroma calcificadas mostraron **mayor capacidad antioxidante** con respecto a no calcificadas, alcanzándose significación estadística en el parámetro ABTS (2,2-azino-bis (ácido 3-ethylbenzthiozoline-6-sulfónico) (2635,08 vs 2803,28 μM ; $p = 0,007$). También mostraron **mayor defensa antioxidante**, siendo la diferencia significativa para la actividad SOD (1,11 vs 1,49 U/ml; $p = 0,049$). Con respecto

al **metabolismo energético** se objetivaron mayores niveles de lactato en las placas no calcificadas con significación estadística (11,45 vs 8,57 mg/dl; $p=0,001$). Por otro lado; los niveles de ácido úrico (1,48 vs 2,33 mg/dl) y la actividad catalasa (146,79 vs 176,81 U/ml), fueron significativamente más elevados en pacientes con **sintomatología neurológica** ($p=0,001$ y $0,025$, respectivamente). Mientras que la actividad SOD (1,77 vs 1,10 U/ml; $p=0,009$) y el daño al DNA (4394,01 vs 2476,91 pg/ml; $p=0,002$) fueron más elevados en aquellos sin sintomatología neurológica.

Conclusiones: Las placas de ateroma calcificadas de la arteria carótida presentaron mayor capacidad antioxidante, mayor defensa antioxidante y menor nivel de lactato cuando se compararon con las placas de ateroma no calcificadas. La relación de los marcadores oxidativos y el estado metabólico con la sintomatología mostró resultados que no llegan a ser concluyentes. Este trabajo abre la puerta a la realización de futuros estudios para tratar de precisar el impacto del estrés oxidativo en la patología aterosclerótica de la carótida extracraneal.

2. PALABRAS CLAVE

Endarterectomía carotídea, estrés oxidativo, ictus.

3. INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV), trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, constituye la causa más importante de mortalidad a nivel mundial, causando cada año alrededor de 18 millones de muertes. En concreto, en España constituye la segunda causa de mortalidad en hombres (por detrás del cáncer), y la primera en mujeres [1].

A su vez, es la tercera causa de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en España [2]. Todo ello conlleva un gran impacto sanitario, social y demográfico.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), un 26,4% del total de las defunciones en 2020 está representado por las enfermedades cardiovasculares (aproximadamente 1 de cada 4 personas); sobresaliendo dos etiologías: la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular [3]. En varones, lidera la enfermedad isquémica del corazón; mientras que; en las mujeres, la enfermedad cerebrovascular.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de las ECV pueden ser: no modificables (como edad, sexo, raza, antecedentes familiares...), modificables (como tabaco, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo...), o determinantes (como factores dietéticos, actividad física, nivel socioeconómico, localización geográfica...). Sin embargo, a pesar de ser bien conocidos, aproximadamente en la mitad de los casos existe un mal control de los mismos.

La detección precoz de los factores de riesgo para la ECV permitiría seleccionar los pacientes asintomáticos y así poder evitar o enlentecer la progresión de su causa principal: la aterosclerosis.

La aterosclerosis [4] es una enfermedad sistémica crónica que conlleva la formación de placas de ateroma en la íntima de arterias de mediano y gran calibre [5], manifestándose por sus complicaciones, según el territorio afecto: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

El factor más importante para el desarrollo de la aterosclerosis es la dislipemia, en concreto el aumento de colesterol-LDL y triglicéridos, y la disminución de colesterol-HDL. El EO se considera vinculado al desarrollo de las placas de ateroma, ya que cuando las moléculas de c-LDL son sometidas a la acción oxidante de los radicales libres (RL), proceso conocido como peroxidación lipídica, se transforman en LDL oxidadas, que lesionarán el endotelio e iniciarán la formación de la placa aterosclerótica [6]. Tras la lesión endotelial, comienza entonces un proceso de reparación con la llegada de diferentes tipos de células y sustancias proinflamatorias y protrombóticas. Los monocitos son los primeros en aparecer por migración quimiotáctica (proteína MCP-1). Los macrófagos, atraídos por citoquinas como la IL-8, al internalizar las lipoproteínas aterogénicas (células espumosas), mueren por necrosis. En el proceso liberan lípidos proinflamatorios y generan la formación de placas con un núcleo lipídico (placas blandas). Otra consecuencia del metabolismo es la producción de RL o ROS (*reactive oxygen species*), para obtener energía; sin embargo, concomitantemente conllevan necrosis y liberación de compuestos citotóxicos. A su vez; se lleva a cabo una activación del sistema inmune, dónde los linfocitos T reconocen el LDL oxidado (mediante la expresión de CD40 y su ligando CD154) y favorecen la perpetuación de la respuesta inflamatoria por esferocitosis ineficiente [7].

Con la progresión de la enfermedad, se produce una proliferación fibrosa de la íntima, que origina una disminución del calibre de la arteria y con ello una reducción de flujo

sanguíneo e isquemia. Además, dicha reducción puede producirse también como consecuencia de la rotura de una placa con la subsiguiente embolización distal. Cuando esta isquemia ocurre a nivel de la circulación cerebral puede producir un ictus.

De todos los ictus que acontecen, el 20 % son de origen hemorrágico; mientras el 80 % restante son de etiología isquémica, con origen en las arterias carótidas extra o intracraneales. Las placas de ateroma se pueden desarrollar en cualquier localización, concretamente el 50 % tienen origen en la patología arteriosclerótica de la bifurcación de la carótida extracraneal.

El ictus es la causa más frecuente de discapacidad adquirida en los adultos y la segunda causa de demencia después del Alzheimer. En los últimos 20 años ha aumentado un 25% el número de casos de ictus en personas entre 20 y 64 años [8], suponiendo una gran carga social, tanto a nivel económico, como sanitario y familiar. Sin embargo, lo más relevante y esperanzador es que aproximadamente 3 de cada 4 ictus podrían evitarse, de ahí la necesidad de actuar sobre los factores de riesgo; así por ejemplo, el adecuado manejo de la hipertensión arterial ha demostrado reducir significativamente el riesgo de ictus.

La evolución natural de los pacientes que presentan clínica neurológica (sintomáticos) es diferente de aquellos que no la padecen (asintomáticos), aunque presenten el mismo grado de estenosis. El riesgo de recurrencia clínica es superior al 13% en los primeros, y tan solo del 1-2% en los segundos [9]. Placas moderadamente estenóticas pueden evolucionar rápidamente y causar alteraciones cerebrovasculares graves, mientras que estenosis importantes pueden permanecer asintomáticas. Esto indica la existencia de dos tipos de enfermedad carotídea: una forma estable (con poca probabilidad de producir embolización sintomática u oclusión); y otra inestable (no necesariamente más estenótica) con alto riesgo de producir síntomas [10] .

Por tanto, dado que conocer la morfología de las placas no es criterio suficiente para determinar su riesgo de rotura, y ante la falta de marcadores analíticos que nos indiquen qué pacientes presentan enfermedad inestable; resultaría útil estudiar marcadores de inflamación (como marcadores pronósticos de la inestabilidad de la placa) y biomarcadores del estrés oxidativo (por su gran influencia en el desarrollo de la aterosclerosis y en el envejecimiento) para proporcionar una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la producción de las placas, su progresión, y consecuencias.

4. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en:

- Realizar un estudio de los principales marcadores del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida.
- Analizar la relación de estos marcadores con la presencia de calcificación en la misma y con la existencia de clínica neurológica en los pacientes.

Esto permitiría disponer de unos parámetros biológicos que identifiquen pacientes en riesgo de desarrollar un ictus, lo cual puede suponer una herramienta pronóstica altamente interesante, posibilitando instaurar tratamiento para evitarlo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

- Se trata de un **estudio** observacional, de casos y controles; coordinado con un protocolo único realizado en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y en el Servicio Científico Técnico de Cultivos Celulares del HCUV e Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León.
- El estudio presenta un **diseño** prospectivo, observacional y comparativo de dos brazos: un grupo con estenosis asintomática y otro grupo con estenosis sintomática.

B) POBLACIÓN DE ESTUDIO

○ **Criterios de inclusión:**

Pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea asintomáticos y sintomáticos en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) de enero a diciembre de 2020.

El diagnóstico de estenosis carotídea se realizó mediante ecodoppler de troncos supraaórticos y/o angio-TC determinando el grado de estenosis según los criterios NASCET (Figura 1).

En el estudio se distinguen dos grupos: un primer grupo formado por aquellos pacientes con estenosis carotídea asintomática y un segundo grupo formado por aquellos pacientes con estenosis carotídea sintomática.

○ **Criterios de exclusión:**

Pacientes con enfermedades crónicas (hepática, renal, inmunológica, osteomuscular), mujeres en estado de gestación, uso y abuso de drogas o alcohol, así como la participación en un ensayo clínico o tratamiento con algún fármaco en fase experimental. Además, serán excluidos aquellos individuos con consumo de algún suplemento o vitamina antioxidante.

C) VARIABLES DE ESTUDIO

○ **Variables clínicas y demográficas:**

Fueron recogidos la edad, el sexo, factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus, hábito tabáquico activo o pasado, dislipemia, obesidad e hipertensión arterial) y la asociación de sintomatología neurológica (AIT o ictus) o lesiones cerebrales signomáticas en la angio-TC.

○ **Variables analíticas en la placa de ateroma:**

- Capacidad antioxidante: Se seleccionaron los métodos colorimétricos **ABTS** (2,2-azino-bis (ácido 3-ethylbenzthiozoline-6-sulfónico) (Eq Trolox) (μM) y **FRAP** (Ferric Reducing Antioxidant Power) (Eq Trolox) (μM) como determinantes de la capacidad antioxidante total por su rápida cinética de determinación; y el **ácido úrico (mg/dl)** por ser aquel que representa la mayor proporción de capacidad antioxidante total de las muestras biológicas.
- Defensas antioxidantes: Como representación del sistema antioxidante enzimático, el cual se considera la primera y más relevante línea de defensa contra los radicales libres, se determinaron los niveles de **actividad catalasa** (U/ml) y de **actividad SOD** (superóxido dismutasa) (U/ml).
- Daño oxidativo: Se realizaron determinaciones del **daño al ADN [8-oxodesoxiguanosina]** (pg/ml) y de la **peroxidación**

lipídica [MDA] [HNE] (μM) como representantes del daño oxidativo.

- Indicador de posibles problemas en el metabolismo energético: **lactato** (mg/dl). El ácido láctico es considerado el sustrato energético principal de diferentes células. Se produce a partir del ácido pirúvico a través de la lactato deshidrogenasa (LDH) mitocondrial y se encuentra en condiciones fisiológicas (pH 7,35-7,40) en forma de lactato (forma disociada).

○ **Variables de la estenosis carotídea (en el preoperatorio):**

Se realizó un estudio ecográfico y/o angioTC para tratar de determinar las características anatómicas y hemodinámicas de la placa de ateroma en el preoperatorio.

- **Estudio morfológico de la placa carotídea con ecodoppler y/o angioTC:** Se caracterizaron morfológicamente las placas de ateroma según la presencia o ausencia de calcificación.
- **Estudio hemodinámico de la placa carotídea con ecodoppler.** Se determinó la velocidad máxima sistólica en el punto de mayor estenosis, junto con los cambios hemodinámicos en regiones proximales (arteria carótida común) y distales (arteria carótida interna postestenótica) calculando el ratio, lo cual permitió cuantificar el grado de estenosis carotídea (Figura 2). Los criterios utilizados para determinar el grado de estenosis se exponen en la Tabla 1.

D) PROCEDIMIENTO

○ **Obtención de muestras:**

Las muestras en la placa de ateroma se obtuvieron tras la realización de la endarterectomía de la bifurcación carotídea. Durante la cirugía se extrae la placa de ateroma junto a la capa íntima y la mitad interna de la capa media. Posteriormente, se conservó en nitrógeno líquido a $-195,8^{\circ}\text{C}$ hasta el momento de su análisis.

○ **Estudio de la capacidad antioxidante:**

Con el fin de aumentar tanto la sensibilidad como la especificidad de los resultados, se analizó la capacidad antioxidante mediante tres enfoques diferentes:

- FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) (μM):
En presencia de antioxidantes, la forma férrica (Fe^{+3} - TPTZ; hierro-tripiridyl-triazina) se reduce a la forma ferrosa (Fe^{+2} - TPTZ), la cual produce un cambio de coloración en la muestra. Se determinó su absorbancia a una longitud de onda concreta, para posteriormente compararla con la curva estándar de concentraciones conocidas Trolox (análogo de la vitamina E).
- ABTS (2,2-azino-bis (ácido 3-ethylbenzthiozoline-6-sulfónico) (μM):
Al producirse la reducción del radical catiónico (ABTS^+) a ABTS por efecto de los antioxidantes, se observa un cambio de coloración en la muestra. Se midió su absorbancia y los resultados se expresaron en relación con la curva patrón Trolox.
- Ácido úrico (mg/dl):
Se realizó la determinación del ácido úrico mediante el método de Trivedi y Kabasakalian, cuando este es oxidado a alantoína por la uricasa, conlleva la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

○ **Estudio de las defensas antioxidantes:**

- Actividad catalasa (U/ml):
Se determinó la actividad enzimática de la catalasa titulando con permanganato de potasio y se determinó así su capacidad para neutralizar el peróxido de hidrógeno.
- Actividad superóxido dismutasa (SOD) (U/ml):
Se determinó la actividad SOD en base a la cuantificación de la reducción de WST-1 (sal de tetrazolio), que produce un colorante formazán soluble en agua.

- **Estudio del daño oxidativo:**
 - Daño al ADN [8-oxodesoxiguanosina] (pg/ml):

Se analizó el daño oxidativo producido a las biomoléculas de las muestras de los pacientes, mediante el estudio del daño oxidativo producido a los lípidos por ser los más relevantes en la formación de las placas de ateroma y por la influencia de los procesos de lipooxidación, y de la oxidación de la biomolécula más importante para la vida, el DNA; mediante la formación de su marcador 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG).
 - Peroxidación lipídica [MDA] [HNE] (µM):

La acción de los radicales libres sobre los lípidos (fosfolípidos de membrana, lípidos circulantes como cLDL...) pueden generar cambios en su composición y funcionalidad.

Se cuantificó la concentración tras homogeneizar la muestra añadiendo tampón Tris 20mM y se centrifugó. Se preparó una solución de la muestra junto con el indol, se centrifugó y alicuató para finalmente medir su absorbancia.

- **Estudio de indicador de posibles problemas en el metabolismo energético:**
 - Lactato (mg/dl):

Para el estudio de desajustes del metabolismo energético se analizó el marcador mayormente utilizado en la práctica clínica: el lactato. El lactato es oxidado por la lactato oxidasa a piruvato y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el cual en presencia de peroxidasa, 4-aminofenazona y 4-clorofenol forma un compuesto rojo de quinona que se cuantificó por espectrofotometría (cuya intensidad es proporcional a la concentración de lactato presente en la muestra).

E) ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio clínico fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En cuanto a la anonimización de las muestras, se realizó un uso confidencial de los datos personales y clínicos respetando los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas, y lo establecido por la legislación aplicable (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y Sanitaria y Ley 14/1986, General de Sanidad).

F) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales se expresaron en porcentaje mientras que las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y su desviación estándar.

Se comprobó los supuestos de normalidad para las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se utilizó el test exacto de Fisher para estudiar la relación entre las variables categóricas (calcificación y sintomatología neurológica); y la T-Student, para determinar la relación entre el potencial redox con la calcificación de la placa de ateroma y con la sintomatología.

Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS 27.0 (www.spss.com), aceptando como significativo un valor $p < 0.05$.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

○ **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES DE RIESGO**

- Sexo: 27 varones (84,4%) y 5 mujeres (15,6%)
- Edad media: 74,75 \pm 10,7 años
- Tabaco (ex o activo): 25 (78,1%)
- Diabetes Mellitus: 15 (46,9%)
- Dislipemia: 29 (90,6%)
- Obesidad y sobrepeso: 16 (50,0%)

- Hipertensión arterial: 30 (93,8%)
- Síntomas neurológicos: 23 (71,9%)
- Calcificación en la placa: 17 (53,1%)
- Grado de estenosis carotídea:
 - ≤50%: 0 (0%)
 - 51-70%: 17 (56,7%)
 - 71-99%: 12 (37,5%)
 - 100%: 1 (3,1%)

Se realizaron las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas FRAP, ABTS, ácido úrico, actividad catalasa, actividad SOD, daño DNA, peroxidación lipídica y lactato. Todas ellas presentaban una distribución normal de Gauss ($p > 0.05$) (Tabla 2).

La presencia de placas de ateroma calcificadas fue más frecuente dentro del grupo de pacientes asintomáticos (66,7 %) en comparación con los sintomáticos (47,8 %), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0.444$) (Figura 3).

- **CALCIFICACIÓN**

- Las placas de ateroma calcificadas mostraron mayor **capacidad antioxidante** con respecto a las placas de ateroma no calcificadas, en el análisis FRAP (142,92 vs 181,62 μM) y ABTS (2,2-azino-bis (ácido 3-ethylbenzthiozoline-6-sulfónico) (2635,08 vs 2803,28 μM), alcanzando este último significación estadística ($p= 0,007$). Mientras que para los niveles de ácido úrico se registraron mayores valores en las placas no calcificadas, sin significancia (Tabla 3).

- Cuando se estudiaron las **defensas antioxidantes** de las placas de ateroma, aquellas no calcificadas mostraron menor defensa tanto para la actividad catalasa (160,73 vs 175,13 U/ml) como para la actividad SOD (1,11 vs 1,49 U/ml), siendo en este último caso la diferencia estadísticamente significativa. ($p=0,049$) (Tabla 4).

- Con respecto al estudio del **daño oxidativo**, se observó que este era superior en las placas de ateroma no calcificadas tanto cuando se estudió el daño DNA (3318,96 vs 2887,15 pg/ml) como cuando se analizó la peroxidación lipídica (46,87 vs 32,45 μM); si bien, estas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,33$ y 0,12 respectivamente) (Tabla 5).

- En el estudio del **metabolismo energético** de las placas de ateroma carotídeas, se objetivó que los niveles de lactato fueron mayores en las placas no calcificadas (11,45 vs 8,57 mg/dl), siendo estos hallazgos estadísticamente significativos ($p=0,001$) (Tabla 6).

○ SINTOMATOLOGÍA

En lo que se refiere a la presencia o no de sintomatología neurológica, se observaron los siguientes hallazgos:

- Con respecto a la **capacidad antioxidante**, la medición de los resultados del análisis FRAP y ABTS fueron más altos en pacientes sin síntomas (185,98 vs 159,11 μM) (2777,18 vs 2698 μM), sin relevancia estadística ($p= 0,43$; $p=0,22$). Por el contrario, los niveles de ácido úrico fueron significativamente más elevados en los sintomáticos (2,33 vs 1,48 mg/dl; $p=0,001$) (Tabla 7).

- En relación con el estudio de las **defensas antioxidantes**, la actividad catalasa se mostró significativamente superior en los pacientes con síntomas (176,81 vs 146,79 U/ml; $p= 0.025$); mientras que la actividad SOD, lo hizo en los casos asintomáticos (1,77 vs 1,1 U/ml; $p=0.009$) (Tabla 8).

-Con referencia al **daño oxidativo**, se observó en pacientes asintomáticos que el daño al DNA fue significativamente mayor (4393,01 vs 2476,91 pg/ml; $p=0,002$). Mientras que los valores para la peroxidación lipídica fueron menores en dichos pacientes (32,20 vs 44,44 μM), pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,12$) (Tabla 9).

- El estudio del **metabolismo energético** en las placas de ateroma carotídeas mostró un nivel de lactato similar en pacientes sin y con sintomatología neurológica (9,70 y 9,74 mg/dl respectivamente; $p= 0,97$) (Tabla 10).

DISCUSIÓN

Como resultado del metabolismo propio y con la finalidad de obtener energía en forma de ATP, las células producen RL o ROS (*reactive oxygen species, especies reactivas del oxígeno, radicales libres*). Estas moléculas tienen una vida media corta, pero son altamente reactivas. Las ROS son producidas principalmente en la mitocondria como consecuencia del metabolismo del oxígeno y, cuando tiene lugar un desequilibrio entre la producción de éstos y la capacidad antioxidante del sistema, se genera un ambiente

oxidativo, provocando el denominado EO [11]. Los niveles elevados de EO causan necrosis, debido a que agotan el ATP, lo cual impide la muerte celular por apoptosis controlada, y desencadena una muerte celular que libera al medio numerosos compuestos citotóxicos.

La mitocondria es el principal lugar de generación de ROS. El primero que se genera es el ion superóxido, producido principalmente por la fuga de electrones que tiene lugar en los complejos I y III de la cadena de transporte electrónico [12]. A pesar de que la conversión de superóxido a peróxido de hidrógeno es rápida gracias a la acción de la enzima superóxido dismutasa, se trata de un proceso muy reactivo ya que en cuestión de microsegundos puede reaccionar con proteínas, DNA y lípidos causando efectos perjudiciales para las células.

El EO interviene en la etiopatogenia de muchas enfermedades, entre ellas la aterosclerosis y el proceso de envejecimiento. En concreto, ha demostrado una clara influencia en el desarrollo de las placas de ateroma, por los daños provocados en endotelio vascular mediante la oxidación de LDL [13-14-15]. Además; la disfunción endotelial ocasiona una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, con el consiguiente aumento de la agregación plaquetaria, disminución de las propiedades anticoagulantes, aumento de la expresión de moléculas de adhesión, quimiocinas y citoquinas; todos ellos fenómenos inflamatorios y protrombóticos que influyen en la progresión de la aterosclerosis [16].

En este estudio se muestra la relación entre el EO y la vulnerabilidad de la placa de ateroma de la carótida, observando que la presencia de calcificación en las placas de ateroma carotideas se asocia con mayor capacidad antioxidante, mayores defensas antioxidantes, menor daño oxidativo y menores alteraciones del metabolismo energético. Este hecho constituye un hallazgo relevante que podría estar en relación con otros resultados ya evidenciados en diversos estudios [17-18-19], como es la asociación del mayor riesgo de ictus en aquellas placas de ateroma hipoecoicas y heterogéneas [20]. Sin embargo, el estudio ecográfico tiene una limitación metodológica que es su valoración subjetiva. Para evitar este sesgo, se realizaron mediciones informáticas de la escala de grises en la imagen en modo B (GSM) de las placas de ateroma. Este método de medición ha demostrado ser preciso para discernir entre las

placas ecolúcidas y ecogénicas, aunque no se ha relacionado con el grado de vulnerabilidad de la placa, lo cual es uno de los planteamientos de este estudio.

Este estudio, de forma preliminar permite anticipar alteraciones en el estado del estrés oxidativo de las placas carotídeas, aportando una información complementaria que podría resultar útil para la estimación del riesgo de ictus en pacientes con estenosis carotídea, con independencia de su grado de estenosis. La relevancia de este trabajo estriba en ser el primer estudio, con resultados que sugieren una relación entre el estado oxidativo y la presencia de calcificación en las placas de ateroma.

En el presente estudio también se pone de manifiesto que los pacientes asintomáticos tienen mayor prevalencia de placas calcificadas, aunque por motivos de tamaño muestral, esta diferencia no llegó a ser significativa. Cuando se estudia la relación de la existencia o no de clínica con los marcadores oxidativos y el estado metabólico, se observa que, en los pacientes sintomáticos, existe significativamente una mayor actividad de estrés oxidativo en las placas de ateroma en relación con el ácido úrico y la actividad catalasa. La capacidad antioxidante determinada mediante FRAP y ABTS fue menor en pacientes sintomáticos, aunque sin significación estadística [21]. Por otro lado; se ha constatado una disminución significativa de la actividad SOD y en el daño al DNA. En lo referente al estado metabólico, los niveles de lactato fueron similares en ambos grupos de pacientes.

Tratando de buscar una explicación a estos resultados; debemos tener presente que si bien la clínica neurológica en pacientes con ateromatosis carotídea se debe con frecuencia a eventos ateroembólicos (relacionados con inestabilidad de la placa), no sería posible descartar un origen hemodinámico cuando está presente una estenosis carotídea severa. Y, por otro lado, el EO es un proceso complejo que probablemente necesitaría el análisis de múltiples parámetros para su valoración precisa.

Mas aún, el principal agente antioxidante en muestras biológicas es el ácido úrico, cuyos niveles varían en función múltiples situaciones (toma de fármacos, ejercicio, enfermedades...) lo que puede dar lugar a resultados de difícil interpretación.

En relación con lo anterior, mencionar como ejemplos, que Rafiei A et al. estudiaron la concentración sérica de FRAP en pacientes con enfermedad coronaria. Sus resultados confirmaron que el aumento del estrés oxidativo se correlacionaba con el aumento de

la estenosis arterial y observaron que los niveles de FRAP disminuyeron en el grupo con enfermedad coronaria en comparación con el grupo de control [22].

Feki A et al. analizaron el potencial antioxidante mediante la actividad captadora de radicales ABTS, las pruebas de oxidación del ácido linoleico y el ensayo de mellado del genoma y el ADN cardíacos, constando menor cardiotoxicidad y daño del ADN en el infarto de miocardio inducido por tiametoxam cuando se añadía un nuevo polisacárido citoprotector [23].

Sobre el estudio del ácido láctico (producido a partir del ácido pirúvico gracias a la enzima lactato deshidrogenasa, LDH); conviene decir que a pH fisiológico en el cuerpo humano (7,35-7,40), se encuentra sólo en su forma dissociada, es decir, como lactato y no como ácido láctico. El 80% del lactato producido se oxida en las mitocondrias, siendo esta la fuente de energía preferida por las células del cuerpo humano, y no sólo una sustancia producto de la fermentación de la glucosa sometida a un medio hipóxico. La importancia de la relación entre el lactato y la placa de ateroma no ha sido bien establecida. Juraschek SP et al. establecieron la relación entre el lactato y la hipertensión en mujeres y entre los niveles de lactato y la diabetes mellitus, pero el presente estudio es el primero que demuestra una mayor cantidad de niveles de lactato en las placas de ateroma no calcificadas, como muestra de una mayor alteración del metabolismo energético en placas de ateroma potencialmente más vulnerables [24].

A pesar de los importantes progresos en el estudio del EO sobre la lesión arterial, todavía queda mucho por investigar. Es necesaria una mejor comprensión de los mecanismos reguladores de la activación de la oxidasa en la pared arterial, y de la interferencia entre los diferentes orígenes de ROS y sus consecuencias posteriores. Será importante conocer los factores que influyen en la progresión de la placa y, por ende, en sus manifestaciones clínicas. La determinación de marcadores del EO proporciona un campo de investigación novedoso. Sería de gran utilidad en la práctica clínica contar con una batería de biomarcadores que permitiesen caracterizar el ambiente redox sistémico en pacientes que padecen de enfermedades asociadas a la aterosclerosis. Estas determinaciones bioquímicas harían posible individualizar la terapia de cada paciente y contribuir a reducir los daños oxidativos que tienen lugar durante el desarrollo y la progresión del proceso aterogénico.

Es importante avanzar en el conocimiento de la biología del EO y de la enfermedad aterosclerótica para conseguir identificar dianas terapéuticas más eficaces en la ECV.

7. LIMITACIONES Y CONCLUSIONES

LIMITACIONES

Como se ha anticipado, se trata de un estudio preliminar con un pequeño tamaño muestral; con la finalidad de conocer los resultados iniciales e identificar posibles dificultades y limitaciones para llevar a cabo un futuro estudio más extenso sobre el tema.

Al ser el estrés oxidativo un proceso multifactorial, no se puede descartar que los pacientes pudieran padecer procesos concomitantes que hayan podido interferir en los resultados. De otro modo, no se ha llevado a cabo una evaluación de todos los parámetros de estrés oxidativo, sino sólo de aquellos más relevantes y cuya medida pueda ser abordada sistemáticamente sin demasiada dificultad.

En este estudio, a la hora de analizar las características de la placa, solo se tuvo en cuenta la presencia o no de calcificación en las mismas, pudiendo limitarse información sobre el grado de vulnerabilidad; pero ha permitido aumentar la precisión en la recogida y análisis de los datos.

Se incluyen sólo pacientes con enfermedad carotídea avanzada, sin estudiar aquel segmento poblacional con placas de ateroma moderadas no susceptibles de tratamiento quirúrgico.

CONCLUSIONES

Las placas de ateroma calcificadas de la arteria carótida presentaron mayor capacidad antioxidante, mayores defensas antioxidantes, menor daño oxidativo y menores alteraciones del metabolismo energético, cuando se compararon con las placas de ateroma no calcificadas.

La relación de los marcadores oxidativos y el estado metabólico con la sintomatología neurológica muestra resultados que no llegan a ser concluyentes.

Este estudio abre la puerta a la realización de futuras investigaciones para tratar de precisar el impacto del estrés oxidativo en la patología arteriosclerótica de la carótida extracraneal.

8. AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del HCUV por permitirme el estudio de sus pacientes y a la Doctora María Lourdes del Río Solá, en particular, por aceptar la tutorización de este trabajo, así como por el estímulo, la orientación y ayuda recibida para su elaboración. De igual manera; al Servicio Científico Técnico de Cultivos Celulares del HCUV e Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León, sin cuya participación y colaboración esta investigación no hubiera sido posible.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lloyd-Jones D; Adams R; Carnethon M; de Simone G; Ferguson T.B; Flegal K; et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 19: e21- e181.
- 2) Cuadras Andreu A, Rovira Ricart E. Carga de enfermedad en la comunidad autónoma de Cataluña utilizando años de vida ajustados por discapacidad (2005-2010). *Revista Española de Salud Pública*. 2014; 88(2):279-88.
- 3) Banegas JR, Villar F, Graciani A, Rodríguez-Artalejo F. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Revista Española de Cardiología*. 2006; 6(7):3G-12G.
- 4) Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47:7-12.
- 5) Lahoz C, Mostaza JM. La Aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología*. 2007; 60:184-95.
- 6) Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiology Review*. 2002; 82:47-95.
- 7) Rai V, Agrawal DK. The role of damage- and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2017; 95:1245-1253.
- 8) Gökçal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurologica Belgica*. 2017; 117:643-648.
- 9) Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical Biochemistry* 1996; 239:70-76.
- 10) Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke* 2000; 31: 774-81.
- 11) Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal of Physiology*. 2003; 552:335-344.
- 12) Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: The need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology*. 2001; 40:959-975.
- 13) Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B, et al. Cadmiun, carotid atherosclerosis, and incidence of ischemic stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 2;6(12):e006415.
- 14) Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovski S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patients. A call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108:1772-1778.

- 15) Markstad H, Edsfeldt A, Yao Mattison I, Bengtsson E, Singh P, Cavalera M, et al. High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated with Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2019 19; 8(4):e009874.
- 16) Summerhill V, Karagodin V, Grechko A, Myasoedova V and Orekhov A. Vasculoprotective Role of Olive Oil Compounds via Modulation of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovasc Medicine*. 2018; 21;5:188 5:188.
- 17) Polak JF, Shemanski L, O'Leary D, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypochoic plaque at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 1998; 208: 649-654.
- 18) Gronholdt MLM, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation* 2001; 104:68-73.
- 19) Sterpetti AV. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery combined with open endarterectomy of the common carotid artery. *American Journal of Surgery* 2010; 200:e44-e47.
- 20) Abu-Rahma AF, Wulu JT, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke* 2002; 33:1772-1775.
- 21) Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical and Biology Medicine* 1999; 26:1231-1237.
- 22) Rafiei A, Ferns GA, Ahmadi R, Khaledifar A, Rahimzadeh-Fallah T, Mohammad-Rezaei M, et al. Expression levels of miR-27a, miR-329, ABCA1, and ABCG1 genes in peripheral blood mononuclear cells and their correlation with serum levels of oxidative stress and hs-CRP in the patients with artery disease. *IUBMB Life* 2021; 73:223-237
- 23) Feki A, Ben Saad H, Bkhairia I, Ktari N, Naifar M, Boudawara O, et al. Cardiotoxicity and myocardial infarction-associated DNA damage induced by thiamethoxam in vitro and in vivo: Protective role of *Trigonella foenum-graecum* seed-derived polysaccharide. *Environment Toxicology* 2019; 34:271-282.
- 24) Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, Appel LJ. Effects of sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70:2841-2848.

10. ANEXO

Figura 1. Metodología en la cuantificación de la estenosis carotídea según el estudio NASCET.

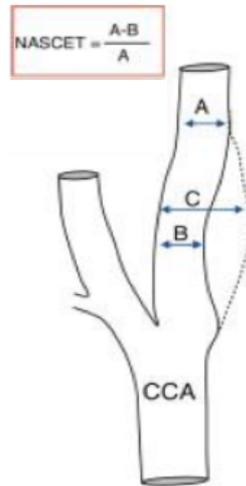
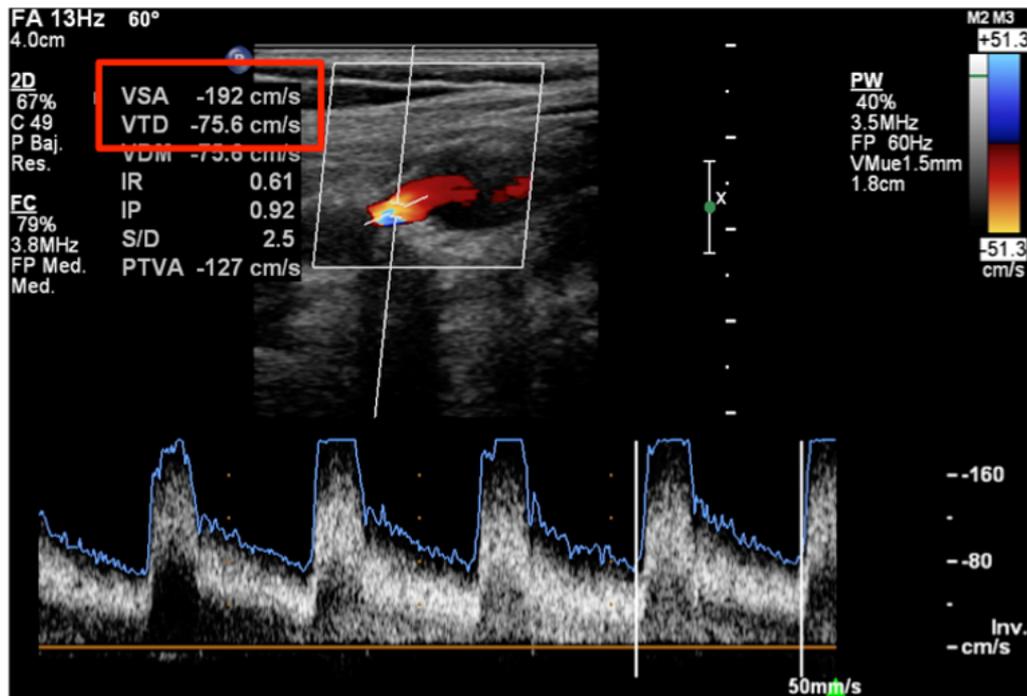
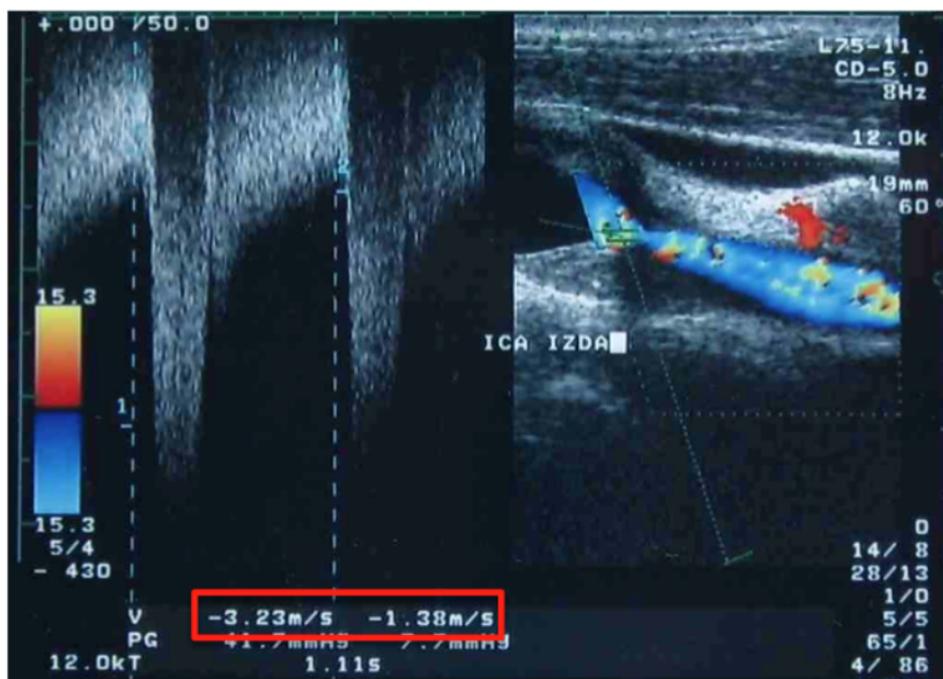


Figura 2. Determinación del grado de estenosis en ecodoppler mediante medición de velocidades.



En la imagen: VPS 192 cm/s y VDS 75.6 cm/s, se correspondería con estenosis menor al 70 %.



En la imagen: VPS 323 cm/s y VDF 138 cm/s, se correspondería con una estenosis > 70 % (VPS = velocidad pico sistólica, VDF = velocidad diastólica final).

Tabla 1. Criterios hemodinámicos para establecer el grado de estenosis carotídea, según la Guía básica para el estudio no invasivo de los troncos supraaórticos (TSA) del Capítulo Diagnóstico Vascular de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.

CRITERIOS	GRADO DE ESTENOSIS ARTERIAL					
	<50%	50-69%	70-79%	80-89%	≥90%	Oclusión
SIGNOS DIRECTOS						
VSM	<125	125-230	>230	>300	Variable	NA
VDF	<40	40-100	>100	Variable	Variable	NA
SIGNOS INDIRECTOS						
VSM POSTESTENOSIS EN ACI	Normal	Normal	≥50	<50	<30	NA
FLUJO COLATERAL EN AO	No	No	No/↓/invertido	↓/invertido	↓/invertido	↓/invertido
FLUJO COLATERAL EN PW	No	No	No/presente	Presente	Presente	Presente
ÍNDICES						
RELACIÓN ENTRE VSM _{ACI} /VSM _{ACC}	<2	≥2	>4	>4	Variable	NA

ACC: arteria carótida común; ACI: arteria carótida interna; AO: arteria oftálmica; NA: no aplicable; PW: polígono de Willis; VDF: velocidad diastólica final; VSM: velocidad sistólica máxima.

Figura 3. Características de la placa de ateroma carotídea con respecto a la sintomatología neurológica de los pacientes.

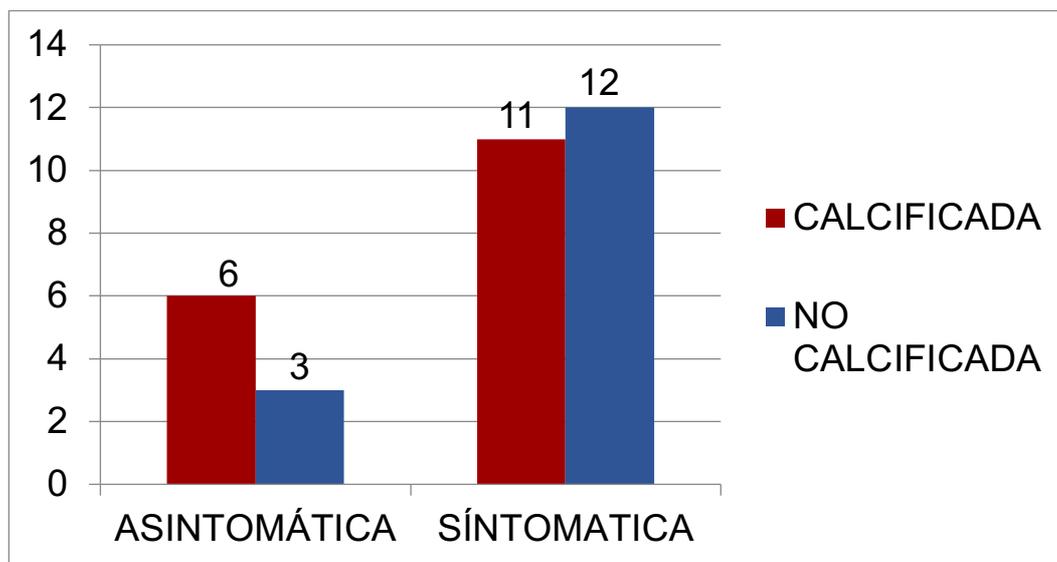


Tabla 2. Prueba de normalidad de las principales variables cuantitativas.

	Shapiro-Wilk
	Sig.
FRAP	0,221
ABTS (Eq. TROLOX)	0,352
URIC ACID	0,909
CATALASA ACTIVITY	0,668
SOD ACTIVITY	0,122
DNA DAMAGE	0,236
LIPID	0,226
PEROXIDATION	
LACTATE[Lactato]	0,705

Tabla 3. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.

ESTUDIO CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	NO CALCIFICACION	CALCIFICACION	P
FRAP [μ M Eq TROLOX]	142,92 \pm 73,71	181,62 \pm 115,68	0,285
ABTS (Eq. TROLOX)	2635,08 \pm 323,80	2803,28 \pm 223,27	0,007
URIC ACID	2,22 \pm 1,40	1,81 \pm 0,95	0,135

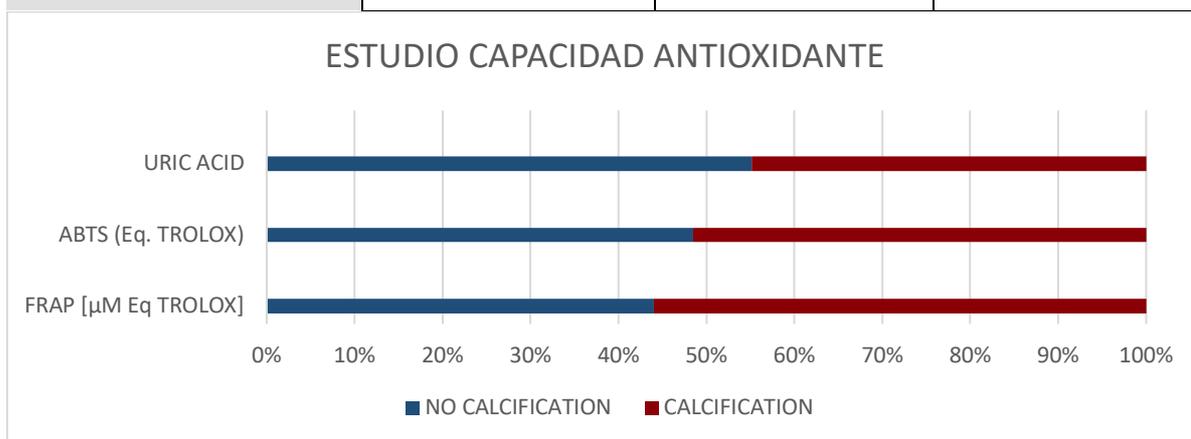


Tabla 4. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea según la presencia de calcificación.

ESTUDIO DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES	NO CALCIFICACION	CALCIFICACION	P
CATALASA ACTIVITY	160,73 \pm 44,97	175,13 \pm 102,79	0,402
SOD ACTIVITY	1,11 \pm 0,53	1,49 \pm 1,20	0,049

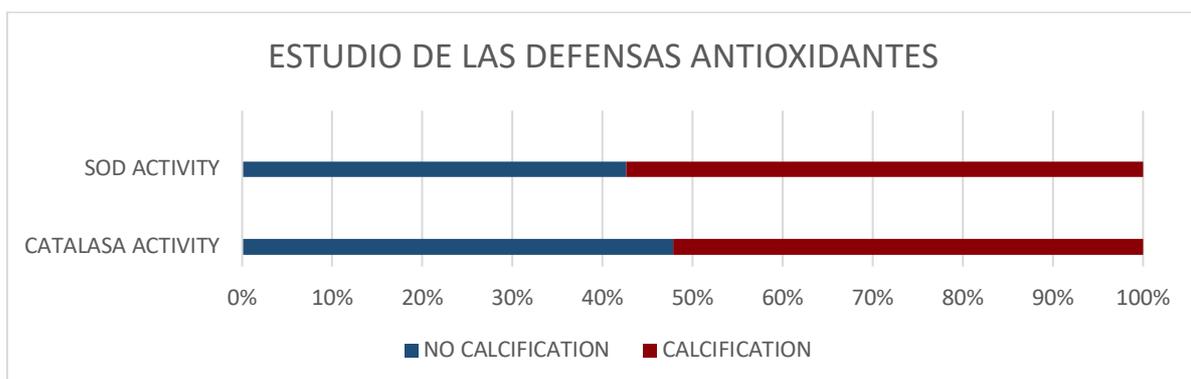


Tabla 5. Estudio del daño oxidativo en las placas de aterosclerosis carotídea según la presencia de calcificación.

ESTUDIO DEL DAÑO OXIDATIVO	NO CALCIFICACION	CALCIFICACION	P
DAÑO DNA	3318,96±1919,83	2887,15±2052,13	0,336
PEROXIDACIÓN LIPÍDICA	46,87±30,81	32,45±16,88	0,120

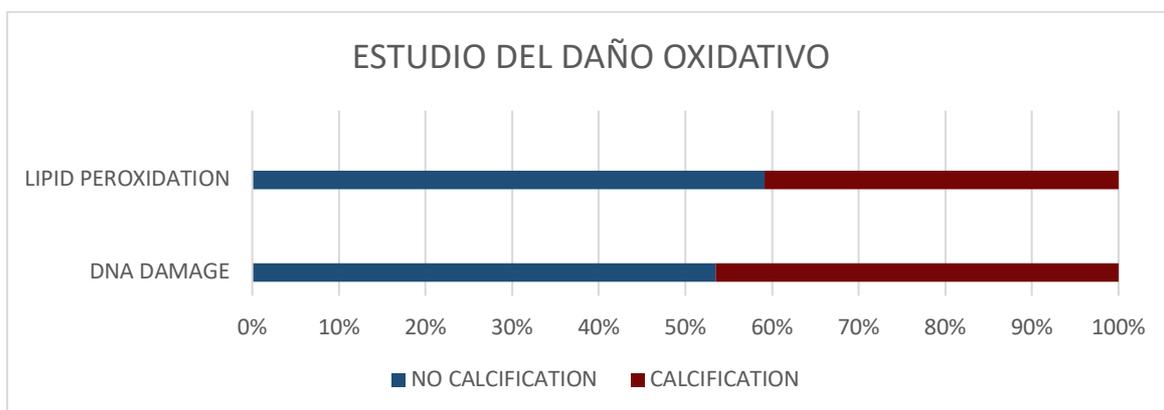


Tabla 6. Estudio del metabolismo energético en las placas de aterosclerosis carotídea según la presencia de calcificación.

METABOLISMO ENERGÉTICO	NO CALCIFICACION	CALCIFICACION	P
LACTATO	11,45±3,28	8,57±4,05	0,001

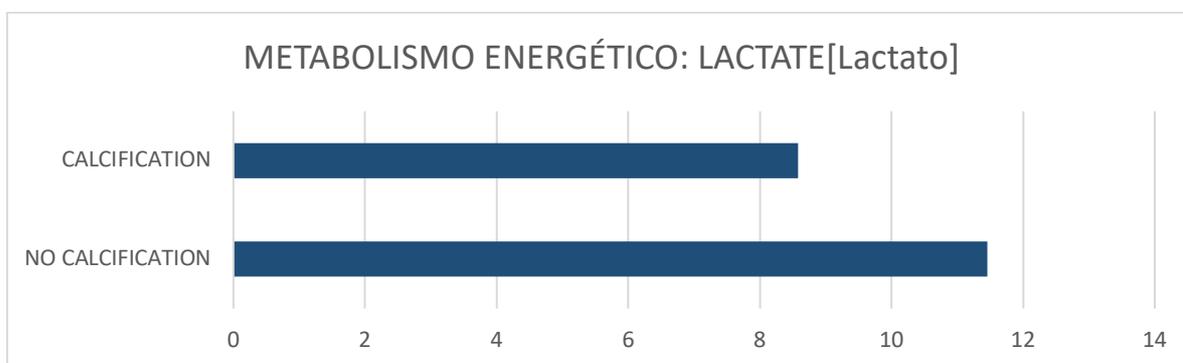


Tabla 7. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

ESTUDIO CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	NO SÍNTOMAS NEUR.	SÍNTOMAS NEUR.	P
FRAP [μ M Eq TROLOX]	185,98 \pm 110,31	159,11 \pm 85,90	0,43
ABTS (Eq. TROLOX)	2777,18 \pm 285,00	2698 \pm 278,32	0,22
URIC ACID	1,48 \pm 0,74	2,33 \pm 1,36	0,001

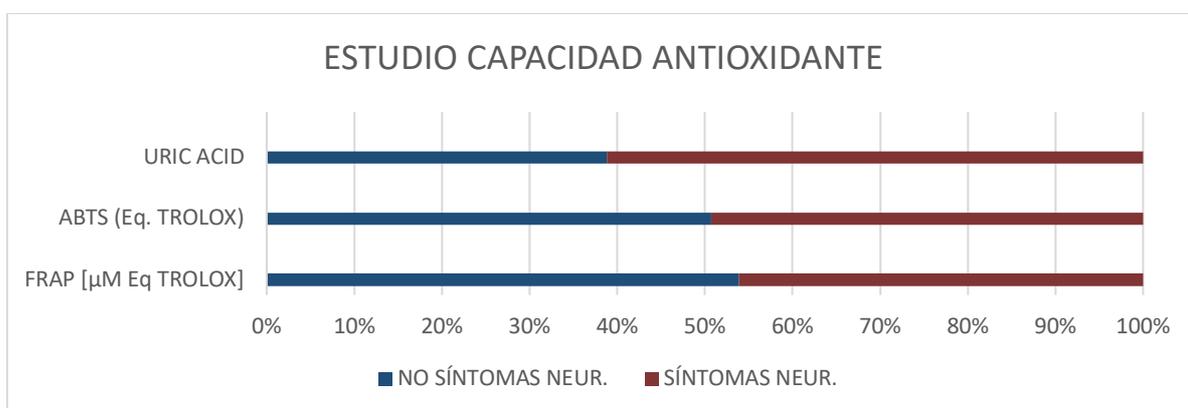


Tabla 8. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

ESTUDIO DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES	NO SÍNTOMAS NEUR.	SÍNTOMAS NEUR.	P
CATALASA ACTIVITY	146,79 \pm 28,97	176,81 \pm 92,38	0,025
SOD ACTIVITY	1,77 \pm 1,15	1,10 \pm 0,79	0,009

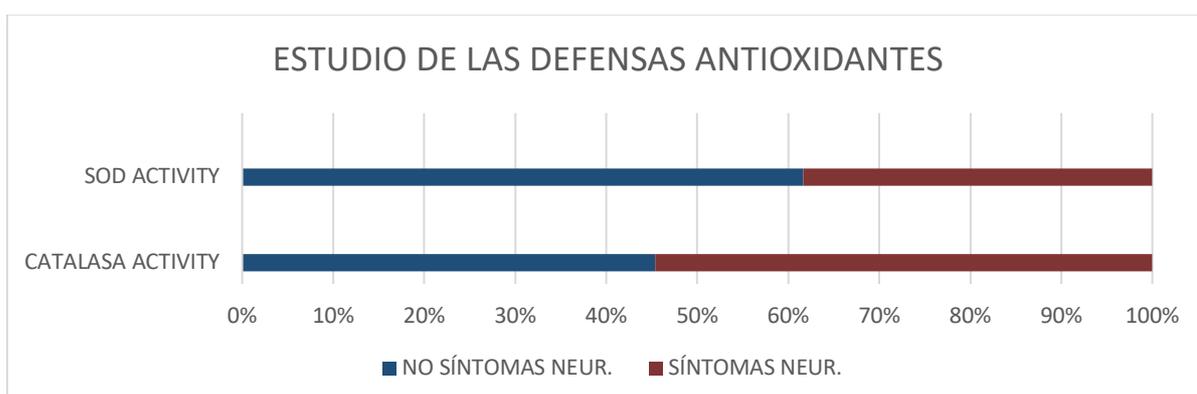


Tabla 9. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

ESTUDIO DEL DAÑO OXIDATIVO	NO SÍNTOMAS NEUR.	SÍNTOMAS NEUR.	P
DAÑO DNA	4393,01±2817,94	2476,91±1007,22	0,002
PEROXIDACIÓN LIPÍDICA	32,20±17,04	44,44±28,40	0,12

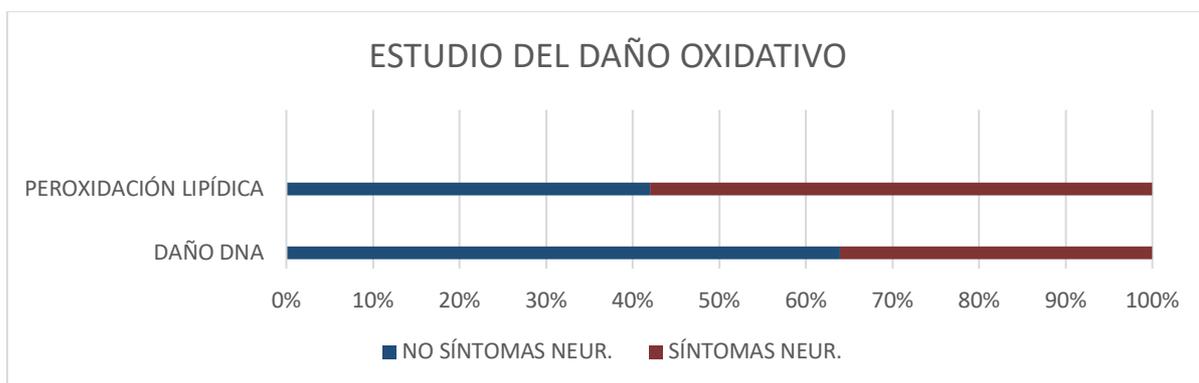
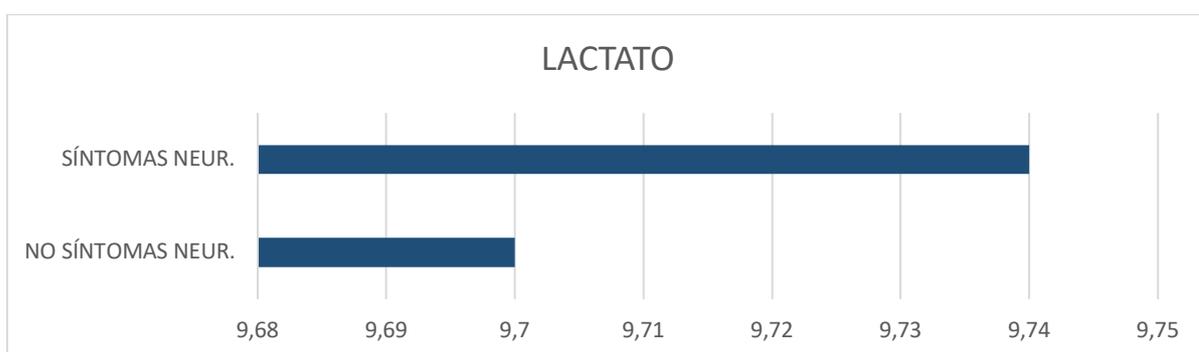


Tabla 10. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

METABOLISMO ENERGÉTICO	NO SÍNTOMAS NEUR.	SÍNTOMAS NEUR.	P
LACTATO	9,70±4,34	9,74±3,70	0,97



11. PÓSTER



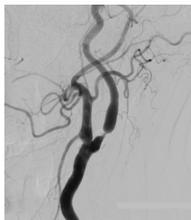
INFLUENCIA DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EL DESARROLLO DEL ICTUS: BIOMARCADORES PRONÓSTICOS DE LA EVOLUCIÓN DE LA ATROSCLEROSIS CAROTÍDEA: ISO-ICTUS



Alumna: **Ana Alonso Fuertes**
Tutora: Dra. María Lourdes del Río Solá

Trabajo de Fin de Grado
Curso 2022/2023

Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina
Servicio de Cirugía y Angiología Vascolar (HCUV)



1. INTRODUCCIÓN

Cuando los procesos de oxidación tienen lugar en exceso, se llega a la situación conocida como estrés oxidativo (EO), en la cual hay una sobreproducción de radicales libres (RL) que ocasionarán daño y muerte celular. El EO ha demostrado tener una clara influencia en el desarrollo de las placas de aterosclerosis, por los daños provocados en el endotelio vascular.



2. OBJETIVOS

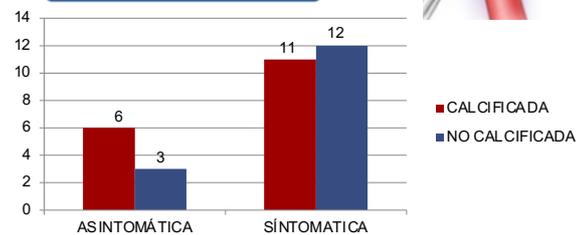
- Estudiar los principales marcadores del estrés oxidativo en pacientes con enfermedad aterosclerótica de la arteria carótida.
- Relacionar estos marcadores con la presencia de calcificación en la misma y con la existencia de clínica neurológica en los pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

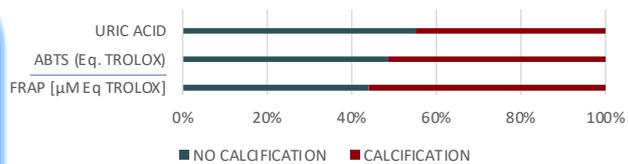
32 pacientes intervenidos de endarterectomía carotídea (enero a diciembre de 2020), que cumplieran con los criterios de inclusión.

- VARIABLES CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS**
 - Edad, sexo, FRCV y sintomatología neurológica o lesiones cerebrales signomáticas en la angio-TC.
- VARIABLES EN LA PLACA DE ATROSCLOMA**
 - Capacidad antioxidante (ABTS, FRAP y ácido úrico).
 - Defensas antioxidantes (actividad catalasa y actividad SOD).
 - Daño oxidativo (daño al ADN [β -oxodesoxiguanosina] y peroxidación lipídica).
 - Metabolismo energético (lactato).
- VARIABLES DE LA ESTENOSIS CAROTÍDEA**
 - Morfología: ecodoppler y/o angioTC.
 - Hemodinámica: ecodoppler.

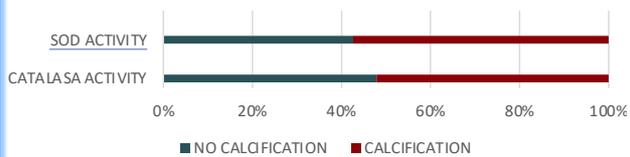
4. RESULTADOS



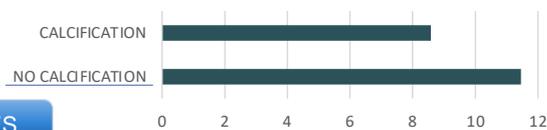
ESTUDIO CAPACIDAD ANTIOXIDANTE



ESTUDIO DE LAS DEFENSAS ANTIOXIDANTES



METABOLISMO ENERGÉTICO: [Lactato]



5. CONCLUSIONES

- Las placas de aterosclerosis **calcificadas** de la arteria carótida presentaron:
- mayor capacidad antioxidante.
 - mayor defensa antioxidante.
 - menor daño oxidativo.
 - menor nivel de lactato.

La relación de los marcadores oxidativos y el estado metabólico con la **sintomatología** muestra resultados que no llegan a ser concluyentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Rai V, Agrawal DK. The role of damage and pathogen-associated molecular patterns in inflammation-mediated vulnerability of atherosclerotic plaques. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2017; 95:1245-1253.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal of Physiology*. 2003; 552:335-344.
- Polak JF, Shemanski L, O'Leary D, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypocholesterolemia at US of the carotid artery: an independent risk factor for incident stroke in adults aged 65 years or older. *Cardiovascular Health Study. Radiology* 1998; 208: 649-654.