



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS DOCTORAL:

**ESTRÉS OXIDATIVO EN LA
ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA Y
BIOMARCADORES PRONÓSTICOS
RELACIONADOS EN EL DESARROLLO DE
ICTUS**

Presentada por

RITA LOSA RODRÍGUEZ

para optar al grado de Doctora por la
Universidad de Valladolid

Directora: Dra. M^a Lourdes del Río Solá

Tutor: Dr. Eduardo Tamayo Gómez

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta tesis, el Dr. Eduardo Tamayo Gómez y la Dra. Lourdes del Río Solá por su asesoramiento y colaboración, sin cuya tutela este trabajo no habría sido posible. Gracias de corazón, Lourdes, por transmitirme tu pasión por la investigación, la alegría ante cualquier avance y por darme esos pequeños empujones de motivación cuando más lo necesitaba. Gracias por tu ilusión, tu confianza en mí y tu vitalidad, por ser un ejemplo a seguir.

A todo el personal del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Valladolid por colaborar con la realización de las determinaciones analíticas de este trabajo. A las Dras. M^a Dolores Calvo, Beatriz Aguirre, Ana Belén Guerrero e Inmaculada Vidriales, por su dedicación durante los años de aprendizaje de la residencia. Por esos cafés que ayudaron a formarme no sólo en la especialidad, sino a sentirme como en segundo hogar. Gracias Beatriz, por todas tus enseñanzas y por contar conmigo, no tengo duda de que gracias a ti soy una mejor profesional.

Al Dr. Hugo Gonzalo y al resto del personal de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por su colaboración en el proyecto y consejo en el ámbito del estrés oxidativo, por su disponibilidad y accesibilidad al laboratorio de investigación.

A mis compañeros de viaje, por ser “la familia que se elige” en Valladolid. A Gabi, el mejor resi mayor que podía encontrar, por hacerme reír incluso cuando me enfadaba. A Sonia, por tu amistad y complicidad sin límites, por esas inolvidables palmaditas en la espalda que comenzaron todo. A Laura, por ser la hermana mayor que no he tenido. A Ana, por tu amabilidad contagiosa y por abrirme (literalmente) las puertas de tu casa. Gracias por vuestra ayuda y afecto.

A mis padres, por facilitarme los medios para conseguir todo aquello que me propongo. Por su apoyo y amor incondicional en forma de consejos, de tuppens, de mudanzas, de paciencia. No hay nada más valioso.

A mi pareja, Jesús. Gracias por estar siempre de mi parte y ser la calidez que necesito, gracias por tener la enorme virtud de hacer fácil lo difícil.

En definitiva, agradecer a todos aquellos que habéis formado parte de este proyecto a lo largo de los años y habéis ayudado de una u otra forma a superar todos los obstáculos, pandemia incluida, del camino. Muchas gracias.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales factores de riesgo de la aterosclerosis.	35
Tabla 2. Moléculas sintetizadas por el endotelio vascular. Modificado de Bo Su et al (184).	56
Tabla 3. Diferentes isoformas de SOD y su localización. Modificado de Fukai et al (200).	60
Tabla 4. Criterios hemodinámicos para establecer el grado de estenosis carotídea, según la Guías básica diagnóstico de tronco supraórtico del Capítulo Diagnóstico Vascular de la Sociedad española de Angiología y Cirugía Vascular (213). Tomado de Serena et al (214).	76
Tabla 5. Características demográficas generales de los sujetos del estudio.	90
Tabla 6. Características demográficas en base a las características morfológicas de la placa. Se expresa los resultados en % de presencia de los FR en el grupo de placa de ateroma calcificada o no calcificada, excepto la edad (expresada en años \pm DS).	91
Tabla 7. Características demográficas en base a la sintomatología neurológica. Se expresa los resultados en % de presencia de los FR en el grupo de sintomatología o no, excepto la edad (expresada en años \pm DS).	93
Tabla 8. Estenosis media en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas. ...	94
Tabla 9. Estudio de los parámetros bioquímicos (media \pm DS) en sangre venosa según las características morfológicas de las placas de ateroma.	96
Tabla 10. Estudio de los parámetros bioquímicos (media \pm DS) en sangre venosa según la sintomatología neurológica.	98
Tabla 11. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.	101
Tabla 12. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.	103
Tabla 13. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.	104
Tabla 14. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.	106
Tabla 15. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.	107
Tabla 16. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.	109
Tabla 17. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.	110
Tabla 18. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza.....	21
Figura 2. Comparación del perfil sociodemográfico de los individuos que había padecido ictus y otros grupos de enfermedades en España durante el año 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).	23
Figura 3. (A) Número de altas hospitalarias por ictus entre 2005-2017 y (B) Número de altas hospitalarias por ictus según edad y sexo en 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).....	24
Figura 4. Limitaciones autopercibidas en las actividades cotidianas de pacientes con ictus respecto a otros grupos de enfermedades en España durante el año 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).	25
Figura 5. Estructura de la pared arterial.	26
Figura 6. Proceso de formación de la placa de ateroma hasta la rotura y trombosis. 1) Estructura vascular arterial normal, el inicio del proceso comienza con el incremento de la permeabilidad. 2) Reclutamiento de monocitos, transformación a macrófagos e internalización de lípidos hasta la formación de células espumosas. 3) Remodelación estructural por la proliferación de CML y síntesis de moléculas de matriz extracelular. Las placas avanzadas contienen restos apoptóticos, cristales de colesterol y microvasos. 4) Fractura de la cubierta fibrosa de la placa, desencadenando un trombo hacia la luz del vaso. Tomado de Libby et al (16).	29
Figura 7. Secuencia de lesiones ateroscleróticas en secciones transversales de arteria. Modificado de Stary et al (26).	31
Figura 8. Principales características de las diferentes etapas de formación de la placa aterogénica. Modificado de Stary et al (26).	31
Figura 9. Características de la placa inestable (A) y la placa estable (B)	32
Figura 10. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de la vulnerabilidad de la placa, rotura y trombosis. Modificado de Malpartida et al (42).....	33
Figura 11. Composición y clasificación de las principales lipoproteínas en base a su diámetro y densidad. Tomado de van Leeuwen et al (72).	37
Figura 12. Principales características aterogénicas de Lp(a) (99).	40
Figura 13. Métodos de evaluación de la estenosis carotídea y equivalencia entre los diferentes criterios. Modificado de Donnan et al (130).	44
Figura 14. Algoritmo de manejo de los pacientes con estenosis carotídea asintomática o sintomática con terapia farmacológica (Tto fcológico), endarterectomía carotídea (CEA) o colocación de stent carotídeo (CES).....	48
Figura 15. Producción de ROS y su efecto en el organismo.	52
Figura 16. Proceso de peroxidación lipídica.	53
Figura 17. Papel de las LDL oxidadas en el reclutamiento y la activación macrofágica, la formación de las células espumosas, la migración y proliferación de CML y en la liberación de colagenasas. Modificado de Leiva et al (183).	55

Figura 18. Síntesis de NO en la célula endotelial y estimulación de la enzima guanilato ciclasa en las células musculares lisas próximas.	56
Figura 19. Acciones de las células endoteliales en situación fisiológica (A) y tras disfunción endotelial (B). Modificado de Cediel et al (196).....	58
Figura 20. Producción de ROS y afectación del endotelio vascular por los FR cardiovascular mediante la interacción con los sistemas oxidantes y antioxidantes. Modificado de Kattoor et al (198).....	59
Figura 21. Esquema general del mecanismo de acción de las principales enzimas antioxidantes.	61
Figura 22. A) Tubos empleados para la recogida de muestras de sangre periférica y B) Congelador para su conservación.	77
Figura 23. Contenedor de nitrógeno líquido empleado para la conservación de muestras de placa de ateroma.	78
Figura 24. Autoanalizador Cobas 8000 módulos c501/e601 (Roche Diagnostics®).	79
Figura 25. Autoanalizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics®).....	79
Figura 26. Nefelómetro BN II System (Siemens Healthineers®).	79
Figura 27. Principio del test de medida de CT.	80
Figura 28. Principio del test de medida del colesterol HDL.	80
Figura 29. Fórmula de Friedewald para el cálculo del colesterol LDL.	80
Figura 30. Fórmula para el cálculo del colesterol no HDL.	81
Figura 31. Principio del test de medida de TG.	81
Figura 32. Principio del test de medida de ácido úrico.....	81
Figura 33. Principio del test de medida de lactato.	82
Figura 34. Lector de microplaca con espectrofotómetro UV/VIS integrado SPECTROstar Nano (BMG Labtech).....	83
Figura 35. Ensayo de ABTS en microplaca.....	84
Figura 36. Representación gráfica de los datos referentes a la edad (años) y el sexo (porcentaje) de los pacientes según las características morfológicas de la placa.	91
Figura 37. Representación gráfica de los FR cardiovascular presentes (porcentaje) en los grupos según la morfología de la placa.....	92
Figura 38. Representación gráfica de los datos referentes a la edad (años) y el sexo (porcentaje) de los pacientes según la presencia de sintomatología neurológica.	93
Figura 39. Representación gráfica de los FR cardiovascular presentes (porcentaje) en los grupos según la sintomatología neurológica.....	94
Figura 40. Características de la placa de ateroma carotídea con respecto a la sintomatología neurológica de los pacientes.	95
Figura 41. Representación gráfica de los valores de CT (mg/dL), TG (mg/dL) y ApoB (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.	96
Figura 42. Representación gráfica de los valores de LDLc (mg/dL), C-HDL (mg/dL) y C-noHDL (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.....	97

Figura 43. Representación gráfica de los valores de PCR (mg/L), lactato (mmol/L) y ácido úrico (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.....	97
Figura 44. Representación gráfica de los valores de CT (mg/dL), TG (mg/dL) y ApoB (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.	99
Figura 45. Representación gráfica de los valores de LDLc (mg/dL), C-HDL (mg/dL) y C-noHDL (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.	99
Figura 46. Representación gráfica de los valores de PCR (mg/L), Lactato (mmol/L) y Ácido úrico (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.	100
Figura 47. Representación gráfica de los valores de FRAP (μM Eq TROLOX) según las características morfológicas de la placa.....	101
Figura 48. Representación gráfica de los valores de ABTS (μM Eq TROLOX) según las características morfológicas de la placa.....	102
Figura 49. Representación gráfica de los valores de ácido úrico (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.....	102
Figura 50. Representación gráfica de los valores de actividad catalasa (U/mL) según las características morfológicas de la placa.....	103
Figura 51. Representación gráfica de los valores de actividad SOD (U/mL) según las características morfológicas de la placa.....	104
Figura 52. Representación gráfica de los valores de 8-OHdG (pg/mL) según las características morfológicas de la placa.....	105
Figura 53. Representación gráfica de los valores de MDA+HNE (μM) según las características morfológicas de la placa.....	105
Figura 54. Representación gráfica de los valores de lactato (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.....	106
Figura 55. Representación gráfica de los valores de FRAP (μM Eq TROLOX) según la presencia de sintomatología neurológica.....	107
Figura 56. Representación gráfica de los valores de ABTS (μM Eq TROLOX) según la presencia de sintomatología neurológica.....	108
Figura 57. Representación gráfica de los valores de Ácido úrico (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.....	108
Figura 58. Representación gráfica de los valores de actividad catalasa (U/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.....	109
Figura 59. Representación gráfica de los valores de actividad SOD (U/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.....	110
Figura 60. Representación gráfica de los valores de 8-OHdG (pg/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.....	111
Figura 61. Representación gráfica de los valores de MDA+HNE (μM) según la presencia de sintomatología neurológica.....	111

Figura 62. Representación gráfica de los valores de Lactato (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.....	112
Figura 63. Biomarcadores potenciales en estudio relacionados con estenosis carotídea. Tomado de Khan et al (252).	120
Figura 64. Papel del ácido úrico en la formación y avance de la placa de ateroma. Tomado de Kimura et al(288).	124
Figura 65. Publicaciones sobre biomarcadores de EO en diferentes enfermedades. A) Muestra el número de resultados de todas las enfermedades por cada 10.000. B) Muestra el número de resultados por grupo de enfermedad en proporción al tamaño del círculo, en los años 2005-2015. Modificado de Frijhoff et al (291).	125

LISTA DE ABREVIATURAS

$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete
8-OHdG	8'-Hidroxi-2'-desoxiguanosina
AAS	Ácido acetilsalicílico
ABTS	2,2-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico)
AIT	Ataque isquémico transitorio
Angio-RM	Angiografía por resonancia magnética
Angio-TC	Angiografía por tomografía computarizada
ATP	Adenosín trifosfato
CC	Carótida Común
CEA	Endarterectomía carotídea
CES	Colocación de stent carotídeo
C-HDL	Colesterol de HDL
C-LDL	Colesterol de LDL
CML	Células musculares lisas
CnoHDL	Colesterol no HDL
CT	Colesterol total
ECST	Ensayo Europeo de Cirugía Carotídea
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
EO	Estrés oxidativo
EVC	Enfermedades vasculares cerebrales
FMN	Flavín mononucleótido
FR	Factor de riesgo
FRAP	<i>Ferric Reducing Antioxidant Power</i>
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
HNE	4-Hidroxinonenal
LDLc	Colesterol LDL calculado
Lp(a)	Lipoproteína (a)
MDA	Malondialdehído
NASCET	<i>North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial</i>
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
Nox	NADPH oxidasa
O₂•⁻	Anión superóxido
OH⁻	Anión hidróxido
OH•	Radical hidroxilo
PCR	Proteína C reactiva
PON	Paraoxonasa
RNS	Especies reactivas de nitrógeno
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SOD	Superóxido dismutasa
TG	Triglicéridos
THB	Tetrahidrobiopterina

RESUMEN

Una consecuencia directa de la enfermedad aterosclerótica es el desarrollo de ictus, suponiendo la segunda causa de muerte y de demencia en España, y la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto.

Sin embargo, la evolución natural de las lesiones ateroscleróticas con el mismo grado de estenosis es completamente diferente en los pacientes sintomáticos (con mayor riesgo de recurrencia) que en los asintomáticos. Otras veces, placas moderadamente estenóticas evolucionan rápidamente y causan sintomatología neurológica grave, mientras que estenosis más importantes permanecen asintomáticas. Estos datos implican la existencia de dos tipos de enfermedad carotídea: una forma estable (con poca probabilidad de producir ictus) y otra inestable (no necesariamente más estenótica) con un alto riesgo de producir síntomas.

Los métodos diagnósticos actuales son de imagen, morfológicos y hemodinámicos. No se dispone de biomarcadores que nos permitan dilucidar la biología de la placa aterosclerótica que va a predisponer al paciente a un ictus.

El estrés oxidativo ha demostrado una clara influencia en el desarrollo de las placas de ateroma por los daños provocados en el endotelio vascular. Pese a ello, no se ha demostrado una relación entre el estrés oxidativo y el desarrollo de ictus en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

El objetivo principal de este trabajo es analizar la implicación de la situación redox en la patología aterosclerótica, su relación con la vulnerabilidad de la placa y la presencia de clínica neurológica.

Para ello, se realizó un estudio observacional prospectivo donde se analizaron muestras de pacientes intervenidos de tromboendarterectomía carotídea en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que cumplieran criterios NASCET en el año 2020.

Metodológicamente se efectuó un análisis descriptivo de las características clínico-demográficas y la presencia de sintomatología neurológica. Se realizó un estudio ecográfico y angiografía mediante tomografía computarizada para la determinación de las características anatómicas y hemodinámicas de la placa de ateroma en el preoperatorio para establecer el

grado de estenosis carotídea. Se determinaron biomarcadores séricos relacionados de fácil medición, incluyendo parámetros de perfil lipídico, ácido úrico, marcadores de inflamación e hipoperfusión tisular. Conjuntamente, se midieron marcadores de estrés oxidativo en placa de ateroma para la evaluación de la capacidad antioxidante (FRAP, ABTS y ácido úrico), las defensas antioxidantes (superóxido dismutasa y catalasa), el daño oxidativo (peroxidación lipídica y daño al ADN) y la disfunción energética mitocondrial (lactato).

La asociación entre variables categóricas (características morfológicas de la placa y sintomatología neurológica) se estudió mediante la prueba de chi cuadrado y la asociación de la media de las variables cuantitativas en dos grupos de variables categóricas (características morfológicas de la placa y sintomatología neurológica) se analizó mediante la prueba T-Student. Para las variables cuantitativas que no cumplieron el supuesto de normalidad se analizó la diferencia de medias mediante la prueba U de Mann-Whitney.

El análisis de las características clínico-demográficas muestra que nuestros pacientes son de edad avanzada (media de 73 años), con predominio de sexo masculino, una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (especialmente hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo) y antecedentes cardiovasculares. Sin embargo, la presencia de estos factores de riesgo cardiovascular según las características morfológicas de la placa y según la presencia de sintomatología neurológica no arroja diferencias estadísticamente significativas.

El análisis de biomarcadores séricos revela diferencias en la determinación de ácido úrico, encontrando niveles significativamente superiores en pacientes con placas no calcificadas y vulnerables ($6,76 \pm 1,56$ vs $5,27 \pm 1,74$ mg/dL, $p=0,041$). También se observaron niveles superiores en pacientes con sintomatología neurológica, pero la diferencia no llegó a ser significativa.

El análisis de marcadores de estrés oxidativo en placa de ateroma revela que las placas de ateroma calcificadas tienen mayor capacidad antioxidante en el parámetro ABTS ($2803,28 \pm 223,27$ vs $2635,08 \pm 323,80$ μ M Eq. TROLOX, $p=0,007$) y FRAP, mientras que los niveles de ácido úrico se comportan de forma inversa; mayor defensa antioxidante en la medición de actividad superóxido dismutasa ($1,49 \pm 1,20$ vs $1,11 \pm 0,53$ U/mL, $p=0,049$) y actividad catalasa; menor daño oxidativo en daño al DNA y peroxidación lipídica (aunque no se alcanzó la significación estadística) y menor disfunción del metabolismo energético en la cuantificación de lactato ($8,57 \pm 4,05$ vs $11,45 \pm 3,28$ mg/dL, $p=0,001$). Además, los pacientes con sintomatología neurológica presentaron menor capacidad antioxidante en ABTS y FRAP y de forma inversa el ácido úrico, mayor peroxidación lipídica y mayor alteración del metabolismo energético.

Nuestro estudio permite conocer el estado de estrés oxidativo subyacente en la placa de ateroma carotídea, aportando una información completa del riesgo de ictus de un paciente con una estenosis carotídea con independencia de su grado de estenosis. Los resultados explican por qué las placas de ateroma no calcificadas son altamente vulnerables con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones neurológicas. Es el primer estudio en el que se evidencia una relación entre la implicación del estrés oxidativo, con gran número de biomarcadores en placa de ateroma, y el desarrollo de ictus en pacientes ateroscleróticos.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	18
I.1.	ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR	20
I.1.1.	Ictus isquémico aterotrombótico.....	21
I.1.2.	Epidemiología y etiopatogenia.....	22
I.2.	ATEROSCLEROSIS	25
I.2.1.	Aspectos morfológicos de la aterosclerosis	26
I.2.2.	Manifestaciones clínicas de la aterosclerosis	34
I.2.3.	Factores de riesgo de la aterosclerosis	35
I.2.4.	Evaluación y diagnóstico de la estenosis carotídea	42
I.2.5.	Tratamiento de la aterosclerosis carotídea	46
I.3.	ESTRÉS OXIDATIVO	49
I.3.1.	Biomarcadores de estrés oxidativo.....	49
I.3.2.	Sistemas antioxidantes.....	59
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS	64
III.	OBJETIVOS	68
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	72
IV.1.	PROCEDIMIENTO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	74
IV.2.	VARIABLES A ESTUDIO	74
IV.2.1.	Características demográficas y clínicas.....	74
IV.2.2.	Características anatómicas y hemodinámicas de la placa de ateroma	75
IV.2.3.	Determinaciones analíticas.....	76
IV.3.	METODOLOGÍA	77
IV.3.1.	Obtención de muestras.....	77
IV.3.2.	Análisis de parámetros en sangre periférica	78

IV.3.3. Análisis de parámetros en placa de ateroma	82
IV.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	86
IV.5. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS	87
V. RESULTADOS	88
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	90
V.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES MEDIDAS EN SUERO Y PLASMA	95
V.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN PLACA DE ATEROMA.....	100
V.3.1. Características morfológicas de la placa	100
V.3.2. Sintomatología neurológica	106
VI. DISCUSIÓN	114
VI.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	116
VI.2. VARIABLES ANALÍTICAS EN SUERO Y PLASMA	119
VI.3. VARIABLES EN PLACA DE ATEROMA	124
VI.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	128
VII. CONCLUSIONES	130
VIII. BIBLIOGRAFÍA	134
IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO	160

[Escriba aquí]

I. INTRODUCCIÓN

I.1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

Las enfermedades vasculares cerebrales (EVC) forman un grupo heterogéneo de trastornos que involucran la interrupción del flujo sanguíneo cerebral alterando transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo (1).

Según la naturaleza de la lesión producida, existen diferentes entidades (**Figura 1**) (2).

- **Isquemia cerebral:** se incluyen todas las alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, en torno al 80% de los casos totales de EVC. Se considera focal cuando solo afecta una zona del encéfalo, englobando el ataque isquémico transitorio y el infarto cerebral, y global cuando todo el encéfalo se ve afectado.
 - **Ataque isquémico transitorio (AIT):** se define con un episodio breve de disfunción neurológica, con síntomas clínicos que típicamente duran menos de una hora, sin evidencia de lesión isquémica permanente por técnicas de neuroimagen (3). Puede ocasionar amaurosis fugax por un émbolo en la arteria oftálmica. Su pronóstico individual es variable, según el territorio vascular afectado. Estos pacientes tienen alto riesgo de ictus isquémico.
 - **Infarto cerebral o ictus isquémico:** ocasionado por la alteración cualitativa o cuantitativa del flujo sanguíneo a un territorio encefálico, produciendo un déficit neurológico durante más de 24 horas y necrosis tisular. La causa más frecuente es la oclusión aterotrombótica de arterias grandes (infarto aterotrombótico). Otros subgrupos son el infarto cardioembólico, de tipo lacunar, de causa rara y de origen indeterminado.
- **Ictus hemorrágico:** debido a una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo. Supone en torno a un 20% de los casos totales de EVC. Engloba la hemorragia subaracnoidea y hemorragia intracerebral con diferentes subtipos.

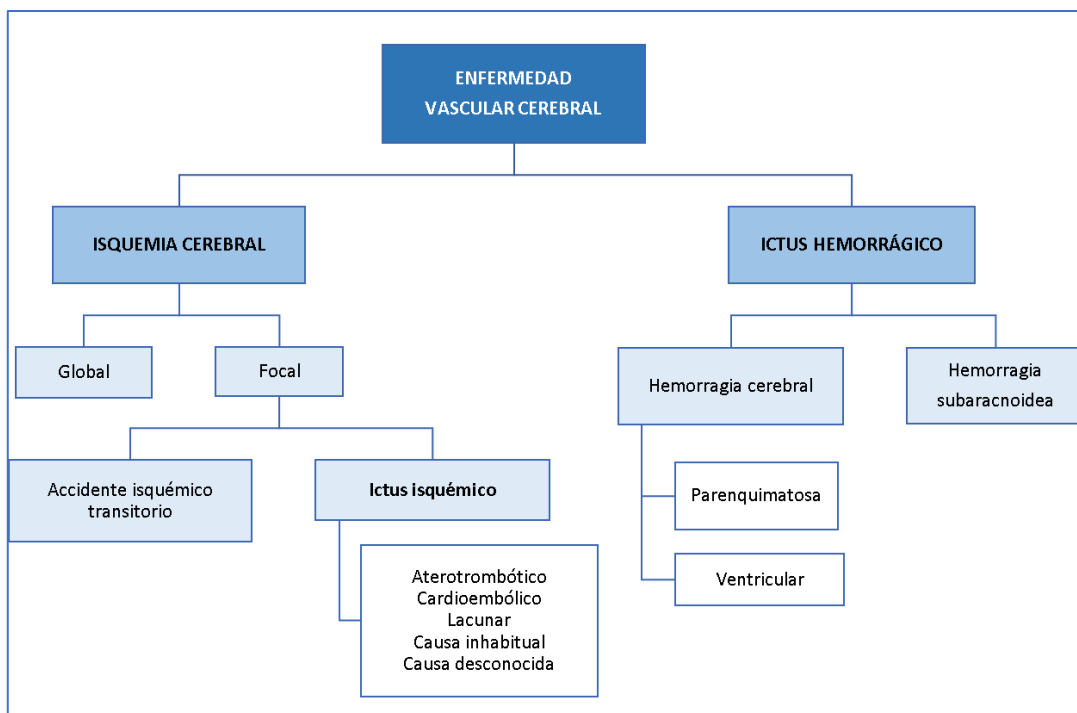


Figura 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza.

I.1.1. Ictus isquémico aterotrombótico

El ictus isquémico es producido por la interrupción del flujo sanguíneo cerebral en una arteria, siendo la falta de oxígeno la principal consecuencia. Esta disminución de flujo produce un área de infarto donde hay muerte celular por necrosis, y otra zona de riesgo pero aún viable con actividad metabólica mínima llamada penumbra isquémica (4). Se debe tratar de recuperar el flujo sanguíneo cerebral en el menor tiempo posible para evitar que la zona de penumbra isquémica se convierta en zona de muerte cerebral (5).

La correcta categorización etiopatogénica del ictus isquémico es fundamental para seleccionar el tratamiento preventivo más adecuado, y con ello disminuir el riesgo de recurrencias (6). De todas las causas, la más frecuente es la aterosclerótica con origen en las arterias carótidas o intracraneales.

El ictus isquémico aterotrombótico se caracteriza por ser un infarto de tamaño mediano o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar. Es imprescindible la presencia de arteriosclerosis generalizada o la demostración de estenosis de las arterias cerebrales correlacionado con la clínica del paciente. Se debe cumplir uno de los dos criterios siguientes (1):

- Aterosclerosis con estenosis: estenosis $\geq 50\%$ del diámetro luminal u oclusión de la arteria en ausencia de otra etiología.
- Aterosclerosis sin estenosis: presencia de placas o estenosis $< 50\%$ en la arteria en ausencia de otra etiología y en presencia de más de dos de los siguientes factores de riesgo vascular cerebral: edad > 50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo o hipercolesterolemia.

I.1.2. Epidemiología y etiopatogenia

En nuestro entorno las EVC entrañan un problema sanitario relevante y acuciante, siendo una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización.

Diversos estudios de las últimas décadas han caracterizado la epidemiología de los EVC en nuestro país, aunque muestran gran variabilidad tanto en metodología como en los límites de edad considerados (7). Los datos referentes a los AIT son complicados de valorar, ya que un elevado porcentaje de los pacientes no llegan a consultar al médico, por lo que nos centraremos en los datos de ictus isquémico.

La incidencia anual de ictus es de 187,4 casos por cada 100.000 habitantes, lo que implica en torno a 71800 nuevos casos cada año (8). La prevalencia se estima en 1,7%, correspondiendo a más de 660.000 personas, produciéndose casi 27.000 defunciones en 2017 por esta causa. Constituyen la segunda causa de mortalidad en la población general (después de las enfermedades cardiovasculares), la primera en mujeres (9) y la tercera en varones.

Se han observado diferencias geográficas, teniendo mayor prevalencia en zonas urbanas respecto a zonas rurales. El perfil sociodemográfico revela que los ictus se producen en personas de mayor edad, varones y con menor nivel de estudios que otras enfermedades (**Figura 2**) (10).

		ICTUS	OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS	TUMORES MALIGNOS	LESIONES O DEFECTOS PERMANENTES POR UN ACCIDENTE
N válido		646.653	7.702.889	1.578.448	2.348.903
Edad	Mediana (rango intercuartílico)	72,0 (21)	63,0 (29)	66,0 (19)	51,0 (26)
	≥ 65 años (%)	67,6	47,5	53,3	25,6
Sexo	Hombres (%)	56,2	50,4	39,2	59,8
	Mujeres (%)	43,8	49,6	60,8	40,2
Nivel de estudios	Primarios o sin estudios (%)	61,7	45,9	46,8	31,9
	Estudios secundarios (%)	27,6	41,3	37,0	54,2
	Estudios universitarios (%)	10,6	12,7	16,2	13,9

Figura 2. Comparación del perfil sociodemográfico de los individuos que había padecido ictus y otros grupos de enfermedades en España durante el año 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).

Del total de altas hospitalarias por ictus producidas en nuestro país en 2017, 54,7% son varones y su número es mayor en los grupos de edad avanzada (**Figura 3**). Esta relación se invierte a partir de la década de los 80 años, donde predominan los casos en mujeres. Este perfil epidemiológico ya se observó en el metaanálisis de *Boix et al* (11) en 2006, donde la probabilidad global de que una mujer sufriera un ictus, comparada con la de los hombres, fue significativamente menor (79%). Se observó un aumento de la prevalencia con la edad, particularmente entre las mujeres, por lo que en las edades más avanzadas la proporción de afectados fue más alta en el sexo femenino.

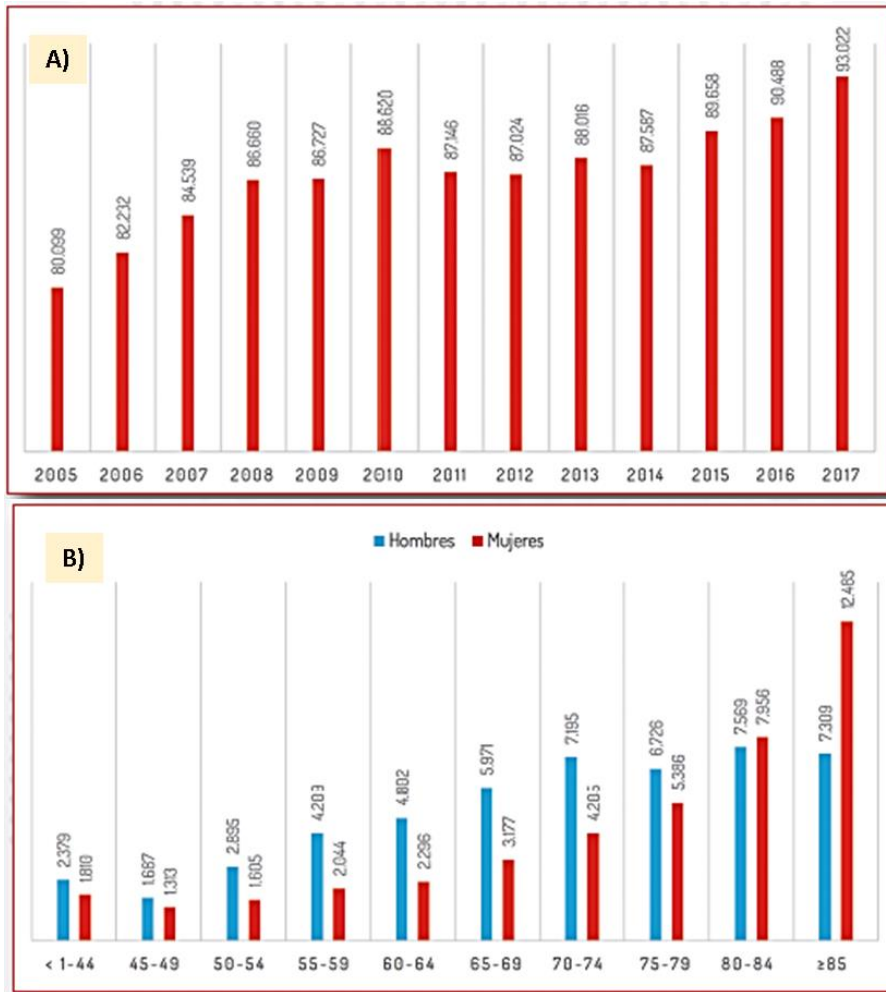


Figura 3. (A) Número de altas hospitalarias por ictus entre 2005-2017 y **(B)** Número de altas hospitalarias por ictus según edad y sexo en 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).

Gracias a la mejora en los cuidados hospitalarios durante la fase aguda la mortalidad por EVC ha disminuido en las últimas décadas. Sin embargo, se ha incrementado la morbilidad de forma paralela, originando una media de 9,9 años de vida perdidos. Dos tercios de los pacientes que sobreviven presentan algún tipo de secuela o discapacidad (12), especialmente en lo referente a la movilidad, independencia para las actividades cotidianas y el dolor (**Figura 4**). Esto incrementa la necesidad de recursos asistenciales sanitarios y no sanitarios, y conlleva un empeoramiento de la calidad de vida.

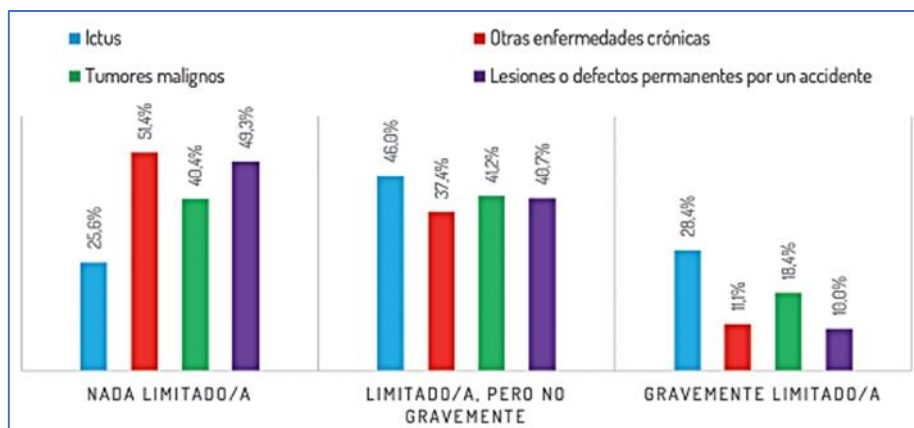


Figura 4. Limitaciones autopercebidas en las actividades cotidianas de pacientes con ictus respecto a otros grupos de enfermedades en España durante el año 2017. Tomado de Atlas del Ictus en España (10).

Además, supone un gasto sociosanitario muy elevado, tanto en la fase aguda como durante el seguimiento. Los pacientes con ictus en fase aguda deben ser atendidos en las primeras 6 horas en unidades especializadas (Unidad de Ictus) e iniciar el tratamiento neurorrehabilitador de manera precoz(13). Según la *European Heart Network* el coste total asociado a ictus en España en 2015 se valoraba en 2908 millones de euros, siendo el 43% gasto sanitario directo, 32% de cuidados informales y 25% derivado de pérdidas de productividad laboral (14).

Según las estimaciones demográficas de las próximas décadas, en las que nuestro país tendrá presumiblemente una de las poblaciones más envejecidas del mundo, es previsible un incremento en la incidencia y prevalencia de esta patología, así como en los gastos asociados.

I.2. ATEROSCLEROSIS

La aterosclerosis es un tipo de arteriosclerosis caracterizado por el depósito de lípidos y colesterol en el espacio subendotelial de la pared de las arterias de calibre grueso y mediano. Estos depósitos promueven la proliferación de ciertos tipos celulares en la pared del vaso, de manera que la luz de la arteria se va estrechando y disminuye el flujo sanguíneo normal. La formación de una placa de ateroma condiciona la alteración estructural y funcional de la íntima arterial, y posteriormente de la capa media y de la adventicia (15).

La placa de ateroma puede afectar a todo el árbol arterial: las arterias coronarias, las arterias del cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y de las extremidades inferiores (16,17). El proceso puede durar décadas, desde que comienza la lesión aterosclerótica hasta que la placa se rompe y se desencadena la formación de un trombo, dando lugar a diversas manifestaciones

dependiendo del territorio afectado. Se utiliza también el término de enfermedad aterotrombótica, incluyendo ambos procesos en la misma entidad.

I.2.1. Aspectos morfológicos de la aterosclerosis

Estructura de la pared arterial

La pared arterial está formada por tres capas concéntricas desde el interior al exterior, denominadas íntima, media y adventicia (**Figura 5**).

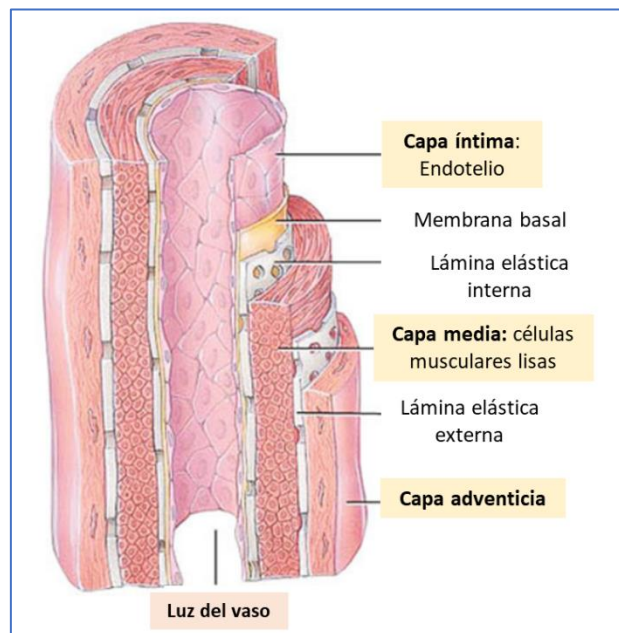


Figura 5. Estructura de la pared arterial.

- La capa íntima está formada por células endoteliales, constituyendo un recubrimiento liso. El endotelio tiene propiedades de vasodilatación, anticoagulación y antiproliferación. Mantiene la circulación y el tono sanguíneo, segrega sustancias vasoactivas como el óxido nítrico (NO) y evita la adhesión plaquetaria y el reclutamiento de monocitos (18).
- La capa media está compuesta por fibras musculares lisas dispuestas de forma concéntrica, cuyo número depende del grosor de la arteria. La matriz extracelular está formada por fibras elásticas y de colágeno, en proporción variable.

- La capa adventicia está constituida por células musculares lisas y tejido conjuntivo, compuesto por fibroblastos y colágeno. Se fusiona con el tejido conectivo que rodea los vasos, nervios y órganos colindantes.

Los límites entre las capas están bien definidos, ya que las separan capas de elastina. Encontramos la lámina elástica interna entre las capas íntima y media, y la lámina elástica externa entre las capas media y la adventicia.

Formación y progresión de la placa de ateroma

Diversos estímulos hemodinámicos y sistémicos (dislipemia, hiperglucemia, hipertensión arterial, entre otros) condicionan una disfunción endotelial que se manifiesta en distintos lugares propensos del árbol arterial, que compromete la integridad del endotelio como barrera.

Los primeros cambios detectables de una lesión aterosclerótica son el aumento de la permeabilidad, el atrapamiento y la modificación fisicoquímica de lipoproteínas circulantes en el espacio subendotelial (19).

Las LDL son las partículas aterogénicas por excelencia, pero otras lipoproteínas que contienen apoB (como la lipoproteína (a), VLDL e IDL) también contribuyen a la aterogenicidad, ya que pueden atravesar la membrana endotelial por su tamaño. Las LDL atrapadas en el espacio subendotelial interactúan con proteoglicanos y proteínas que modifican su estructura (mediante oxidación, agregación o proteólisis enzimática) favoreciendo su retención (20).

A continuación, se inicia un reclutamiento selectivo de monocitos circulantes hacia la íntima, donde se diferencian a macrófagos e internalizan las LDL modificadas y retenidas a través de unos receptores no específicos y no regulados denominados Scavenger (SRAI y CD36). El colesterol captado por los macrófagos se esterifica en su interior por la enzima acil coenzima A colesterol transferasa 2 y se acumula en gotas lipídicas en el citoplasma. Los macrófagos repletos de lípidos se transforman en células espumosas, el sello distintivo de la estría grasa (lesión aterosclerótica inicial) y posteriormente de la placa de ateroma.

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes, que por su tamaño pueden atravesar el endotelio, también son captadas por los receptores Scavenger de los macrófagos directamente sin modificación y contribuyen a la formación de las células espumosas.

A medida que la lesión progresa, se produce apoptosis de macrófagos y aparecen áreas confluentes de necrosis conteniendo restos celulares, cristales de colesterol, proteasas y material protrombótico que constituyen el centro de la placa aterosclerótica en formación.

Las células espumosas e inflamatorias continúan reclutando monocitos al espacio subendotelial y se forman y aumentan las estrías grasas. Múltiples citocinas y factores de crecimiento producidos por el endotelio activado y los macrófagos actúan sobre las células musculares lisas (CML) próximas para inducir su proliferación y la síntesis de componentes de la matriz extracelular dentro del espacio subendotelial (21). La remodelación estructural progresiva de esa lesión fibrosa da lugar a la formación de una cubierta fibrosa, que recubre un núcleo necrótico rico en lípidos compuesto por lipoproteínas oxidadas, cristales de colesterol y restos celulares, acompañándose de diversos grados de remodelación de la matriz y calcificación. La placa fibrosa continúa creciendo con material como colágeno y elastina y obstruye de forma parcial la luz del vaso.

Los extremos de las placas contienen una rica población de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T activados, células NK y células dendríticas) que modulan el fenotipo proinflamatorio endotelial y contribuyen a la inestabilidad estructural de la placa mediante la modificación proteolítica de sus componentes de la matriz extracelular (22,23).

La placa estable puede evolucionar a placa vulnerable y a su ruptura cuando los macrófagos activados producen una respuesta inflamatoria con liberación de citoquinas, linfocitos T y proteasas que provocan un adelgazamiento de la capa fibrosa que recubre el núcleo necrótico. Cuando la placa se rompe hay exposición aguda del contenido del núcleo necrótico a los factores procoagulantes y protrombóticos y se forma el trombo (**Figura 6**) que ocasiona los eventos clínicos (19).

En un individuo determinado pueden coexistir múltiples placas ateroscleróticas, cada una de ellas en distinta fase de formación y evolución (24).

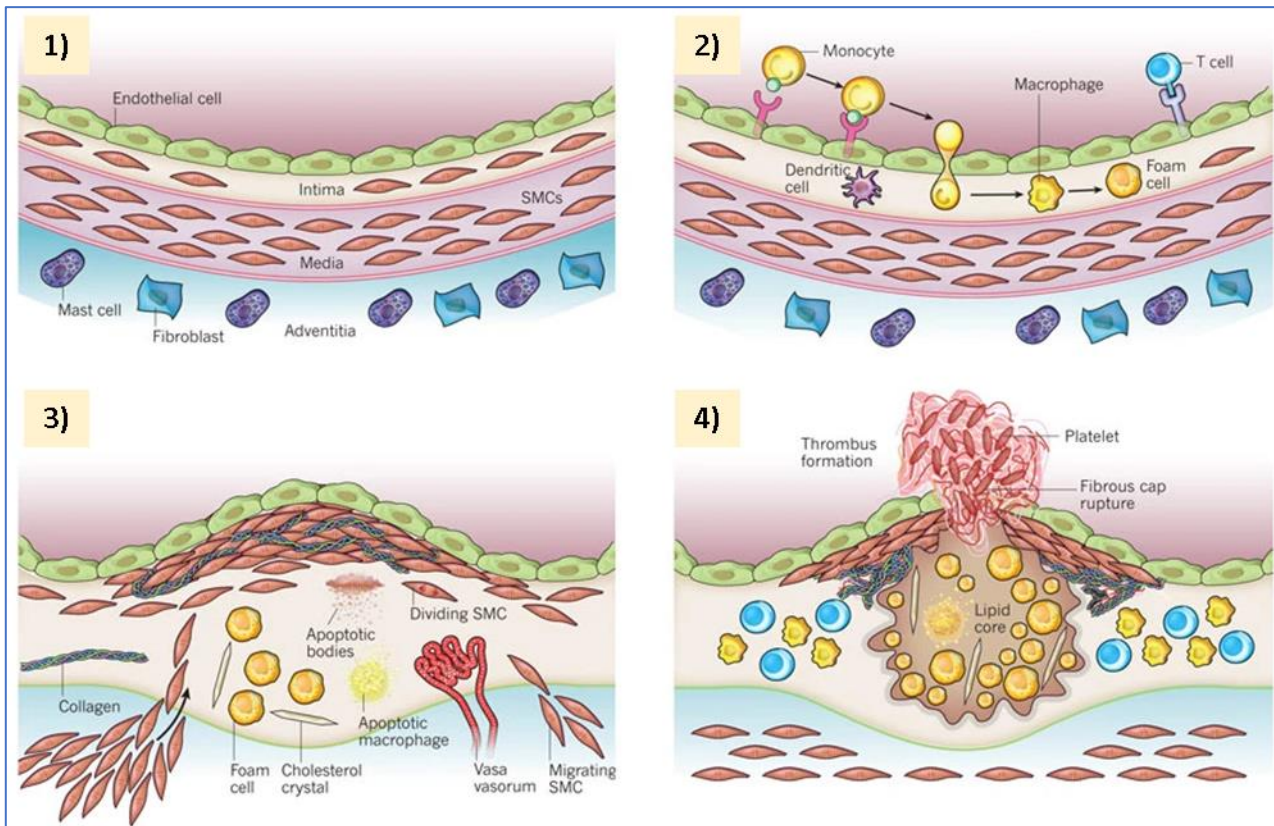


Figura 6. Proceso de formación de la placa de ateroma hasta la rotura y trombosis. **1)** Estructura vascular arterial normal, el inicio del proceso comienza con el incremento de la permeabilidad. **2)** Reclutamiento de monocitos, transformación a macrófagos e internalización de lípidos hasta la formación de células espumosas. **3)** Remodelación estructural por la proliferación de CML y síntesis de moléculas de matriz extracelular. Las placas avanzadas contienen restos apoptóticos, cristales de colesterol y microvasos. **4)** Fractura de la cubierta fibrosa de la placa, desencadenando un trombo hacia la luz del vaso. Tomado de *Libby et al* (16).

Estadios de la placa aterosclerótica

El *American Heart Association's Committee on Vascular Lesions* recomendó una clasificación numérica de los tipos de lesiones ateroscleróticas definidas histológicamente, y la clasificación morfológica de Stary (**Figura 7**) se consideró la más apropiada (25,26).

- La **Lesión de tipo I**, también denominada lesión inicial, consiste en cambios iniciales y mínimos que no aumentan el espesor de la pared arterial. Consiste en macrófagos que contienen gotas lipídicas citoplasmáticas observables en la íntima. Pueden suceder desde los primeros años de vida (27).
- La **Lesión de tipo II** contiene un mayor número de macrófagos con acúmulo citoplasmático de lípidos y células de músculo liso, formando la estría grasa.

- La **Lesión de tipo III**, denominada lesión intermedia, transicional o preateroma, está formada por grandes acúmulos de macrófagos espumosos que dan lugar a depósitos extracelulares de lípidos.
- La **Lesión de tipo IV**, ateroma o placa fibrosa, ya se considera una lesión avanzada por la desorganización de la íntima. Está formada por un centro lipídico, con abundantes depósitos extracelulares de lípidos y en ocasiones cristales de colesterol. La luz del vaso puede estrecharse levemente y ocasionar síntomas si se producen fisuras en su superficie. Pueden aparecer desde la segunda década de la vida.
- La **Lesión tipo V** se produce cuando la placa se enriquece en colágeno y tejido fibroso. Se consideran lesiones vulnerables a la rotura debido a la abundancia de macrófagos (28). Si el nuevo tejido conjuntivo fibroso forma parte de la lesión con un centro lipídico se denomina fibroateroma o lesión **Va**. Si se observan zonas de calcificación es tipo **Vb** y si el centro lipídico no existe o es mínimo se denomina **Vc**.
- La **Lesión tipo VI**, se denomina fibroateroma complicado o lesión complicada. Se subdivide en tipo **Vla** o rotura de la superficie con trombo y hemorragia, tipo **Vlb** o presencia de trombo sin hemorragia y tipo **Vlc** o hemorragia sin trombo. Entre las múltiples causas, destacan la erosión de la lesión previa, rotura de los capilares neoformados o cambios de flujo sanguíneo turbulento (29). Ocurren a partir de la tercera o cuarta década de vida.
- La **Lesión tipo VII** es una lesión calcificada. Se observa una mineralización importante, donde el calcio reemplaza el depósito extracelular de lípidos en proporción variable. Puede ocurrir a partir de la cuarta década de vida.
- La **Lesión tipo VIII** es una lesión fibrótica, más frecuente en arterias de extremidades inferiores. Tienen un mínimo componente lipídico, formadas en su mayor parte por colágeno.

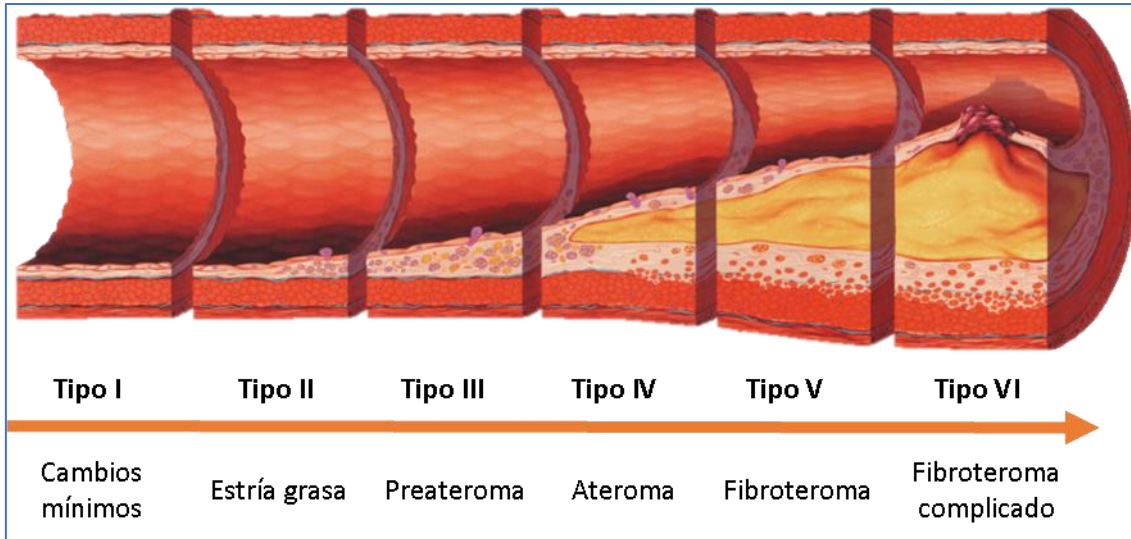


Figura 7. Secuencia de lesiones ateroscleróticas en secciones transversales de arteria. Modificado de *Stary et al* (26).

La morbimortalidad de las placas es característica de las lesiones IV y V, donde se producen con más frecuencia la rotura de la superficie de la placa con hematoma, hemorragia o depósito de trombo (**Figura 8**). Las lesiones con trombo pueden evolucionar de diferente forma, produciéndose una rotura de la placa, erosión o calcificación. Estas lesiones se asocian frecuentemente con síntomas y embolizaciones (30–32).

Nomenclatura e histología principal	Progresión de la aterosclerosis	Inicio	Mecanismo de crecimiento	Correlación clínica
Tipo I: Lesión inicial • Células espumosas aisladas		A partir de la primera década	Por acumulación lipídica	Silente
Tipo II: Estría grasa • Acumulación lipídica intracelular		A partir de la tercera década		
Tipo III: Preateroma • Tipo II + depósitos lipídicos extracelulares pequeños				
Tipo IV: Ateroma • Tipo II + núcleo lipídico extracelular		A partir de la cuarta década	Incremento de músculo liso y colágeno	Silente o con síntomas
Tipo V: Fibroateroma • Núcleo lipídico y capa fibrótica. Uno o múltiples.			Trombosis y/o hematoma	
Tipo VI: Fibroateroma complicado/rotura • Erosión • Hemorragia • Trombosis				

Figura 8. Principales características de las diferentes etapas de formación de la placa aterogénica. Modificado de *Stary et al* (26).

Estabilidad de la placa de ateroma

Las placas ateroscleróticas se pueden clasificar en estables o inestables según su tendencia a la rotura o erosión, observándose diferencias en la aparición de manifestaciones clínicas (33).

La **placa estable** se caracteriza por un escaso contenido en ésteres de colesterol, una cubierta fibrosa gruesa con abundantes CML y matriz extracelular con escaso infiltrado inflamatorio. Estas placas permanecen estáticas o crecen lentamente, incluso durante décadas. La **placa inestable** se define como aquella con tendencia a la rotura, lo que puede ocasionar trombosis, oclusión o infarto bastante tiempo antes de generar una estenosis hemodinámicamente significativa. El estudio histológico de estas placas muestra una alta concentración de lípidos (**Figura 9**), una cubierta fibrosa delgada con poca proliferación de CML y escasa presencia de colágeno, así como un importante infiltrado inflamatorio compuesto por células linfomonocitarias y macrófagos (34,35).

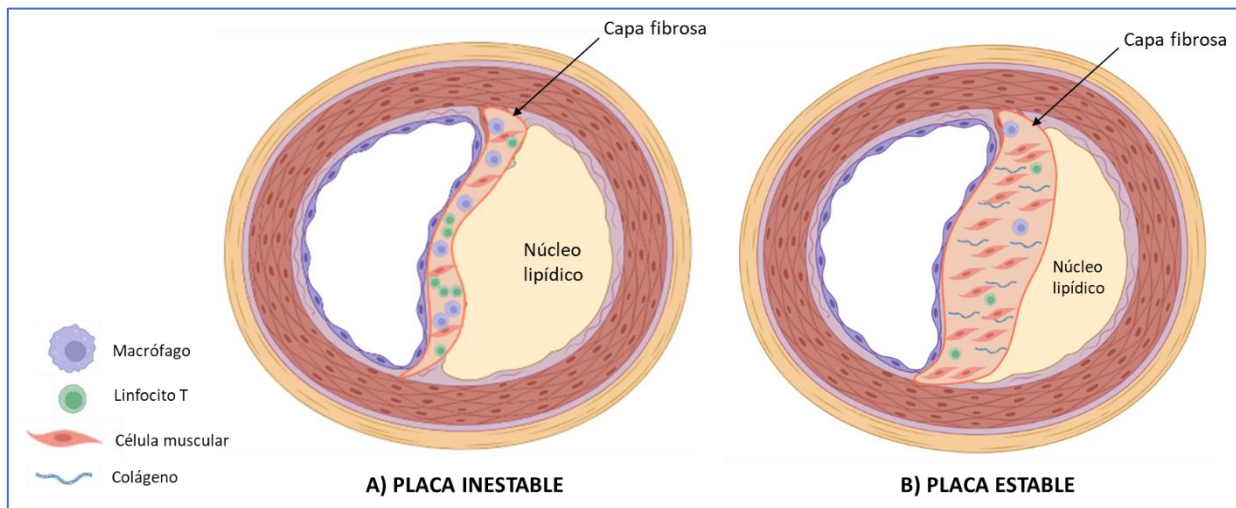


Figura 9. Características de la placa inestable (A) y la placa estable (B).

La tendencia a la rotura está determinada por varios factores: el tamaño y consistencia del núcleo lipídico, el grosor de la cápsula fibrosa, la intensidad de los procesos inflamatorios en su interior, la neovascularización y desencadenantes biomecánicos.

El proceso inflamatorio del interior de la placa es crucial. Los macrófagos degradan la matriz extracelular mediante la secreción de enzimas proteolíticas como metaloproteinasas y catepsinas, debilitando la cubierta fibrosa y favoreciendo su rotura. Por otro lado, los linfocitos T inducen la producción de metaloproteinasas de los macrófagos mediante la estimulación de CD40, así como la apoptosis de las células musculares lisas mediante la producción de IL-1,

reduciendo la síntesis de colágeno y estimulando la degradación de tejido conectivo (36–38). Estos mecanismos inflamatorios también pueden generar la erosión superficial de la capa endotelial sin llegar a fracturar la cubierta fibrosa (39).

La neovascularización de la cubierta fibrosa también es mayor en las placas con mayor grado de necrosis y en casos de rotura y hemorragia. Esta angiogénesis se relaciona con la hemorragia intraplaca (40,41). Además, los microvasos están relacionados con un incremento de moléculas de adhesión endotelial (E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1) que originan una mayor adhesión y migración leucocitaria hacia la lesión aterosclerótica, generando una mayor infiltración inflamatoria y progresión de la placa.

Además de la vulnerabilidad intrínseca de la placa, la rotura depende de las tensiones extrínsecas que sufre, los desencadenantes de rotura (**Figura 10**). Se desencadenará por un repentino incremento de la tensión de la placa, como un aumento brusco de la tensión arterial o del número de pulsaciones, por vasoconstricción y hemorragia intraplaca, o por una reducción de su resistencia (35,42).

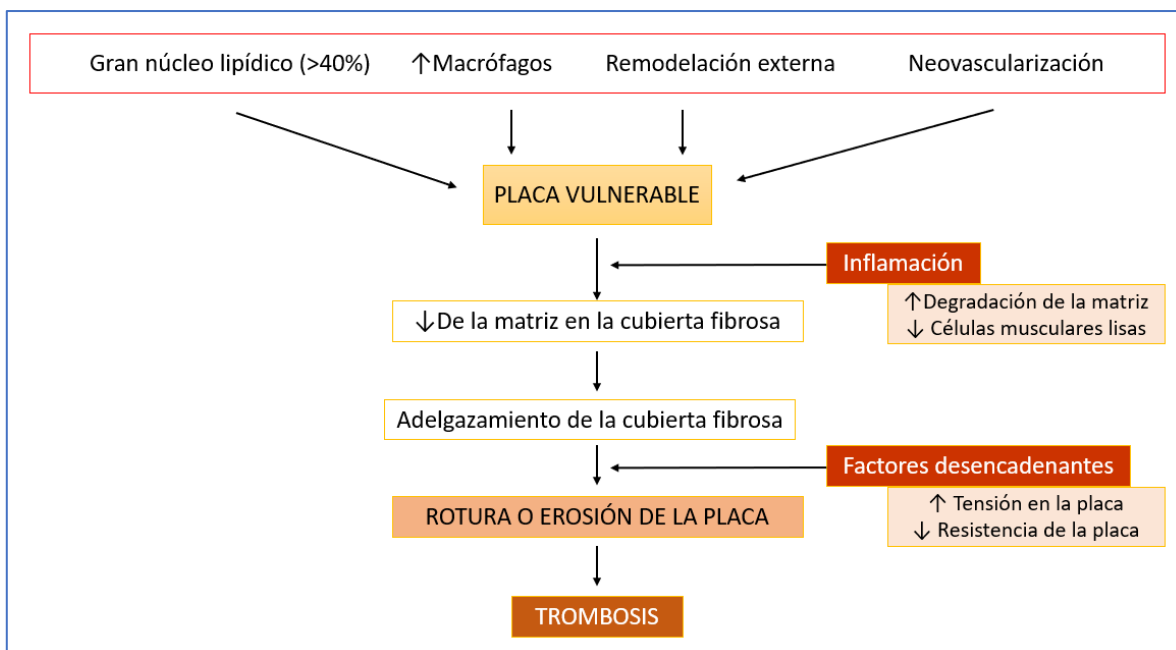


Figura 10. Esquema de los mecanismos fisiopatológicos de la vulnerabilidad de la placa, rotura y trombosis. Modificado de *Malpartida et al* (42).

Durante mucho tiempo se pensó que la lesión intensamente estenótica era la responsable de los síndromes coronarios agudos, y el grado de estenosis es el principal criterio para considerar la posibilidad de una endarterectomía carotídea (35,42). Sin embargo, se ha podido averiguar

que a menudo son estenosis más moderadas las que constituyen mayor riesgo para las manifestaciones clínicas. La evolución natural de las lesiones ateroscleróticas con el mismo grado de estenosis difiere en los pacientes sintomáticos respecto a los asintomáticos, con una recurrencia clínica superior al 13% en los primeros y del 1-2% en los segundos (36). Otras ocasiones, placas moderadamente estenóticas evolucionan rápidamente causando alteraciones cerebrovasculares graves mientras que estenosis más importantes permanecen asintomáticas. Esto nos indica **dos tipos de enfermedad carotídea**: una forma estable, con poca probabilidad de producir ictus isquémico, y otra inestable, no necesariamente más estenótica, con un alto riesgo de producir síntomas (35).

1.2.2. Manifestaciones clínicas de la aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad crónica, progresiva y sistémica que puede afectar a diferentes arterias simultáneamente, pero con diferente grado de progresión. La lesión aterosclerótica puede permanecer asintomática durante décadas, apareciendo los signos y síntomas cuando las lesiones obstruyen el flujo sanguíneo. La presencia de afectación vascular en una localización concreta se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla en otra localización (43).

Las manifestaciones clínicas dependen de los vasos afectados. Si la lesión aterosclerótica afecta a las coronarias aparece síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio o muerte súbita. Si aparece en las arterias cerebrales cursa con isquemia cerebral, y en las arterias periféricas puede originar claudicación intermitente o isquemia aguda de los miembros inferiores. Puede aparecer de forma súbita por la rotura de la placa y formación del trombo, como en el síndrome coronario agudo y en el ictus isquémico; o de forma crónica, por estenosis progresiva, como en la claudicación intermitente o la angina estable (44).

La **aterosclerosis carotídea** es la principal causa de EVC. El sector proximal de la arteria carótida interna y en la bifurcación carotídea son los sectores con mayor presencia de placas ateroscleróticas, siendo esta última la causante del 40% de las manifestaciones clínicas (25). A medida que va creciendo la placa, la luz del vaso reduce su diámetro.

La **estenosis carotídea** puede cursar asintomática o generando isquemia cerebral (AIT o ictus isquémico), considerándose uno de los principales factores de riesgo para la aparición de ictus isquémico (45). El mecanismo de isquemia puede ser un émbolo de material trombótico o una

disminución del flujo sanguíneo debido a la estenosis junto a una compensación colateral inadecuada (46).

El **soplo carotídeo** se detecta mediante auscultación de la arteria carótida y es el único signo que puede ser identificado en el paciente con estenosis carotídea asintomática, aunque es considerado un mal predictor de la misma. Sin embargo, su presencia es útil en pacientes sintomáticos para realizar un cribado de la estenosis carotídea por angiografía (47,48).

1.2.3. Factores de riesgo de la aterosclerosis

El conocimiento de los factores de riesgo (FR) relacionados con el desarrollo de aterosclerosis es una gran herramienta para la identificación de pacientes susceptibles y establecer estrategias de prevención (49). Los principales FR aparecen recogidos en la **Tabla 1**.

Factores de riesgo de la aterosclerosis		
No modificables	Modificables	Otros
Edad	Hipertensión	Lipoproteína (a)
Sexo	Diabetes mellitus	Hiperhomocisteinemia
Raza	Obesidad	Inflamación
Herencia	Síndrome metabólico	Daño en ADN
	Lípidos y lipoproteínas	Factores de la placa
	Tabaco	
	Dieta	
	Sedentarismo	
	Factores psicosociales	

Tabla 1. Principales factores de riesgo de la aterosclerosis.

Engloban los FR no modificables y los FR modificables, aquellos capaces de disminuir o eliminar su intensidad tras determinadas intervenciones terapéuticas (30,50).

FR no modificables:

- **Edad:** La prevalencia de cualquier enfermedad vascular se incrementa con la edad, llegando a duplicarse el riesgo con cada década de vida a partir de los 40 años. En el *Framingham Heart Study*, se atribuye a la edad hasta 7 de 14 puntos máximos para predecir el riesgo cardiovascular a los 10 años (51,52).

- **Sexo:** El sexo masculino está asociado con un mayor riesgo cardiovascular y con mayor mortalidad por eventos cardiovasculares. En el sexo femenino se observa un mayor riesgo en mujeres postmenopáusicas respecto a las mujeres premenopáusicas. Puede ser debido al efecto protector de los estrógenos y de HDL más elevados en mujeres premenopáusicas, aunque no se ha demostrado que el aporte exógeno de estrógenos mejore el riesgo cardiovascular (53–56).
- **Raza:** La incidencia, mortalidad y morbilidad de eventos cardiovasculares es mayor en afroamericanos que en caucásicos que viven en la misma región. Además, los individuos de raza negra tienen mayor incidencia de hipertensión arterial. Los individuos de origen surasiático tienen mayor mortalidad que los de raza blanca tras un fallo cardíaco (57,58).
- **Herencia:** Los antecedentes familiares son un FR independiente. La aparición de enfermedad aterosclerótica o muerte por enfermedad cardiovascular en un pariente de primer grado antes de los 55 años en hombres y 65 en mujeres denota antecedentes familiares significativos (59–61).

FR modificables:

- **Hipertensión:** Se define como una presión sistólica por encima de 140 mmHg o una presión diastólica superior a 90 mmHg. Es un FR clásico de resultados cardiovasculares adversos y un FR mayor para el desarrollo de aterosclerosis. La hipertensión se relaciona con la edad, ya que el 75% de los mayores de 75 años pueden padecerla. Los pacientes con hipertensión basal tienen un 17% más de riesgo cardiovascular a lo largo de la vida (62–64).
- **Diabetes mellitus:** La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la glucemia elevada se asocian a enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico. Estos pacientes tienen un riesgo de aterosclerosis coronaria entre 3-5 veces más que la población no diabética. Además, tienen una alta prevalencia de otros FR como hipertensión arterial y dislipemia (65,66).

- **Obesidad:** Se define como el índice de masa corporal superior a 30 Kg/m². Es un factor independiente para padecer enfermedad cardiovascular y se asocia con un incremento del riesgo relativo de ictus isquémico (RR 1,64; IC del 95%: 1,36-1,99) (67). La distribución regional de la grasa tiene gran importancia, observándose mayor riesgo cardiovascular en la localización intraabdominal que en la periférica. Se asocia a otros FR como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipemia (68,69).
- **Síndrome metabólico:** Se caracteriza por el incremento del perímetro de la cintura (exceso de grasa abdominal), hipertensión arterial, hiperglucemia o resistencia a la insulina y dislipemia. Se considera un FR para enfermedad cardiovascular y diabetes (70,71).
- **Lípidos y lipoproteínas:** Las lipoproteínas constan de una estructura pseudomicelar cuya parte central es hidrofóbica, rodeada de una capa hidrofílica. En la parte central se encuentran los lípidos hidrofóbicos (triglicéridos (TG) y ésteres de colesterol) y en la capa hidrofílica los fosfolípidos, colesterol y la parte proteica, denominada apolipoproteína (**Figura 11**).

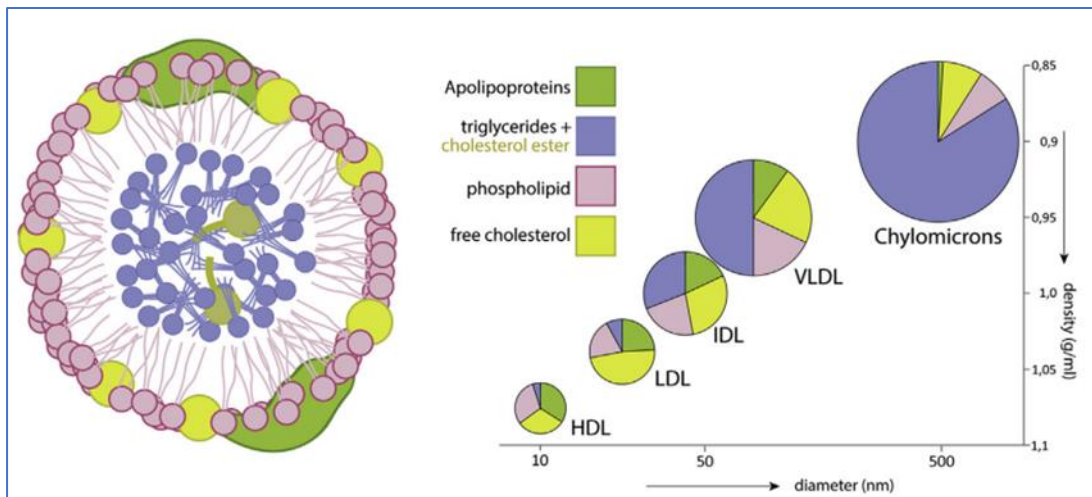


Figura 11. Composición y clasificación de las principales lipoproteínas en base a su diámetro y densidad. Tomado de *van Leeuwen et al* (72).

Están estrechamente relacionados con los procesos de formación y progresión de la placa aterosclerótica. Los principales factores implicados son la elevación plasmática del colesterol total (CT), colesterol de LDL (C-LDL), TG y lipoproteína (a), disminución de colesterol de HDL (C-HDL) y la presencia de partículas LDL pequeñas y densas (73).

- **LDL:** Está formada por colesterol, TG, fosfolípidos, apoB-100 y C-III. La elevación plasmática de lipoproteínas con apoB-100 puede inducir el desarrollo de aterosclerosis incluso sin otros factores de riesgo (74).
- **TG:** El incremento de su concentración está influenciado por la dieta, el estilo de vida sedentario, algunos fármacos y factores genéticos. La hipertrigliceridemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Se asocia con frecuencia a dislipemia aterogénica. Se consideran concentraciones óptimas <150 mg/dL (75,76).
- **HDL:** Tiene propiedades antiaterogénicas debido a su función como transporte reverso de colesterol (de los macrófagos y tejidos al hígado para la formación de sales biliares), propiedades antioxidantes, antitrombóticas y mantenimiento de la función endotelial. Niveles elevados se asocian con la disminución del riesgo cardiovascular (77–79).
- **LDL pequeñas y densas:** Son capaces de atravesar la barrera endotelial y quedar retenidas con mayor facilidad que las LDL convencionales. El fenotipo de LDL pequeñas y densas está asociado a la presencia conjunta de otros factores de riesgo como hipertrigliceridemia, incremento de VLDL e IDL y reducción de HDL (80–82).

La **dislipemia aterogénica** se caracteriza por hipertrigliceridemia y descenso de C-HDL, acompañada generalmente por un aumento de lipoproteínas con apoB ricas en TG y un incremento moderado de colesterol-LDL con predominio de partículas LDL pequeñas y densas. Está asociada a sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico, muy prevalentes y con un alto riesgo cardiovascular. En la población española está presente en un 34% de los diabéticos, 21% de pacientes de alto riesgo con C-LDL controlado y 21-34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular (83–86).

- **Tabaco:** Es un factor de riesgo mayor. El hábito tabáquico se asocia con cambios en la concentración lipídica (elevación de C-LDL, TG y disminución de C-HDL, formación de LDL oxidadas por los radicales libres y por la disminución de paraoxonasa) y en la resistencia a la insulina. Incrementa marcadores inflamatorios como la PCR, IL-6 y TNF

alfa y favorece el aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. El incremento de riesgo cardiovascular es dosis-dependiente y acumulativo, observándose efectos negativos también en la exposición pasiva. El abandono del tabaco es efectivo en la disminución del riesgo cardiovascular, ya que se alcanzan niveles de riesgo similares en exfumadores a no fumadores en dos años para infarto de miocardio (52,87–90). El tabaquismo aumenta la prevalencia de enfermedad estenótica carotídea asintomática (OR: 3,0; IC del 95%: 2,1-4,4), la progresión de la placa y el ictus isquémico (91).

- **Dieta:** Los factores dietéticos asociados a eventos cardiovasculares engloban alimentos con alto índice glucémico, alto consumo de carne roja, alimentos ricos en ácidos grasos trans y bajo consumo de frutas, verduras y fibra (92,93).
- **Sedentarismo:** Un estilo de vida sedentario se asocia con eventos cardiovasculares adversos. El ejercicio, incluso moderado, tiene un efecto protector frente a la cardiopatía coronaria y disminuye la mortalidad por cualquier causa. El ejercicio moderado a intenso confiere una reducción del riesgo relativo de ictus del 25% (67). Además, la realización de ejercicio físico produce un aumento del C-HDL, la disminución de la presión arterial, la resistencia a la insulina y promueve la pérdida de peso (94–96).
- **Factores psicosociales:** El estrés, la depresión, la ira y otros factores se han correlacionado con eventos cardiovasculares adversos. La relación entre el estrés y la aterosclerosis puede ser directa causando disfunción endotelial, e indirecta, incrementando otros FR como la hipertensión arterial y mayor consumo de tabaco (97,98).

Otros factores:

- **Lipoproteína (a) (Lp(a)):** Es una lipoproteína plasmática muy heterogénea cuya estructura es similar al LDL en cuanto a tamaño, composición lipídica y presencia de apoB-100. La principal diferencia estructural y funcional es la presencia de una segunda proteína altamente glicosilada, la apolipoproteína (a), presente en proporción molar 1:1 con la apoB-100. La aterogenicidad de la Lp(a) es debida a sus propiedades proaterogénicas, proinflamatorias y potencialmente

antifibrinolíticas (**Figura 12**).

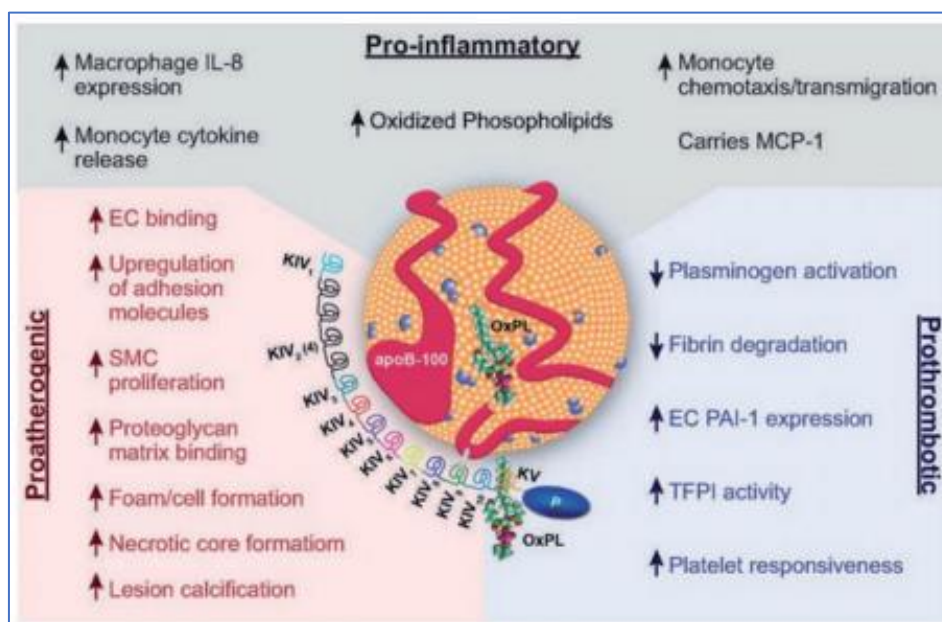


Figura 12. Principales características aterogénicas de Lp(a) (99).

El control genético explica el 90% de las variaciones de su concentración plasmática, asociada al gen LPA, por lo que es relativamente estable, no se ve afectada por el estilo de vida y no es necesario su medición reiterada. La concentración de Lp(a) >50 mg/dL tiene una prevalencia del 20%. La presencia de niveles elevados es indicación de una conducta terapéutica de mayor intensidad en la reducción del C-LDL, así como un control de los descendientes debido al patrón hereditario autosómico codominante, aunque no hay un consenso en cuanto al punto de corte. La mayoría de las guías clínicas no recomiendan la determinación universal de Lp(a) y sugieren una medición centrada en la consideración de Lp(a) elevada como FR, en parte debido a la falta de métodos estandarizados para su determinación (99–101).

- **Hiperhomocisteinemia:** Los niveles elevados de homocisteína en sangre tienen propiedades aterogénicas y protrombóticas. Contribuyen al engrosamiento de la íntima, hipertrofia de células musculares lisas, acumulación de plaquetas y formación de trombos. La hiperhomocisteinemia se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, y no se han obtenido efectos protectores con la disminución de su concentración (102–104).

- **Inflamación:** Se conocen numerosos marcadores de inflamación asociados a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, en la lesión aterosclerótica están presentes diversos componentes inflamatorios, como una variedad de citoquinas liberadas por los macrófagos (105). Destacan:
 - **Proteína C Reactiva (PCR):** Es una proteína de fase aguda de síntesis hepática, producida por el estímulo de citocinas como IL-6 y TNF α . Participa en la progresión de la aterosclerosis, favoreciendo el reclutamiento y la fagocitosis de LDL por los macrófagos, aunque no se ha establecido una relación causal. El nivel de inflamación basal de un individuo, evaluado por la concentración plasmática de PCR, predice el riesgo a largo plazo de sufrir un evento cardiovascular adverso y mejora la estratificación del riesgo (22,106,107).
 - **Mieloperoxidasa:** Es una enzima leucocitaria segregada durante el proceso inflamatorio agudo, cuya función es promover la oxidación de las lipoproteínas. Sus niveles elevados se asocian con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca más avanzada (108,109).

El riesgo cardiovascular se ha asociado también a otros marcadores de inflamación, como la elevación de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular, interleucinas (IL1, IL3, IL6, IL8), TNF α , factor de crecimiento transformante β , moléculas de adhesión intercelular ICAM-1, P-selectina, catepsina S y fosfolipasa A2, aunque en menor medida que la PCR y la mayoría no se utilizan de forma rutinaria en la práctica asistencial (110–116).

- **Daño en el DNA mitocondrial:** Afecta a la progresión y alteración de la placa aterosclerótica. En modelos animales, las lesiones en el DNA mitocondrial precedieron al desarrollo y mayor tamaño de placas en la aorta. En pacientes, lesiones en el DNA mitocondrial leucocitario se asociaron a fibroateromas de capa fina, asociados a un alto riesgo de evento cardiovascular adverso (117–119).
- **Factores de la placa**
 - **Características del flujo:** La placa de ateroma aparece frecuentemente en las zonas del vaso con curvas, bifurcaciones y ramificaciones. La alteración del

flujo sanguíneo puede alterar la función del endotelio, contribuyendo al desarrollo de la placa (120).

- **Rotura o erosión de la placa:** Los síndromes coronarios y cerebrovasculares agudos suelen deberse a la rotura o erosión de placas que conducen a la trombosis. La rotura o erosión de la placa también puede ser silente; las roturas y trombosis silentes repetidas, seguidas de cicatrización, pueden causar progresión de la aterosclerosis (121).
- **Hemorragia intraplaca:** Es el resultado de la neovascularización de la placa y del incremento de la permeabilidad de los nuevos vasos. Conduce a la progresión acelerada de la placa, a su inestabilidad y a eventos isquémicos (122,123).

El conocimiento de estos FR y el tratamiento de aquellos potencialmente modificables puede permitir la vigilancia estrecha de pacientes de alto riesgo, evitar manifestaciones clínicas y realizar una adecuada prevención secundaria una vez establecida la patología (50).

1.2.4. Evaluación y diagnóstico de la estenosis carotídea

La definición de estenosis de la arteria carótida asintomática o sintomática se basa en la historia clínica y la exploración física, dependiendo de si existen o no síntomas o signos de isquemia del territorio carotídeo.

Los métodos de evaluación del grado de estenosis varían en cuanto a técnica y precisión. Para poder generalizar los resultados de los ensayos clínicos, es necesario que la medición sea uniforme (124). Se emplean tres métodos diferentes: NASCET, ECST y CC.

Se utilizan cuatro modalidades diagnósticas para obtener imágenes directas de la arteria carótida interna: la angiografía cerebral convencional, la ecografía dúplex carotídea (doppler carotídeo), la angiografía por resonancia magnética (Angio-RM) y la angiografía por tomografía computarizada (Angio-TC).

Evaluación de la estenosis: Criterios NASCET, ECST y CC

Actualmente se utilizan tres métodos (NASCET, ECST y CC) para la valoración de la estenosis carotídea. Originalmente se idearon para su uso con angiografía convencional con contraste, pero también pueden utilizarse con angio-RM y angio-TC.

- El método **NASCET** (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*) mide el diámetro de la luz residual en la porción más estenótica del vaso y lo compara con el diámetro de la luz en la arteria carótida interna normal distal a la estenosis (125).
- El método del Ensayo Europeo de Cirugía Carotídea (**ECST**) mide el diámetro de la luz en la porción más estenótica del vaso y lo compara con el diámetro original probable estimado en el lugar de la estenosis máxima (126).
- El método de la Carótida Común (**CC**) mide el diámetro de la luz residual en la porción más estenótica del vaso y lo compara con el diámetro de la luz en la arteria carótida común proximal (127,128).

La estenosis máxima suele producirse en el bulbo carotídeo, una porción de la arteria más ancha que el segmento distal. Como resultado, el mismo grado de estenosis se cuantifica como un mayor porcentaje cuando se mide con los métodos ECST o CC que al emplear el criterio NASCET. La metodología ECST también requiere una suposición del lumen verdadero, lo que aumenta el riesgo de variabilidad interobservador. (**Figura 13**).

A pesar de estas diferencias, los resultados de los tres métodos tienen una relación casi lineal entre sí y proporcionan datos de valor pronóstico similar. Se han determinado medidas equivalentes para los tres métodos (127,129).

- Una estenosis del 50% con el método NASCET es comparable a una estenosis del 65% con los métodos ECST y CC.
- Una estenosis del 70% con el método NASCET es comparable a una estenosis del 82% con los métodos ECST y CC.

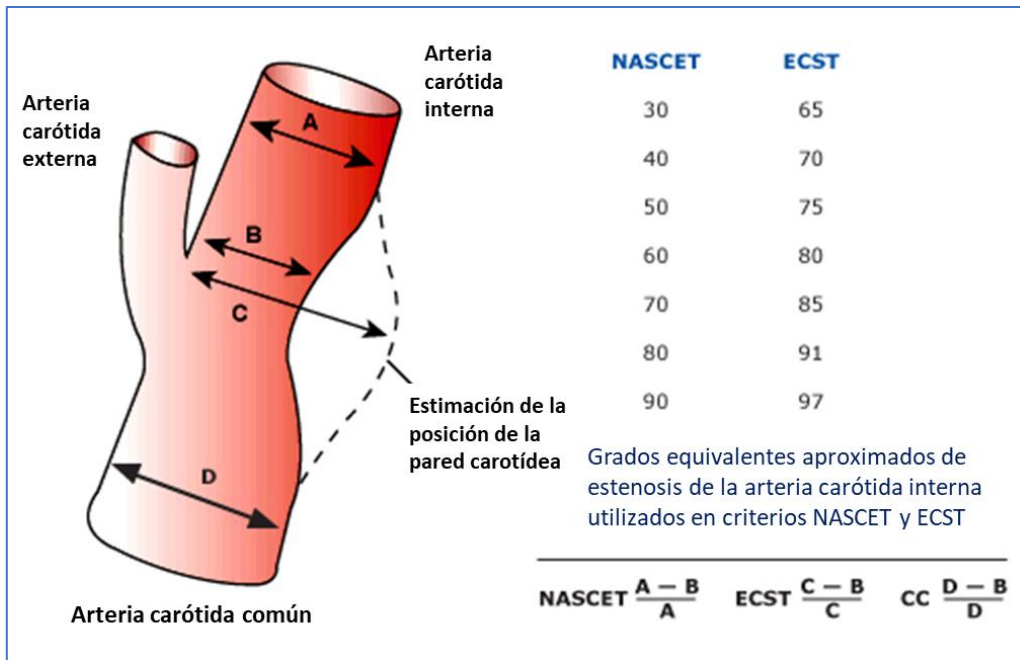


Figura 13. Métodos de evaluación de la estenosis carotídea y equivalencia entre los diferentes criterios. Modificado de Donnan et al (130).

Angiografía cerebral convencional

La angiografía cerebral es el método de referencia para obtener imágenes de las arterias carótidas. El desarrollo de la angiografía por sustracción digital intraarterial reduce la dosis de contraste, utiliza catéteres más pequeños y acorta la duración del procedimiento. Aunque la resolución espacial es menor, esta técnica ha sustituido en gran medida a la angiografía convencional (131).

Permite una evaluación de todo el sistema arterial carotídeo, proporcionando información sobre la morfología de la placa (aunque no tanto como el análisis anatomopatológico) y la circulación colateral, que puede afectar al tratamiento (132–134).

Las desventajas del proceso incluyen su naturaleza invasiva, su elevado coste y el riesgo de morbilidad y mortalidad. El riesgo de complicaciones neurológicas es del 4% y el riesgo de complicaciones neurológicas graves o muerte del 1% (131). El riesgo de morbilidad aumenta con los síntomas cerebrovasculares, la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión, la creatinina sérica elevada y la enfermedad vascular periférica. Por todo ello, la mayoría de los pacientes con sospecha de estenosis carotídea se evalúan mediante una de las pruebas no invasivas.

Eco doppler carotídeo

La **ecografía dúplex carotídea** utiliza la ecografía en modo B y la ecografía Doppler para detectar aumentos focales de la velocidad del flujo sanguíneo indicativos de estenosis carotídea de alto grado (135,136). La velocidad sistólica máxima es la medida más utilizada para calibrar la gravedad de la estenosis, pero la velocidad telediastólica, la configuración espectral y el índice carotídeo (o relación entre la velocidad máxima de la arteria carótida interna y la velocidad de la arteria carótida común) proporcionan información adicional (137,138).

Es una técnica no invasiva, segura y relativamente barata para la evaluación de las arterias carótidas. Tiene una sensibilidad del 81-98% y una especificidad del 82-89% para detectar una estenosis significativa de la arteria carótida interna (135,136,139). Es menos precisa a la hora de determinar estenosis <70% en comparación con estenosis de mayor grado. La precisión depende en gran medida de la experiencia y los conocimientos del ecografista (139,140).

El **doppler transcraneal** examina las principales arterias intracerebrales a través de la órbita y en la base del cerebro. Se utiliza como complemento junto con el eco Doppler para evaluar la importancia hemodinámica de la estenosis de la arteria carótida interna y para mejorar la precisión en la identificación de la enfermedad carotídea quirúrgica (141).

El Doppler transcraneal puede evaluar las consecuencias hemodinámicas intracraneales de las lesiones carotídeas de alto grado, como el desarrollo de patrones de flujo colateral en el círculo de Willis, la inversión del flujo en las arterias cerebrales oftálmica y anterior, la ausencia de flujo en el sifón oftálmico o carotídeo, y la reducción de la velocidad del flujo y la pulsatilidad de la arteria cerebral media (141,142).

Angiografía por resonancia magnética

Las técnicas de angio-RM más empleadas para evaluar las arterias carótidas extracraneales utilizan la angio-RM bidimensional o tridimensional con tiempo de vuelo o la potenciada con gadolinio. La Angio-RM produce una imagen tridimensional de la bifurcación carotídea con sensibilidad del 91-99% y especificidad del 88-99% para detectar estenosis carotídeas de alto grado, pero son menos precisas para detectar estenosis moderadas (143).

En comparación con el eco doppler carotídeo, la angio-RM depende menos del operador y produce una imagen de la arteria. Sin embargo, esta técnica es más cara, requiere más tiempo y su disponibilidad es menor. Además, no puede realizarse si el paciente es crítico, no puede permanecer en decúbito supino, tiene un marcapasos o implantes ferromagnéticos (135).

Angiografía por tomografía computarizada

La angio-TC proporciona una representación anatómica de la luz de la arteria carótida y permite obtener imágenes del tejido blando y las estructuras óseas adyacentes. La reconstrucción tridimensional permite medir con relativa precisión el diámetro residual de la luz. Es especialmente útil cuando el eco Doppler carotídeo no es fiable (en casos con acodamiento grave, calcificación grave, cuello corto o bifurcación alta) o cuando se requiere una visión global del campo vascular (144).

Para el diagnóstico de la estenosis carotídea grave tiene una buena sensibilidad y especificidad, 77% y 95% respectivamente, pero es particularmente precisa para la detección de la oclusión carotídea, con sensibilidad del 97% y especificidad del 95% (145).

Los pacientes con función renal alterada tienen contraindicado su uso, ya que la angio-TC requiere un bolo de contraste comparable al administrado durante una angiografía convencional.

1.2.5. Tratamiento de la aterosclerosis carotídea

Manejo y tratamiento de la estenosis asintomática carotídea

La estenosis asintomática de la arteria carótida se refiere a una estenosis detectada en pacientes sin antecedentes clínicos de ictus isquémico, AIT, otros síntomas neurológicos atribuibles a las arterias carótidas.

Medidas relativas al estilo de vida, con la promoción de una dieta equilibrada, realizar ejercicio, dejar de fumar y perder peso son una recomendación de Clase I nivel B de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la enfermedad aterosclerótica carotídea de la *European Society for Vascular Surgery* (146).

El asesoramiento debe orientar hacia una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, lácteos bajos en grasa, y disminución de carnes procesadas, bebidas azucaradas, cereales refinados y sal (147). Un estudio del *US Preventive Services Task Force* evaluó el asesoramiento de una dieta sana y la actividad física, observando una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares a los 24 meses (RR 0,80; IC del 95%: 0,73-0,87) atribuido a la reducción de la hipertensión, C-LDL, glucemia en ayunas y obesidad (148).

El **tratamiento farmacológico** ha demostrado su utilidad para reducir el riesgo de ictus isquémico y otras complicaciones cardiovasculares, por lo que su empleo y seguimiento está recomendado en todos los pacientes con estenosis carotídea asintomática.

- **Antiagregantes:** En pacientes con estenosis carotídea asintomática >50% se recomiendan dosis bajas de ácido acetil salicílico (AAS) (75-325 mg diarios). Si el paciente es intolerante o alérgico al AAS, se recomienda el tratamiento con clopidogrel (75 mg diarios) y si es intolerante a éste, se podría administrar dipiridamol (200 mg 2 veces al día) (146).
- **Estatinas:** El tratamiento hipolipemiante con estatinas está recomendado para la prevención a largo plazo de eventos cardiovasculares adversos. Si el paciente es intolerante o alérgico a las estatinas, se podría administrar inhibidores de PCSK9 (146).
- Si los pacientes padecen hipertensión y/o diabetes mellitus, se debe controlar adecuadamente y tratar de llegar a los objetivos terapéuticos (149,150).

Los pacientes con estenosis carotídea asintomática del 60-99%, de riesgo quirúrgico medio, esperanza de vida superior a 5 años y presencia de características clínicas o de imagen asociadas al aumento de riesgo de ictus pueden beneficiarse de la **endarterectomía carotídea**. La colocación de un **stent carotídeo** es una alternativa a la endarterectomía, siendo la elección si el paciente es de alto riesgo quirúrgico y la anatomía es favorable para la colocación del mismo (146,151,152).

Manejo y tratamiento de la aterosclerosis carotídea sintomática

La enfermedad aterosclerótica carotídea sintomática se define como síntomas neurológicos de aparición súbita y referibles al territorio de la arteria carótida afectada, incluyendo uno o más AIT caracterizados por disfunción neurológica focal o ceguera monocular transitoria (amaurosis fugax), o uno o más ictus isquémicos durante un período de 6 meses (153).

El tratamiento depende del grado de estenosis carotídea. Si no es significativa (<50%) se emplea tratamiento farmacológico y modificación de los FR. Si la estenosis es significativa, además del tratamiento anterior, se puede optar por una opción quirúrgica de revascularización mediante endarterectomía carotídea o stent carotídeo.

Las recomendaciones sobre el **estilo de vida**, que engloban una dieta saludable, realización de ejercicio físico, abandono del hábito tabáquico y la reducción de peso corporal son las mismas que para los pacientes con estenosis carotídea asintomática, ya descritas en el apartado anterior.

El tratamiento farmacológico óptimo incluye terapia antitrombótica con agentes antiagregantes, terapia hipolipemiente con estatinas y control adecuado de la hipertensión y diabetes mellitus.

La **endarterectomía carotídea** (CEA) es una técnica quirúrgica de revascularización cuyo objetivo es extirpar la placa aterosclerótica de la arteria carótida. Se recomienda su empleo en pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas moderadas (50-69%) y severas (70-99%) cuyo riesgo de mortalidad por ictus a 30 días sea inferior al 6% (146,154) (**Figura 14**). Se recomienda realizar la intervención lo antes posible, preferentemente en los primeros 14 días tras la aparición de los síntomas (155).

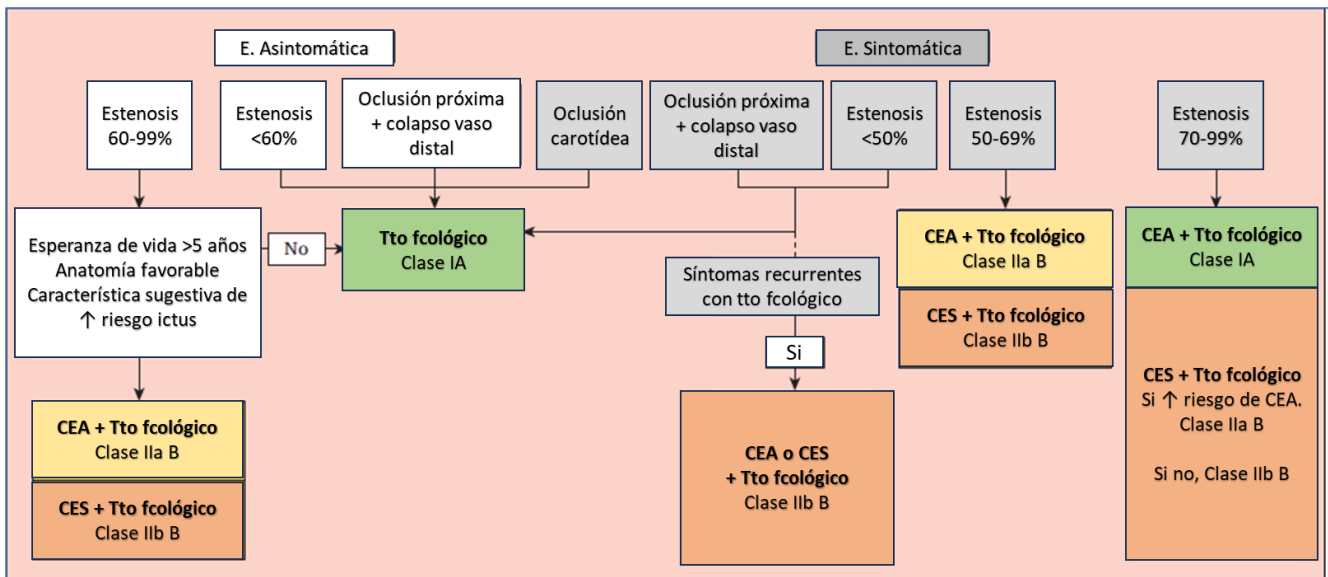


Figura 14. Algoritmo de manejo de los pacientes con estenosis carotídea asintomática o sintomática con terapia farmacológica (Tto fcológico), endarterectomía carotídea (CEA) o colocación de stent carotídeo (CES).

La angioplastia con colocación de **stent carotídeo** (CES) es una técnica endovascular de revascularización cuyo objetivo es expandir la zona estenótica y disminuir la probabilidad de que vuelva a estrecharse. Su uso es limitado debido al riesgo ateroembólico durante el procedimiento, alta tasa de re-estenosis y mayor morbilidad que en los pacientes sometidos a CEA. La tasa de mortalidad a 30 días es similar en ambos procedimientos en pacientes con edad

<70 años, pero a partir de esta edad la mortalidad se incrementa con CES (156). Debería emplearse en pacientes con contraindicaciones para CEA como lesiones con complejo acceso quirúrgico, reestenosis tras CEA previa, elevada comorbilidad que incremente el riesgo quirúrgico y edad inferior a 70 años (157,158).

I.3. ESTRÉS OXIDATIVO

El oxígeno es un elemento vital para el metabolismo energético mitocondrial de prácticamente todas las células de nuestro organismo, siendo un elemento clave para los procesos bioquímicos que generan energía biológicamente utilizable, el adenosín trifosfato (ATP).

El **estrés oxidativo (EO)** es el desequilibrio entre los sistemas oxidantes y antioxidantes que conduce a una rotura del control y señalización fisiológica del sistema redox y genera un daño molecular oxidativo. El balance oxidativo se desplaza a favor de los sistemas oxidantes, por producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) o de nitrógeno (RNS), o bien disminuye la actividad de los sistemas antioxidantes (159).

I.3.1. Biomarcadores de estrés oxidativo

Radicales libres y especies reactivas de oxígeno

Una molécula es estable cuando los electrones de su último orbital están apareados. Por circunstancias físicas o químicas dicha molécula puede ganar o perder un electrón, volviéndose altamente inestable y denominándose **radical libre** (160). Aunque su vida media es corta, su gran inestabilidad hace que con cada reacción de oxidación pueda generar nuevas formas con diferente nivel de estabilidad y toxicidad.

En los organismos de metabolismo aeróbico las especies reactivas de mayor importancia son aquellas formadas durante el metabolismo del oxígeno, y se denominan **especies reactivas de oxígeno (ROS)**. Éstas presentan funciones cruciales de mantenimiento de la homeostasis celular, la señalización y respuestas biológicas como la diferenciación, migración y proliferación celular. Las ROS son subproductos del metabolismo celular, pero también pueden ser producidas por células inmunitarias durante las infecciones.

Así se puede afirmar que las ROS tienen un comportamiento dual. Es necesario mantener unos niveles de elementos oxidantes necesarios para el correcto funcionamiento de los procesos biosintéticos, pero por otro lado, la exposición prolongada a concentraciones elevadas de radicales libres, con alta actividad biológica, puede producir daños en macromoléculas como lípidos, proteínas, carbohidratos e incluso ácidos nucleicos, provocando disrupción del sistema biológico (161).

Las ROS más comunes son:

- **Anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$):** Creado por la adición de un electrón a la molécula de oxígeno, con gran capacidad de provocar oxidación lipídica, peroxidación y daño al DNA. Tiene una vida media mayor que otras ROS, lo que le permite difundir en las células.
- **Peróxido de hidrógeno (H_2O_2):** Compuesto no radical libre que puede generar fácilmente otros radicales libres e inducir reacciones oxidativas en cadena. Se puede descomponer en un anión hidróxido (OH^-) y un radical hidroxilo (OH^{\bullet}), capaz de afectar a los fosfolípidos de membrana, colesterol y proteínas (162).
- **Radical hidroxilo (OH^{\bullet}):** El más reactivo y tóxico de las ROS, ocasiona daño molecular donde se genera. No puede difundir por las membranas celulares (163).
- **Oxígeno singulete (1O_2):** Forma no radical capaz de difundir membranas celulares potencialmente oxidante para los lípidos de la membrana (164).
- **Óxido nítrico (NO):** Es sintetizado por enzimas específicas denominadas óxido nítrico sintetasas (NOS). Las NOS se expresan de forma diferencial en múltiples tejidos, neuronal (NOS1), inducible (NOS2) predominante en condiciones inflamatorias y endotelial (NOS3) en el endotelio vascular. Desde el punto de vista redox, la síntesis excesiva de NO se asocia a condiciones inflamatorias y neurodegenerativas por su capacidad de reaccionar con el $O_2^{\bullet-}$ y producir peroxinitrito ($ONOO^-$) y con el oxígeno para formar NO_2^{\bullet} . Esto contrasta con la producción limitada de NO, con capacidades antioxidativas y neuroprotectoras, promoviendo la vasodilatación y atenuando el daño endotelial (165,166).
- **Peroxinitrito ($ONOO^-$):** Es una especie reactiva de nitrógeno, al derivar del óxido nítrico. Es un agente muy oxidante, capaz de modificar proteínas, enzimas y cofactores.

Es producido por el NO al reaccionar con el $O_2^{\bullet-}$, de manera enzimática por la acción de NADPH oxidasa o de la xantina oxidasa, o bien de manera no enzimática(167).

Las ROS se generan en la pared vascular debido a (168,169):

- La **mitocondria**: por el transporte mitocondrial de electrones, donde se genera $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 a partir de los complejos I y II de la cadena respiratoria. Esto representa el 80% de la producción endógena de $O_2^{\bullet-}$.
- Las **NADPH oxidasas (Nox)**: complejos multienzimáticos que generan $O_2^{\bullet-}$ y H_2O_2 de forma primaria utilizando NADPH como donante de electrones. Se expresan a niveles mucho menores en la pared vascular que en células fagocíticas, donde también tienen funciones de estallido respiratorio y actividad bactericida. Cuatro de las isoformas Nox (Nox-1 a Nox-4) se expresan en el endotelio, destacando Nox-4. Nox-4 tiene actividad constitutiva y se localiza en la mitocondria y retículo endoplasmático de las células endoteliales, produciendo H_2O_2 . Se ha observado un incremento de expresión de las isoformas Nox1 y Nox2 ligado al EO en el sistema cardiovascular, ya que existe un estado proinflamatorio con incremento de mediadores como $TNF\alpha$, trombina y angiotensina II que induce las proteínas activadoras de estas isoenzimas (170).
- La **Xantina oxidasa**: cataliza los últimos dos pasos del metabolismo de las purinas; la oxidación de la hipoxantina a xantina y posteriormente a ácido úrico, generando $O_2^{\bullet-}$ durante el proceso(171).
- La **NOS desacoplada**: en situaciones de EO se desacopla al oxidarse el sustrato tetrahidrobiopterina y genera $O_2^{\bullet-}$ en vez de NO.

Se generan como consecuencia del metabolismo aeróbico normal, del metabolismo oxidativo macrofágico y durante la detoxificación de xenobióticos tóxicos (**Figura 15**). Por tanto, todo lo que acelera el metabolismo celular contribuye a la generación de ROS (172,173).

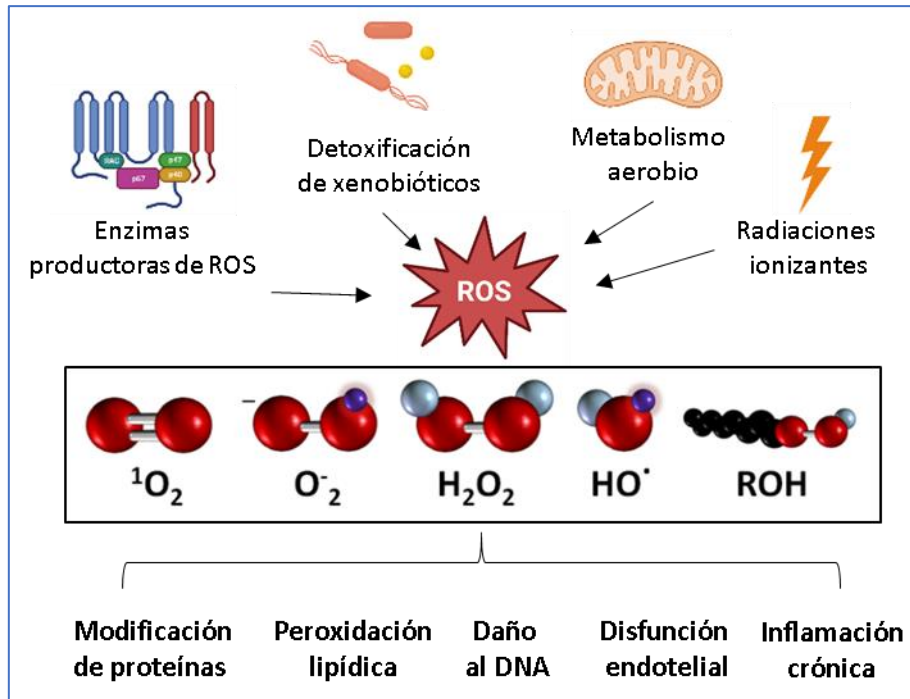


Figura 15. Producción de ROS y su efecto en el organismo.

Peroxidación lipídica

La peroxidación lipídica es el daño oxidativo mediado por ROS a los lípidos, considerándose un mecanismo importante de daño tisular. Se desarrolla en tres etapas: iniciación, propagación y terminación.

En la **fase de iniciación**, un radical libre reacciona con un carbono de la cadena alifática adyacente a un doble enlace de un ácido graso poliinsaturado, desprendiéndose hidrógeno del grupo metileno y formando un radical alquilo. En la **fase de propagación**, ocurre una reacción en cadena en el radical alquilo reacciona con oxígeno formando un radical peroxilo, que reacciona con otros ácidos grasos poliinsaturados adyacentes originando hidroperóxidos, lipoperóxidos y otro radical alquilo. La **fase de terminación** se produce cuando hay tantos radicales que reaccionan entre sí produciendo un compuesto no radical, o con la acción antioxidantes como la vitamina E o enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa o peroxidasa (**Figura 16**) (173,174).

La peroxidación lipídica promueve la aterogénesis mediante la oxidación de los lípidos de membrana de las células endoteliales de la pared arterial y de las células musculares lisas, además de generar productos citotóxicos de la oxidación del colesterol, como el betahidroxicolesterol (175).

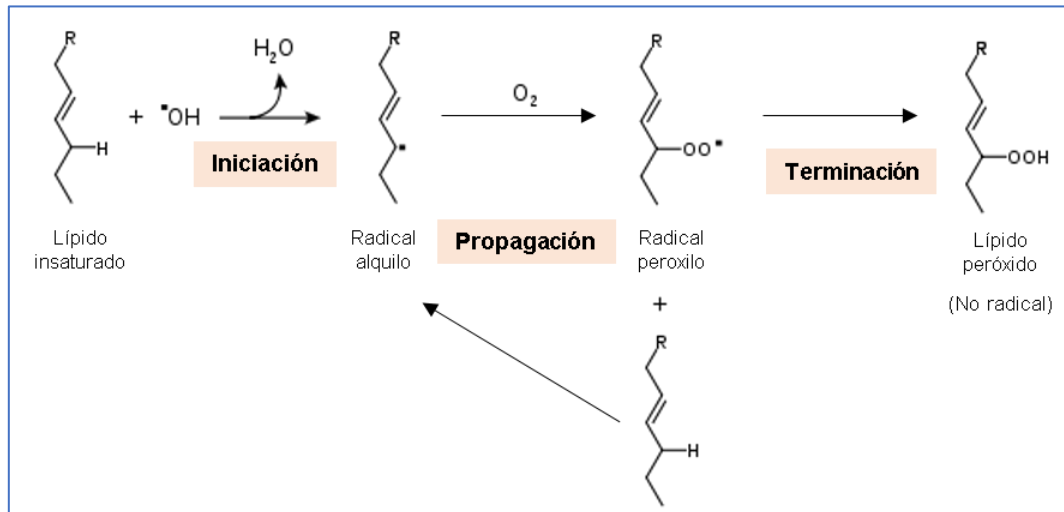


Figura 16. Proceso de peroxidación lipídica.

LDL oxidadas

La oxidación de las LDL es un proceso complejo, donde se alteran tanto la fracción proteica como la lipídica. La oxidación proteica origina fragmentos proteicos, modificación de aminoácidos y aductos lípido-proteína como lipofuscinas. La oxidación lipídica puede generar peróxidos, hidroperóxidos y modificaciones en los fosfolípidos. Otras propiedades de la molécula también se ven afectadas con estos cambios oxidativos, produciendo el incremento de su densidad, un aumento de la carga negativa y la pérdida de actividad enzimática (176).

La mayoría de la oxidación de las LDL ocurre en el espacio subendotelial arterial donde las LDL quedan retenidas por proteoglicanos, existe un estado inflamatorio crónico por la infiltración de monocitos y macrófagos, se generan ROS y hay escasas sustancias antioxidantes. Otros mecanismos, como metales (hierro y cobre), diferentes enzimas (lipooxigenasas, ceruloplasmina, mieloperoxidasas, Nox y NOS) y los macrófagos en sus lisosomas son capaces de oxidar las LDL (177–179).

Las LDL oxidadas se encuentran en las lesiones ateroscleróticas y tienen un papel activo en la disfunción endotelial, el reclutamiento y la activación macrofágica, la migración y proliferación de células musculares lisas, y en la liberación de colagenasas.

- Su unión al receptor LOX-1 de las células endoteliales causa efectos aterogénicos y **disfunción endotelial** al favorecer la expresión de metaloproteasas de matriz, moléculas de adhesión, inducción de apoptosis, inducción de la vía inflamatoria CD40/CD40L, reducción de las NOS y por tanto, de NO (180).
- Al estimular a las células endoteliales, se producen moléculas proinflamatorias que **reclutan a los monocitos y promueven su diferenciación a macrófagos**. Las LDL oxidadas son un factor quimiotáctico para monocitos y linfocitos T e inhiben la motilidad macrofágica, favoreciendo su acúmulo para la posterior transformación en células espumosas. Los monocitos incorporan las LDL oxidadas mediante receptores scavenger, no regulados y de forma desmedida, se transforman en macrófagos y posteriormente en células espumosas (181).
- Promueven la **proliferación de CML**, pueden incorporarse en el interior de estas y producir cambios fenotípicos en ellas similares a las células espumosas (176).
- Los macrófagos y las células espumosas secretan **metaloproteinasas** de matriz. Las LDL oxidadas estimulan la secreción de MMP-1, MMP-9 y disminuyen la producción del Inhibidor tisular de metaloproteinasas. Esto produce la degradación del colágeno de la cubierta fibrosa, aumentando la vulnerabilidad de la placa (182).

Las LDL oxidadas constituyen un factor proaterogénico, ya que estimulan la aterogénesis actuando sobre las principales células involucradas en la formación de la placa de ateroma (**Figura 17**).

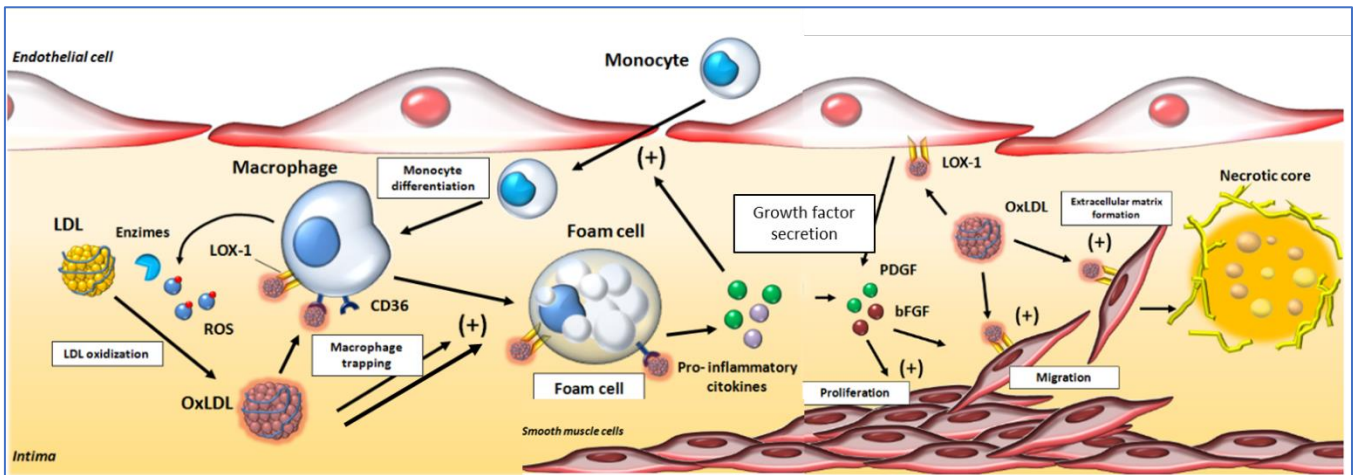


Figura 17. Papel de las LDL oxidadas en el reclutamiento y la activación macrofágica, la formación de las células espumosas, la migración y proliferación de CML y en la liberación de colagenasas. Modificado de *Leiva et al* (183).

Disfunción endotelial

El endotelio vascular puede sintetizar y secretar una gran cantidad de moléculas con capacidad vasoactiva que participan en procesos de coagulación, fibrinólisis, reacciones inflamatorias e inmunológicas con el fin de regular el tono vascular, la presión sanguínea y optimizar el flujo sanguíneo. En la **Tabla 2** se observan las diferentes moléculas liberadas por el endotelio.

Moléculas sintetizadas por el endotelio vascular	
Vasodilatadores	Adrenalina, cininas, NO, Factor hiperpolarizante derivado del endotelio, prostaciclina
Vasoconstrictores	Angiotensina II, prostanoides vasoconstrictores
Coagulación	Factor V, heparán sulfato, Proteínas C y S, trombosmodulina, factor tisular, factor de von Willebrand
Fibrinólisis	Inhibidor del activador del plasminógeno, Activador tisular del plasminógeno, urocinasa
Factores de crecimiento	Factor básico de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento transformante
Citoquinas	Interleucinas, Proteína quimioatrayente de monocitos 1, TNF α

Moléculas de adhesión	Moléculas de adhesión intercelular, de adhesión célula endotelial-plaqueta, de adhesión de células vasculares, selectinas
ROS	H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$
RNS	Nitrito, NO_2^- , $ONOO^-$, cloruro de nitrilo

Tabla 2. Moléculas sintetizadas por el endotelio vascular. Modificado de *Bo Su et al* (184).

El endotelio vascular tiene las siguientes funciones en condiciones fisiológicas:

- **Función vasomotora:** La regulación del tono vascular se logra variando el diámetro del vaso gracias a la vasodilatación y la vasoconstricción. La vasodilatación está mediada por NO, prostaciclina y factor hiperpolarizante derivado del endotelio. La vasoconstricción se produce por endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A2 (185).

El NO es la molécula vasoactiva principal. Se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina mediante la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con NADPH, tetrahidrobiopterina (THB) y flavin mononucleótido (FMN) como cofactores, originando citrulina y NO. El NO obtenido difunde hacia las células musculares lisas cercanas estimulando la enzima guanilato ciclasa, que incrementa los niveles de GMPc (**Figura 18**) produciendo la relajación del músculo liso (186).

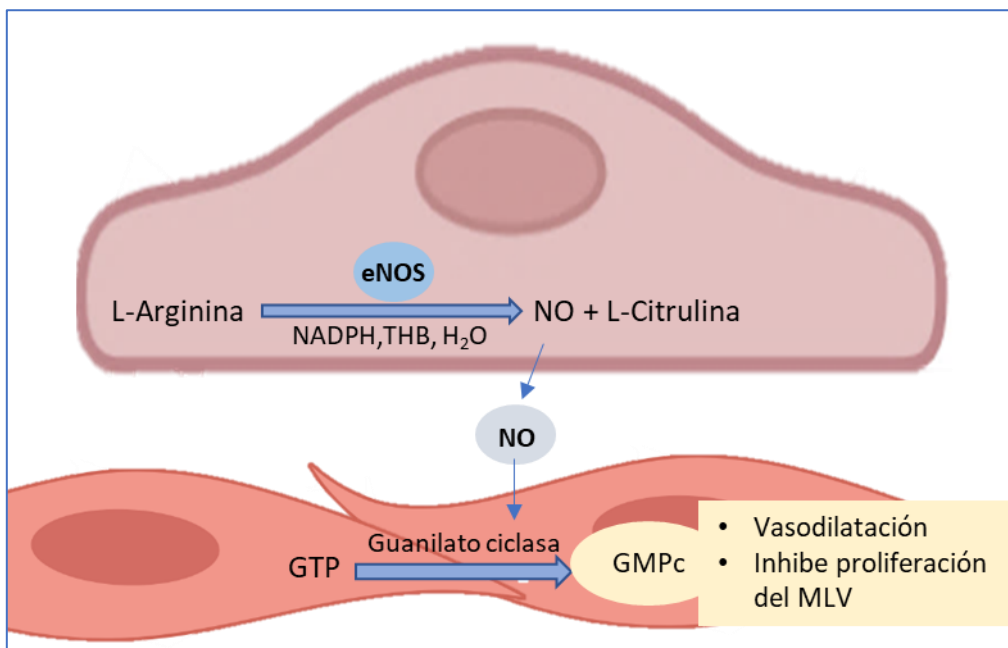


Figura 18. Síntesis de NO en la célula endotelial y estimulación de la enzima guanilato ciclasa en las células musculares lisas próximas.

- **Función anticoagulante:** El endotelio previene la trombosis gracias a la síntesis de factores que regulan la actividad plaquetaria, la coagulación y el sistema fibrinolítico (187). En condiciones fisiológicas, se activan las proteínas PAR (receptores activados por proteasas) y proteínas anticoagulantes como el inhibidor de la vía del factor tisular, trombosmodulina, receptor endotelial de la proteína C y proteoglicanos.
- **Función de barrera y permeabilidad:** El glicocálix, compuesto por glicoproteínas y proteoglicanos, permite la filtración de sustancias en base a su carga y tamaño, regulando la permeabilidad vascular, contribuyendo a la homeostasis y disminuyendo la adhesión de elementos al endotelio.

El exceso de ROS y la disminución de sustancias antioxidantes pueden actuar sobre las células endoteliales y contribuir a la disfunción endotelial, produciendo un incremento de la permeabilidad, adhesión leucocitaria y alteración en las señales de transducción.

La principal causa de **disfunción endotelial** es un desequilibrio entre la producción y el consumo de NO, favoreciendo el consumo y disminuyendo su producción. Se generan condiciones favorables para la activación y adhesión de plaquetas y monocitos, incremento de la permeabilidad vascular a las LDL y LDL oxidadas y a diferentes mediadores inflamatorios, que acaba desembocando en la formación de placas ateroscleróticas, estenosis y trombosis (**Figura 19**).

El metabolismo anómalo del NO incluye:

- **Estrés oxidativo y la inflamación:** Disminuye la actividad de la NOS al captar L-arginina disminuyendo la producción de NO. Además, aumenta la generación de LDL-oxidadas y reduce la superóxido dismutasa, enzima implicada en la eliminación de ROS (188,189).
- **Disminución de la tetrahidrobiopterina (THB) y L-arginina:** La THB es un cofactor de la NOS, mientras que la L-arginina es el sustrato de la NOS. La reposición de las reservas de THB parece mejorar la disfunción endotelial, incluso en pacientes hiperlipémicos (190,191).
- **Anomalías en la señalización de la proteína G:** dan lugar a una menor activación de la eNOS en respuesta a la activación del receptor de la célula endotelial. Además, la

enzima arginasa puede aumentar su actividad tras la isquemia-reperfusión, disminuyendo la L-arginina disponible (192).

Con la oxidación se incrementa la capacidad de las LDL de inducir la producción de endotelina-1, potenciándose un **estado vasoconstrictor**.

El NO actúa de manera sinérgica con la prostaciclina como antiagregante plaquetario, a través de un mecanismo dependiente de guanidil monofosfato (193), por lo que su disminución también afectará a la función anticoagulante. Como agentes protrombóticos en situaciones de disfunción secreta PAF, moléculas de adhesión plaquetaria, como el factor de Von Willebrand, fibronectina y trombospondina, y factor tisular. En un endotelio con una función normal predomina la actividad antitrombótica y anticoagulante, mientras que en la disfunción endotelial predomina la **actividad protrombótica** (194).

El endotelio tiene un índice de recambio muy bajo, que aumenta significativamente en las zonas más vulnerables a la aparición de la lesión aterosclerótica, donde también se observa un mayor número de células en proceso de apoptosis. Factores proaterogénicos como las LDL oxidadas, las citocinas inflamatorias, la angiotensina II y las ROS inducen **apoptosis** de las células endoteliales (195).

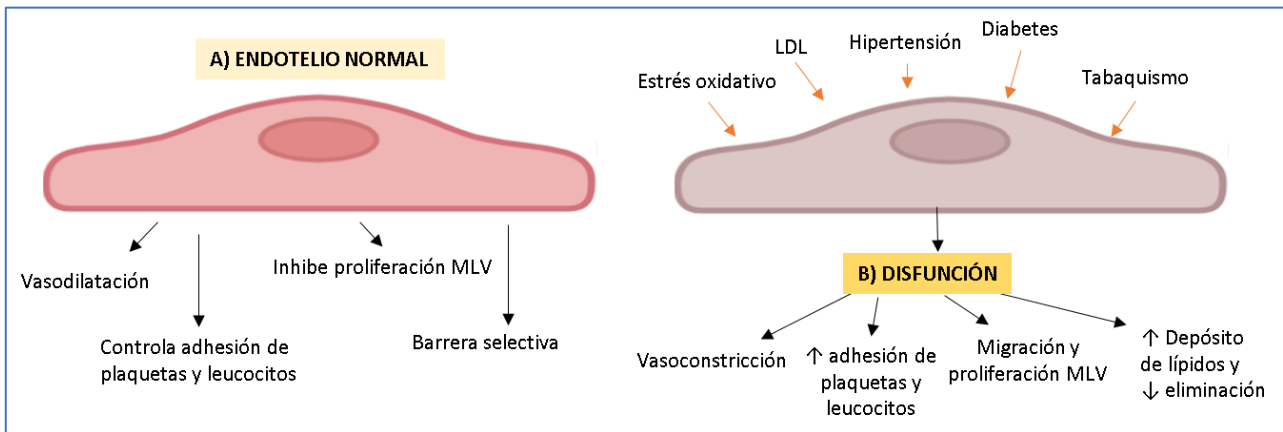


Figura 19. Acciones de las células endoteliales en situación fisiológica (A) y tras disfunción endotelial (B). Modificado de *Cediel et al* (196).

1.3.2. Sistemas antioxidantes

Los antioxidantes son átomos o moléculas capaces de evitar o bloquear las ROS y el daño oxidativo (**Figura 20**). Pueden interactuar directamente con el oxidante formando una sustancia menos activa, o bien interferir en las reacciones en cadena oxidativas que conducen al daño oxidativo (197).

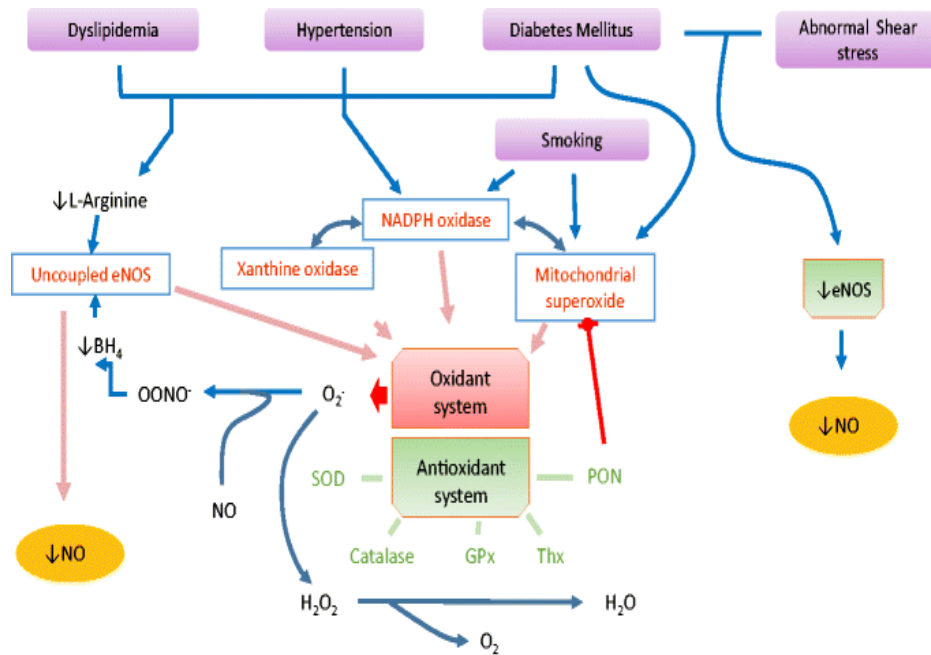


Figura 20. Producción de ROS y afectación del endotelio vascular por los FR cardiovascular mediante la interacción con los sistemas oxidantes y antioxidantes. Modificado de *Kattoor et al* (198).

Pueden ser de origen endógeno, sintetizados por el organismo, o de origen exógeno, incorporados a través de la dieta. Según su naturaleza se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos.

Antioxidantes enzimáticos

Los antioxidantes enzimáticos son complejos multifactoriales, entre los que destacan la superóxido dismutasa, la glutatión peroxidasa, la glutatión reductasa y la catalasa (199). En la aterosclerosis, cabe destacar también las paraoxonasas y las tiorredoxinas.

La **superóxido dismutasa (SOD)** es una metaloenzima que cataliza la reacción de destrucción de los radicales superóxido mediante su transformación en oxígeno y H₂O₂, que puede ser destruido a su vez por la catalasa o la glutatión peroxidasa. Se han identificado tres subtipos de

SOD: Cu/Zn-SOD, Mn-SOD y SOD extracelular, esta última es el 50% de la SOD de los vasos sanguíneos (**Tabla 3**). La destrucción del sistema antioxidante, incluyendo el descenso de su capacidad antioxidante contribuye al EO (198). El aumento de actividad SOD no mejora necesariamente el estrés oxidativo, ya que produce H₂O₂ que necesita ser degradado por otras enzimas.

Isoforma	Características	Metal cofactor	Localización
SOD1 (Cu/Zn-SOD)	32 kDa, homodímero	Cu ²⁺ (cataliza) Zn (estabiliza)	Citoplasmática, mitocondrial y otros (núcleo, lisosomas, peroxisomas)
SOD2 (MnSOD)	96 kDa, homotetrámero	Mn ³⁺ (cataliza)	Matriz mitocondrial
SOD3 (ecSOD)	135 kDa, glicoproteína homotetrámera secretora	Cu ²⁺ (cataliza) Zn (estabiliza)	Matriz extracelular, superficie celular

Tabla 3. Diferentes isoformas de SOD y su localización. Modificado de *Fukai et al (200)*.

La **catalasa** es una oxidorreductasa que descompone directamente el H₂O₂ resultante de la dismutación del anión superóxido o del generado a través de las oxidasas en agua y oxígeno molecular. Se encuentran en los peroxisomas y mejoran la aterosclerosis en modelos animales con dieta rica en grasas (201).

Las **glutación peroxidasas** pueden reducir una amplia variedad de peroxidasas, incluidas las peroxidasas lipídicas y los fosfolípidos oxidados. Se han identificado 5 isoformas, todas ellas catalizan la reducción del peróxido de hidrógeno en agua y de hidroperóxidos (R-OOH) en agua y alcohol (R-OH). En su reacción antioxidante utiliza glutatión reducido y lo transforma en glutatión oxidado. En macrófagos de ratón, la deficiencia de glutatión peroxidasa aumenta la formación de células espumosas inducida por LDL oxidadas y la proliferación de macrófagos (198,202). Actúan conjuntamente con la **glutatión reductasa**, que cataliza la reducción del glutatión oxidado a expensas de NADPH (**Figura 21**).

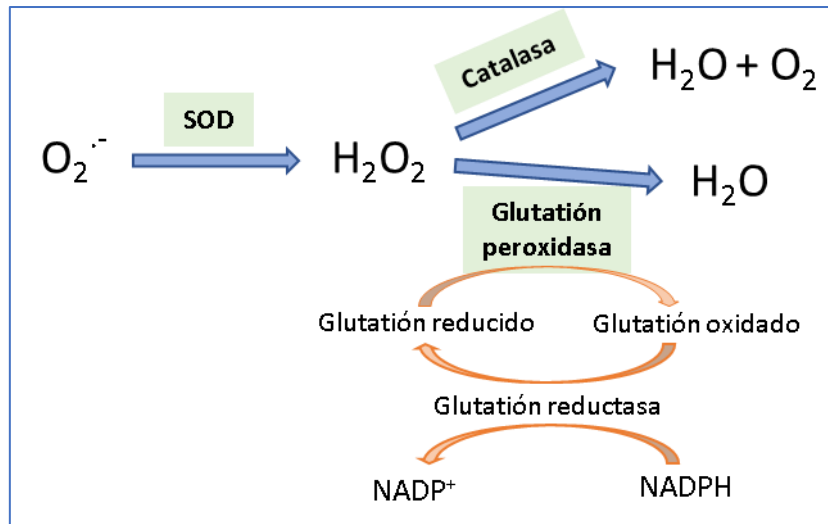


Figura 21. Esquema general del mecanismo de acción de las principales enzimas antioxidantes.

Las **paraoxonasas** (PON) disminuyen la peroxidación lipídica y reducen la aterosclerosis en modelos animales. Existen 3 isoformas: la PON1 está asociada a las LDL y protege de la peroxidación lipídica, la PON2 se encuentra en las paredes de los vasos y de las mitocondrias, reduciendo la formación de superóxido, y la PON3 previene la formación de superóxido mitocondrial (198,203).

Las **tiorredoxinas** puede reducir el H_2O_2 . La regulación de tiorredoxina citosólica suprime la expresión de VCAM-1 e ICAM-1 y previene el inicio de la aterosclerosis. La supresión de la isoforma mitocondrial en células endoteliales provoca disfunción endotelial (198,204).

Antioxidantes no enzimáticos

Pueden tener una localización preferentemente extracelular, y ser aportados por la dieta o modulados por ella y por el estado nutricional; o bien una localización intra y/o extracelular, siendo aportados por la dieta o sintetizados endógenamente. Puede ser liposolubles, como el α -tocoferol (vitamina E) y el β -caroteno, o hidrosolubles como el ácido ascórbico (vitamina C), ácido úrico y el glutatión. También se incluyen las proteínas unidas a metales, como ferritina, lactoferrina, albúmina y ceruloplasmina.

El **α -tocoferol** es un antioxidante liposoluble. Esta característica le permite atravesar la pared vascular y eliminar radicales libres, así como inhibir la proliferación de CML y disminuir la oxidación de las LDL (205).

El **ácido ascórbico** es un antioxidante hidrosoluble, siendo un cofactor para enzimas implicadas en reacciones de hidroxilación. Es necesario para la biosíntesis adecuada de colágeno, protege de la peroxidación lipídica y participa en el reciclaje del α -tocoferol. Su administración intravenosa reduce los biomarcadores de EO y mejora la disfunción endotelial (206,207).

El **ácido úrico** es un antioxidante hidrosoluble que se genera por oxidación de hipoxantina y xantina. Durante su síntesis genera $O_2^{\bullet-}$, pero predominan sus efectos beneficiosos antioxidantes sobre el sistema cardiovascular. Puede eliminar ROS y unirse a metales de transición que intervienen en la peroxidación lipídica vascular, previene la inactivación de la SOD extracelular y estabiliza el ácido ascórbico en una reacción que no implica su degradación, permitiendo prolongar su actividad antioxidante en la vasculatura (208–210).

El **glutatión** proviene del reciclaje intracelular del glutatión reducido formado por la acción de las glutatión peroxidasas y también es sintetizado en el hígado. Actúa reaccionando directamente con radicales libres como un dador de electrones, sirviendo como sustrato para la glutatión peroxidasa en su reacción antioxidante y reduciendo las formas oxidadas (198).

Las **proteínas secuestradoras de hierro y cobre**, como ferritina, transferrina, haptoglobina, hemopexina y ceruloplasmina, pueden unirse al hierro y cobre formando complejos que frenan la capacidad oxidativa de los mismos. Estos metales son esenciales para la síntesis proteica de los vasos sanguíneos, pero tienen la capacidad de transferir un electrón y formar radicales libres (211,212).

[Escriba aquí]

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS

La aterosclerosis se caracteriza por la formación de placas de ateroma en la capa íntima de las arterias de mediano y gran tamaño. Una **consecuencia directa de la enfermedad aterosclerótica es el desarrollo de ictus**, suponiendo la segunda causa de muerte y de demencia en España, y la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto.

La existencia de una placa aterosclerótica en la luz de la arteria carótida interna, principal arteria responsable de la irrigación del hemisferio anterior, puede provocar un ictus. El tratamiento actual de esta patología es **quirúrgico**, mediante la exéresis de la placa. El criterio utilizado para decidir si un paciente debe considerarse para una endarterectomía carotídea es el **grado de estenosis** según los criterios NASCET, ECTS o CC.

Sin embargo, la evolución natural de las lesiones ateroscleróticas con el mismo grado de estenosis es completamente diferente en los pacientes sintomáticos (con mayor riesgo de recurrencia) que en los asintomáticos. Otras veces, placas moderadamente estenóticas evolucionan rápidamente y causan sintomatología neurológica grave, mientras que estenosis más importantes permanecen asintomáticas. Estos datos implican la existencia de **dos tipos de enfermedad carotídea**: una forma estable (con poca probabilidad de producir ictus) y otra inestable (no necesariamente más estenótica) con un alto riesgo de producir síntomas.

Los métodos diagnósticos actuales son de imagen, morfológicos y hemodinámicos, con la limitación de la valoración subjetiva y dependiente del explorador. No se dispone de biomarcadores que nos permitan dilucidar la biología de la placa aterosclerótica que va a predisponer al paciente a un ictus.

Para plantear la hipótesis de este proyecto partimos del conocimiento de la implicación del estrés oxidativo en la formación y progresión de la placa de ateroma. Pese a ello, **no se ha demostrado una relación entre el estrés oxidativo y el desarrollo de ictus** en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

Consideramos que la concentración de **mediadores de la inflamación y del estrés oxidativo** en suero y en el ambiente local de la placa de ateroma de los pacientes pueden servir como **marcadores de la actividad de la placa** y, por tanto, ser indicadores pronósticos de la vulnerabilidad de la placa y del riesgo de accidente cerebrovascular. Este planteamiento que trataremos de demostrar permitiría esclarecer el papel del estrés oxidativo en esta patología y en un futuro desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para individualizar el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

[Escriba aquí]

III. OBJETIVOS

A continuación, se especifican los objetivos de este trabajo:

- I. Descripción de las características demográficas y los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea del estudio.
- II. Determinación de marcadores bioquímicos en suero o plasma potencialmente relacionados con la enfermedad aterosclerótica.
- III. Análisis de las diferencias de marcadores bioquímicos determinados en los pacientes según la morfología de la placa y la presencia de sintomatología neurológica.
- IV. Estudio de marcadores de estrés oxidativo en placas de ateroma de los pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea como signo de vulnerabilidad de la placa.
- V. Análisis de la implicación de la situación redox y el estado metabólico mitocondrial en la patología aterosclerótica y su relación con la clínica neurológica.

[Escriba aquí]

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. PROCEDIMIENTO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional y comparativo de dos brazos, en el que se incluyen todos los **pacientes intervenidos de tromboendarterectomía carotídea** en el servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) que reúnen criterios NASCET en el año 2020.

Se realizó la historia clínica recogiendo las principales características clínicas y demográficas junto con la existencia de sintomatología neurológica, una extracción sanguínea para el estudio analítico habitual previo a la intervención quirúrgica y se conservó la placa de ateroma tras la operación para su posterior análisis. Se analizaron determinaciones en sangre periférica y en placa de ateroma.

Se podrán diferenciar **dos grupos**: pacientes con estenosis carotídea sintomática (que han sufrido episodios de amaurosis fugax o AIT) y pacientes con estenosis carotídea asintomática (sin sintomatología neurológica) con grado de estenosis superior al 70%. El diagnóstico de estenosis carotídea se realizó mediante ecodoppler de troncos supraaórticos y angio-TC y las medidas se analizaron según criterios del estudio NASCET.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: pacientes con antecedentes de enfermedad crónica (hepática, renal, endocrino-metabólica, inmunológica, del sistema nervioso central, osteomuscular y cáncer), estado de gestación, uso y abuso de drogas, la participación en otro ensayo clínico o tratamiento con fármacos en fase experimental y el consumo de suplementos o vitaminas antioxidantes.

IV.2. VARIABLES A ESTUDIO

IV.2.1. Características demográficas y clínicas

La historia clínica se realizó a todos los sujetos incluidos en el estudio. La información se recogió de forma prospectiva desde el momento de la tromboendarterectomía carotídea en una base de datos en Microsoft Excel® y posteriormente se seleccionaron las variables de interés en una base de datos del programa *IBM SPSS Statistics v.27*.

Las variables seleccionadas fueron:

- Edad (en años) y sexo
- Grado de estenosis carotídea

- Sintomatología neurológica o lesiones cerebrales signomáticas en angio-TC
- Factores de riesgo cardiovascular
 - Diabetes mellitus
 - Tabaquismo
 - Dislipemia
 - Hipertensión arterial
 - Obesidad
- Antecedentes cardiovasculares (cardiopatías, aneurismas, arteriopatías)

IV.2.2. Características anatómicas y hemodinámicas de la placa de ateroma

Se realizó un estudio ecográfico y angio-TC para determinar las características anatómicas y hemodinámicas de la placa de ateroma en el preoperatorio.

- **Estudio morfológico de la placa carotídea con ecodoppler y angio-TC:** Se caracterizarán las placas de ateroma según las recomendaciones del Capítulo de Diagnóstico Vascular no Invasivo de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular y se recogerán las características morfológicas de las placas de ateroma visualizadas en el angio-TC de troncos supraórticos (213).
- **Estudio hemodinámico de la placa carotídea con ecodoppler:** Para ello se determinarán la velocidad de flujo en el punto de máxima estenosis junto con los cambios hemodinámicos en regiones proximales (arteria carótida común) y distales (carótida interna postestenótica), lo cual permite cuantificar con precisión la estenosis carotídea. Los criterios utilizados para determinar el grado de estenosis carotídea se exponen en la **Tabla 4**.

Criterios	Grado de estenosis arterial					
	< 50%	50-69%	70-79%	80-89%	≥ 90%	Oclusión
<i>Signos directos</i>						
VSM	< 125	125-230	> 230	> 300	Variable	NA
VDF	< 40	40-100	> 100	Variable	Variable	NA
<i>Signos indirectos</i>						
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
<i>Índices</i>						
Relación entre VSMACI/VSMACC	< 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.

Tabla 4. Criterios hemodinámicos para establecer el grado de estenosis carotídea, según la Guía básica diagnóstico de tronco supraórtico del Capítulo Diagnóstico Vascular de la Sociedad española de Angiología y Cirugía Vascular (213). Tomado de *Serena et al* (214).

IV.2.3. Determinaciones analíticas

Los parámetros determinados en suero o plasma fueron:

- Estudio del perfil lipídico: CT, TG, C-HDL, LDL calculado (LDLc), Colesterol no HDL (CnoHDL) y ApoB
- Marcador de inflamación: PCR
- Marcador de hipoperfusión tisular: Lactato
- Otros biomarcadores de potencial interés: Ácido úrico

Las determinaciones realizadas en placa de ateroma fueron:

- Estudio de la capacidad antioxidante: FRAP, ABTS y ácido úrico
- Daño oxidativo: Peroxidación lipídica y daño del DNA
- Actividad enzimática antioxidante: actividad catalasa y actividad SOD
- Metabolismo energético: Lactato

IV.3. METODOLOGÍA

IV.3.1. Obtención de muestras

Las muestras de **sangre periférica** se obtuvieron mediante punción venosa de una vena superficial del pliegue del codo, previa colocación de un torniquete en el brazo, en condiciones de ayuno de al menos 12 horas.

Se recogieron 6 mL de sangre venosa en un tubo con etilendiaminotetracético tripotásico (EDTA-3K) como anticoagulante, y se centrifugó a 3000 g durante 10 minutos a 4°C para obtener el plasma. Se recogió sangre venosa en dos tubos (17mL) sin anticoagulante con gel separador y se centrifugaron a 3000 g durante 5 minutos a 20°C (**Figura 22**). Tras la centrifugación, las muestras se almacenaron en alícuotas en un congelador a -80°C hasta el momento del análisis.

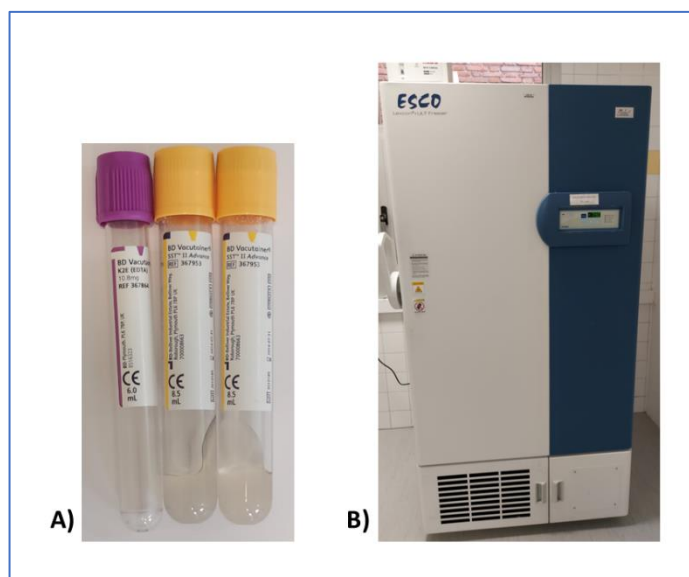


Figura 22. A) Tubos empleados para la recogida de muestras de sangre periférica y B) Congelador para su conservación.

Las muestras de **placa de ateroma** se obtuvieron tras la realización de la endarterectomía carotídea. Durante la cirugía se extrae la placa de ateroma junto con la capa íntima de la arteria carotídea y la mitad interna de la capa media. Posteriormente se conservaron en nitrógeno líquido a una temperatura de $-195,8^{\circ}\text{C}$ hasta el momento de su análisis (**Figura 23**).



Figura 23. Contenedor de nitrógeno líquido empleado para la conservación de muestras de placa de ateroma.

La lisis del tejido para la extracción de proteína tisular se llevó a cabo mediante el reactivo T-PER (215), un detergente patentado en 25 mM de bicina y 150 mM de cloruro sódico (pH 7,6) (Thermo Scientific®). Para ello, se tomó un fragmento de 100 mg de cada muestra de tejido al que se añadió una mezcla de 10 uL de inhibidores de proteasas y 1 mL de reactivo T-PER. Tras homogeneizarlo, se centrifuga a 10.000 g durante 5 minutos para obtener un pellet. El sobrenadante resultante se recoge para el análisis posterior.

IV.3.2. Análisis de parámetros en sangre periférica

El estudio de los marcadores bioquímicos, excepto lactato y ApoB, se realizó en muestras de suero en el autoanalizador *Cobas 8000 módulo c701* (Roche Diagnostics®) (**Figura 24**). La determinación de lactato se realizó en muestras de plasma en el autoanalizador *Cobas 6000 módulo c501* (Roche Diagnostics®) (**Figura 25**). La cuantificación de ApoB se efectuó en el nefelómetro *BN II System* (Siemens Healthineers®) (**Figura 26**).



Figura 24. Autoanizador Cobas 8000 módulos c501/e601 (Roche Diagnostics®).



Figura 25. Autoanizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics®).

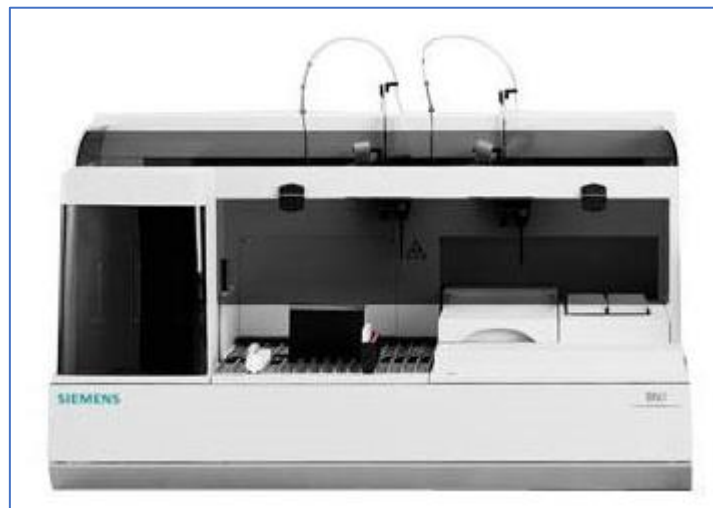


Figura 26. Nefelómetro BN II System (Siemens Healthineers®).

Las determinaciones de **CT** se realizaron mediante un test enzimático colorimétrico (**Figura 27**), donde la intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol (216). El intervalo de medición fue 3,86-800 mg/dL. El valor de referencia en individuos adultos es inferior a 200 mg/dL. Este valor de referencia puede variar según los objetivos en base al riesgo cardiovascular de cada paciente.

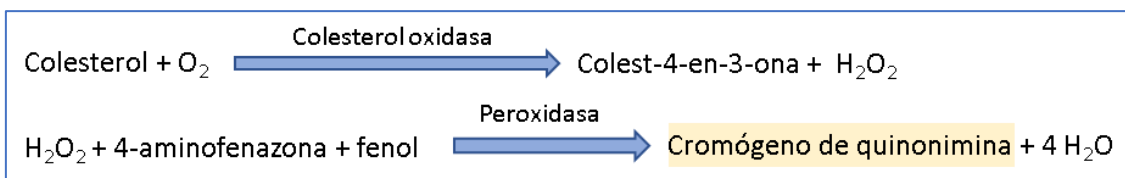


Figura 27. Principio del test de medida de CT.

La cuantificación del **C-HDL** se realizó mediante un test enzimático colorimétrico (**Figura 28**) (217). El intervalo de medición fue 3,09-150 mg/dL. El valor de referencia en varones adultos es superior a 55 mg/dL y en mujeres superior a 65 mg/dL. Estos valores de referencia pueden variar según los objetivos en base al riesgo cardiovascular de cada paciente.

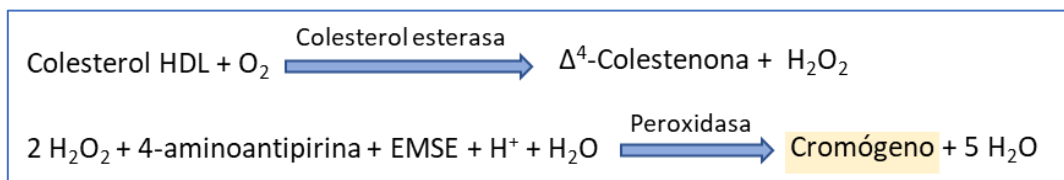


Figura 28. Principio del test de medida del colesterol HDL.

El cálculo del **C-LDL** se obtuvo mediante la fórmula de Friedewald (**Figura 29**), que proporciona un valor de exactitud aceptable hasta valores de TG de 400 mg/dL (218). Los valores de referencia se establecen según el riesgo cardiovascular de cada paciente.

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol HDL} - \frac{\text{Triglicéridos}}{5}$$

Figura 29. Fórmula de Friedewald para el cálculo del colesterol LDL.

La estimación del **CnoHDL** es el resultado de la diferencia entre el CT y HDL (**Figura 30**). Representa el colesterol de las lipoproteínas aterogénicas y tiene una elevada correlación con los niveles de ApoB. Los valores de referencia se establecen según el riesgo cardiovascular de cada paciente.

$$\text{Colesterol no HDL} = \text{Colesterol total} - \text{Colesterol HDL}$$

Figura 30. Fórmula para el cálculo del colesterol no HDL.

Los **TG** se determinaron mediante un test enzimático colorimétrico (**Figura 31**). El intervalo de medición fue 8,85-885 mg/dL. El valor de referencia en individuos adultos es inferior a 150 mg/dL, aunque el valor objetivo deseado varía según el riesgo cardiovascular de cada paciente.

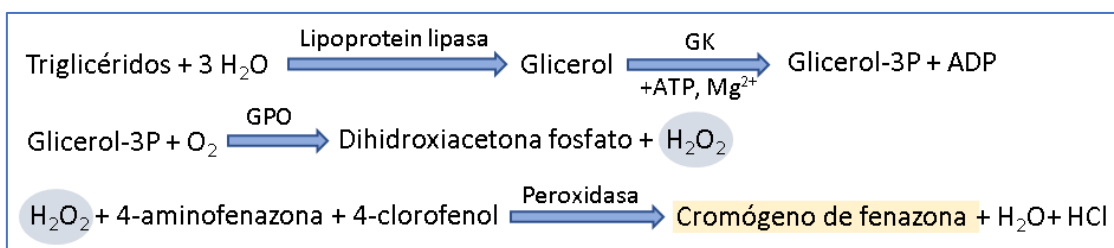


Figura 31. Principio del test de medida de TG.

El **ácido úrico** se determinó mediante un test enzimático colorimétrico (**Figura 32**), donde la quinona-diimina formada es proporcional a la concentración de ácido úrico (219). El intervalo de medición fue 0,2-25,0 mg/dL. El intervalo de referencia en varones adultos es 3,4-7,0 mg/dL, mientras que en mujeres es 2,4-5,7 mg/dL.

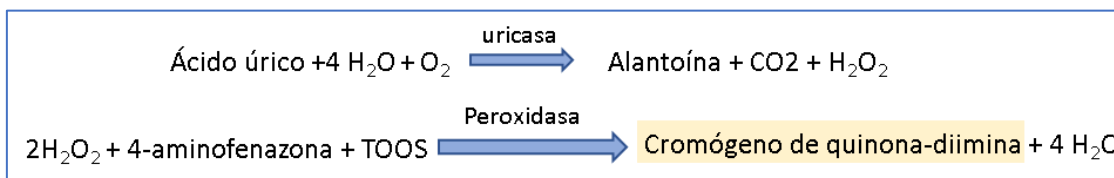


Figura 32. Principio del test de medida de ácido úrico.

La **PCR** se cuantificó mediante inmunoturbidimetría potenciada con partículas. La PCR humana aglutina con partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR, y los agregados se determinan por turbidimetría (220). El intervalo de medición fue 0,6-350 mg/dL. El intervalo de referencia en individuos adultos es inferior a 5 mg/dL.

La medición de **lactato** se realizó mediante colorimetría, midiendo el aumento de absorbancia del cromógeno, siendo proporcional a la concentración de L-lactato (**Figura 33**) (221,222). El intervalo de medición fue 0,2-15,5 mmol/L y el intervalo de referencia en individuos adultos es 0,5-2,2 mmol/L.

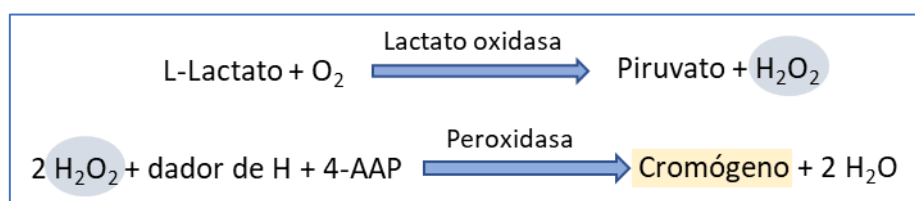


Figura 33. Principio del test de medida de lactato.

La determinación de **ApoB** se realizó por inmunonefelometría (223). La proteína de la muestra forma un complejo con anticuerpos específicos y dichos complejos dispersan un haz de luz que atraviesa la muestra. La intensidad de luz dispersada es proporcional a la concentración de ApoB presente. El resultado se evalúa por comparación con un patrón de concentración conocida. El valor de referencia en individuos adultos es 55-140 mg/dL.

IV.3.3. Análisis de parámetros en placa de ateroma

La realización de los estudios en sobrenadante de lisis de tejido de las placas de ateroma se llevó a cabo mediante diversos kits comerciales, basados en técnicas colorimétricas cuyo procedimiento se detallará en esta sección. Todas las mediciones se realizaron mediante espectrofotometría en el lector de microplaca con espectrofotómetro UV/VIS integrado *SPECTROstar Nano* (BMG Labtech®) (**Figura 34**).



Figura 34. Lector de microplaca con espectrofotómetro UV/VIS integrado SPECTROstar Nano (BMG Labtech).

Estudio de la capacidad antioxidante

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

- **FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power):** Este ensayo se basa en la capacidad de la muestra para permitir la reducción de hierro, que se lleva a cabo como se describe por Benzie y Strain (224). El análisis se realiza por triplicado, en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido. En cada pocillo se añade 30 μL de muestra (24 μL de PBS + 6 μL de muestra lisada o estándar) y 225 μL de FRAP. Se incuba 20 minutos a 37°C y se mide la absorbancia a 595 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de TROLOX (análogo de vitamina E) como estándar.
- **ABTS (2,2-azino-bis (ácido 3-etilbenzotiazolin-6-sulfónico):** Esta técnica basada en el método de *Re et al* (225), estima la capacidad antioxidante por una prueba colorimétrica mediante la reducción del radical catiónico (ABTS⁺), preformado por oxidación de ABTS con persulfato potásico, en presencia de antioxidantes. El análisis se realiza por triplicado, en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido (**Figura 35**). En cada pocillo se añade 1 μL de muestra y 200 μL de reactivo ABTS. Se mide la absorbancia a 405 nm a los 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 minutos de haber realizado la mezcla. Se calcula el porcentaje de inhibición del radical libre con relación al control. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de TROLOX como estándar.

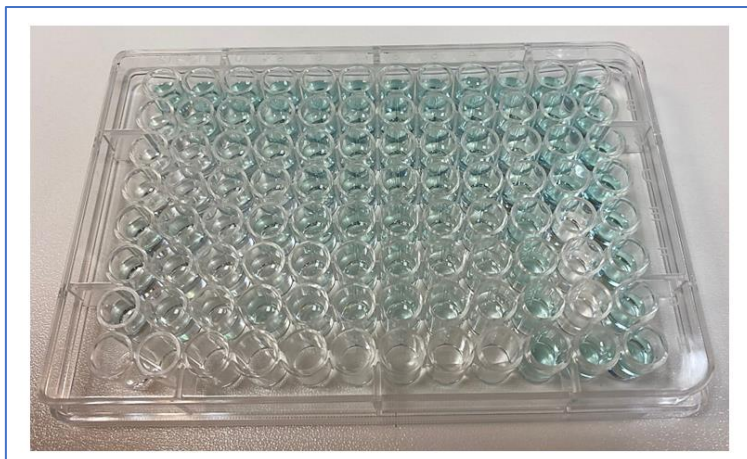


Figura 35. Ensayo de ABTS en microplaca.

- **Ácido úrico:** Se empleó el kit comercial *Uric Acid-LQ* (Monlab®)(226), basado en el mismo principio que la técnica de suero descrita en la **Figura 32**. El análisis se realiza en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido. En cada pocillo se añade 4 μ L de muestra, o estándar, al que se añade 150 μ L de reactivo y se incuba 10 minutos a temperatura ambiente. Se mide la absorbancia a 520 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de *Uric Acid Cal* (patrón de ácido úrico a 6 mg/dL) como estándar.

Estudio del daño oxidativo

- **Peroxidación lipídica, mediante cuantificación de malondialdehído (MDA) y 4-hidroxinonenal (HNE) [MDA+HNE]:** Se empleó el kit comercial *LPO Assay Kit* (Bioquochem). En condiciones ácidas específicas, tanto el MDA como el HNE, reaccionan con un compuesto de indol para dar el mismo cromóforo con una longitud de onda de absorción máxima de 586 nm. El análisis se realiza por triplicado en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido.

Ambos son aldehídos producidos en la peroxidación lipídica. El MDA es un producto final común de la peroxidación lipídica independientemente del ácido graso poliinsaturado oxidado. El HNE es el principal producto generado de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados omega-6, como el ácido araquidónico y el ácido linoleico (227,228).

- **Daño al ADN, mediante cuantificación de 8'-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG):** Se empleó el kit comercial *DNA Damage Enzyme Immunoassay Kit* (Arbor Assays). La 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina es un importante derivado oxidado espontáneo de la 2'-desoxiguanosina y un biomarcador del daño oxidativo del DNA. Se forma mediante la reacción de la guanina con ROS. La concentración de 8-OHdG en una célula es una medida del EO y, por lo tanto, puede utilizarse para evaluar el grado de daño fisiológico y ambiental del DNA (229,230).

El análisis se realiza por duplicado en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido con dilución $\frac{1}{2}$. En cada pocillo se añade 50 μ L de muestra, o estándar y 75 μ L de *Assay Buffer*. A continuación, se añaden 25 μ L de conjugado y 25 μ L del anticuerpo. Se incuba 2 horas a temperatura ambiente en agitación (700-900 rpm). Posteriormente se lava cada pocillo 4 veces con 300 μ L de *Wash buffer* y se añade 100 μ L de sustrato TMB, incubando nuevamente 30 minutos a temperatura ambiente y sin agitación. Finalmente se añade 50 μ L de solución de parada y se mide la absorbancia a 450 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de 8-OHdG como estándar.

Actividad enzimática antioxidante

- **Actividad catalasa:** Se empleó el kit comercial *Catalase (CAT) Activity Assay Kit* (Elabscience). La reacción catalizada por catalasa descompone H_2O_2 , pudiendo detenerse con molibdato de amonio. El H_2O_2 residual reacciona con el molibdato de amonio generando un complejo amarillento cuantificable espectrofotométricamente (231). El análisis se realiza por duplicado en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido. En cada pocillo se añade 20 μ L de muestra, o estándar y los diferentes reactivos del kit. Se mide la absorbancia a 450 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de actividad de catalasa como estándar.
- **Actividad SOD:** Se empleó el kit comercial *Superoxide Dismutase (SOD) Colorimetric Activity Kit* (Arbor Assays). La xantina oxidasa genera $O_2^{\bullet-}$ en presencia de oxígeno, generando un producto coloreado. La presencia de SOD en la muestra disminuye la concentración de $O_2^{\bullet-}$ y una reducción del producto coloreado (232). El análisis se realiza por duplicado en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido en dilución $\frac{1}{4}$ con *Assay Buffer*. En cada pocillo se añade 10 μ L de muestra, o estándar y 10 μ L de *Assay Buffer*. A continuación, se añaden 50 μ L de la preparación de

sustrato y 25 μ L de la preparación de xantina oxidasa. Se incubó 20 minutos a temperatura ambiente y se mide la absorbancia a 450 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de actividad de SOD como estándar.

Metabolismo energético

- **Lactato:** Se empleó el kit comercial *Lactate Trinder (Monlab)*, basado en el mismo principio de la técnica en plasma descrita en la **Figura X**. El análisis se realiza por duplicado en placa de 96 pocillos con muestras de sobrenadante resultante de la lisis del tejido. En cada pocillo se añade 2 μ L de muestra, o estándar, al que se añade 150 μ L de reactivo y se incubó 10 minutos a temperatura ambiente. Se mide la absorbancia a 505 nm. Se empleó una curva de concentraciones conocidas de *Lactate Cal* (patrón de lactato a 10 mg/dL) como estándar.

IV.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos de los sujetos del estudio se introdujeron en una base de datos Microsoft Excel® y fueron analizados con el programa estadístico *IBM SPSS v. 27*. Se aceptó como significativo un valor $p < 0,05$.

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

Se comprobó los supuestos de normalidad para las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov con la corrección de significación de Lilliefors. La asociación entre variables categóricas (características morfológicas de la placa y sintomatología neurológica) se estudió mediante la prueba de chi cuadrado y la asociación de la media de las variables cuantitativas en dos grupos de variables categóricas (características morfológicas de la placa y sintomatología neurológica) se analizó mediante la prueba T-Student. Para las variables cuantitativas que no cumplieron el supuesto de normalidad (LDLc y PCR en suero) se analizó la diferencia de medias mediante la prueba U de Mann-Whitney.

IV.5. ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

La aprobación científica y ética del protocolo de estudio se ha obtenido del Comité Ético de Investigación Clínica del HCUV. Todos los pacientes firmaron una hoja de consentimiento informado por la cual aceptaban su participación en el estudio.

En cuanto a la anonimización de las muestras, se ha garantizado la confidencialidad de los datos personales y clínicos respetando en todo momento 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).

La información del estudio fue recopilada en el HCUV en una base de datos controlada y custodiada por los investigadores del estudio.

[Escriba aquí]

V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En esta sección se describen las características demográficas, los FR cardiovascular, los antecedentes cardiovasculares, la sintomatología neurológica y el grado de estenosis carotídea de los pacientes incluidos en el estudio.

En la **Tabla 5** se muestran las características demográficas generales de nuestra muestra. Posteriormente hemos representado la demografía en base a las características morfológicas de la placa y respecto a la sintomatología neurológica concomitante de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS (n=32)	
Edad (años)	73,62±7,31
Sexo	27 varones (82,1%) y 5 mujeres (17,9%)
Hipertensión arterial	78,6%
Dislipemia	67,9%
Tabaquismo	57,1%
Diabetes mellitus	46,4%
Obesidad	3,6%
Síntomas neurológicos	67,9%
Antecedentes cardiovasculares	82,1%
Calcificación de la placa	57,1%
Grado de estenosis carotídea	51-70%: 53,6% 71-99%: 46,4%

Tabla 5. Características demográficas generales de los sujetos del estudio.

La presencia de FR cardiovasculares según las **características morfológicas de la placa** se muestra en la **Tabla 6, Figuras 36 y 37**. La edad de los pacientes fue similar en ambos grupos, mientras que se observa un mayor porcentaje de pacientes varones con placas de ateroma no calcificadas que con placas calcificadas, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los pacientes con placas no calcificadas se observa mayor porcentaje en la

presencia de hábito tabáquico y antecedentes vasculares. En los pacientes con placas calcificadas se observa mayor porcentaje en la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, y una proporción similar de dislipemia. En ningún factor de riesgo se obtuvo diferencias estadísticamente significativas.

	No calcificación	Calcificación	p valor
Edad (años)	73,54±6,91	74,56±8,45	0,76
Sexo (Varones)	83,3%	78,6%	0,759
Hipertensión arterial	66,7%	85,7%	0,250
Dislipemia	66,7%	71,4%	0,793
Tabaquismo	66,7%	57,1%	0,619
Diabetes mellitus	41,7%	50,0%	0,671
Antecedentes cardiovasculares	83,3%	78,6%	0,759
Obesidad	0%	7,1%	0,345

Tabla 6. Características demográficas en base a las características morfológicas de la placa. Se expresa los resultados en % de presencia de los FR en el grupo de placa de ateroma calcificada o no calcificada, excepto la edad (expresada en años±DS).

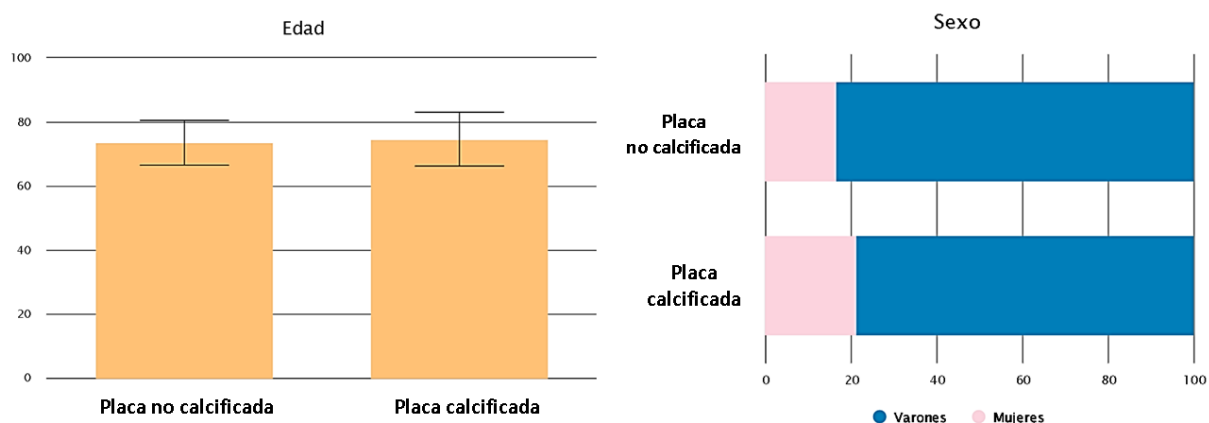


Figura 36. Representación gráfica de los datos referentes a la edad (años) y el sexo (porcentaje) de los pacientes según las características morfológicas de la placa.

RESULTADOS

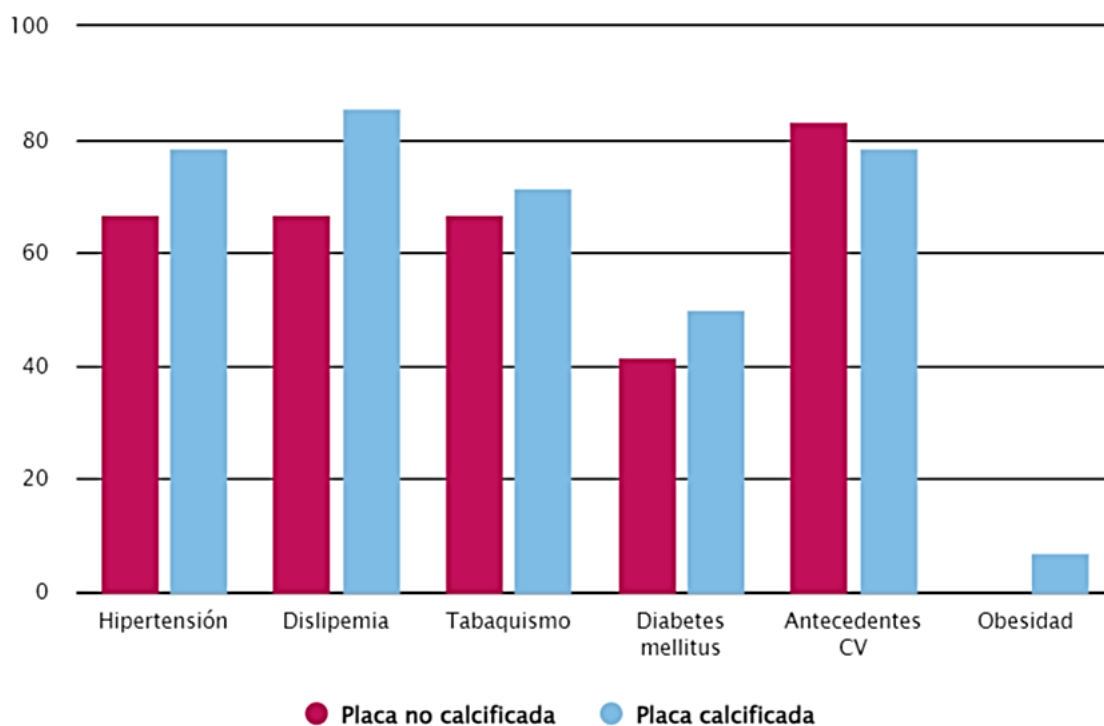


Figura 37. Representación gráfica de los FR cardiovascular presentes (porcentaje) en los grupos según la morfología de la placa.

La presencia de FR cardiovasculares según la presencia de **sintomatología neurológica** se muestra en la **Tabla 7, Figuras 38 y 39**. La edad de los pacientes fue similar en ambos grupos, mientras que se observa un mayor porcentaje de pacientes varones con sintomatología neurológica que sin sintomatología, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En los pacientes con sintomatología neurológica se observa mayor porcentaje de hábito tabáquico y antecedentes vasculares. En los pacientes sin sintomatología neurológica se observa mayor porcentaje en la presencia de hipertensión arterial y dislipemia, y una proporción similar de diabetes mellitus. En ningún factor de riesgo se obtuvo diferencias estadísticamente significativas.

	No sintomatología neurológica	Sintomatología neurológica	p valor
Edad (años)	74,63±5,34	73,13±8,23	0,646
Sexo (Varones)	77,8%	84,2%	0,678
Hipertensión arterial	88,9%	73,7%	0,360
Dislipemia	88,9%	57,9%	0,101
Tabaquismo	52,6%	77,8%	0,203
Diabetes mellitus	44,4%	47,4%	0,885
Antecedentes cardiovasculares	77,8%	84,2%	0,678
Obesidad	11,1%	0%	0,139

Tabla 7. Características demográficas en base a la sintomatología neurológica. Se expresa los resultados en % de presencia de los FR en el grupo de sintomatología o no, excepto la edad (expresada en años±DS).

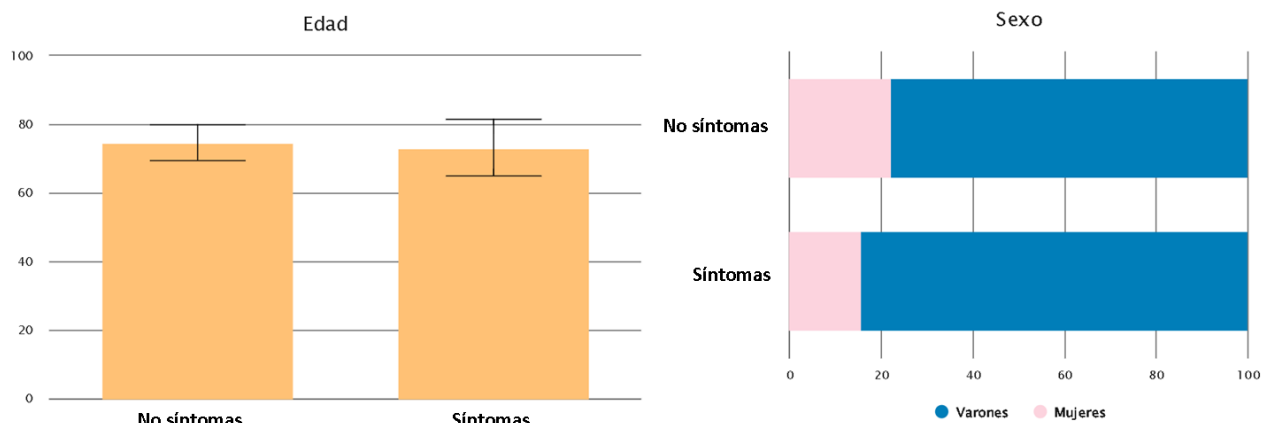


Figura 38. Representación gráfica de los datos referentes a la edad (años) y el sexo (porcentaje) de los pacientes según la presencia de sintomatología neurológica.

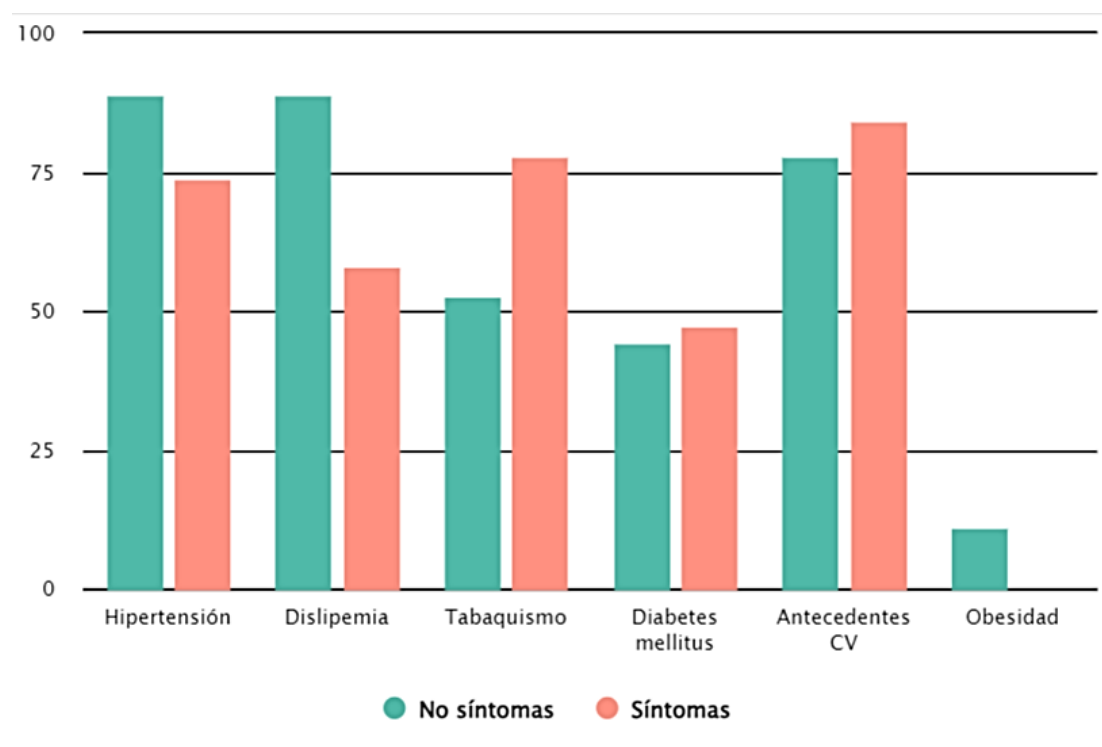


Figura 39. Representación gráfica de los FR cardiovascular presentes (porcentaje) en los grupos según la sintomatología neurológica.

Se ha considerado incluir en este apartado la valoración del **grado de estenosis**, puesto que se realizó previamente a la intervención quirúrgica. La estenosis media de las placas de ateroma calcificadas o estables fue superior frente a las placas no calcificadas o inestables, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (**Tabla 8**).

	No calcificación	Calcificación	p valor
Estenosis (%)	71,58±10,80	75,8 ±14,81	0,143

Tabla 8. Estenosis media en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.

Respecto a la sintomatología neurológica, el 75% de las placas de ateroma no calcificadas y el 60% de las placas calcificadas provinieron de pacientes con sintomatología neurológica (**Figura 40**), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,235$).

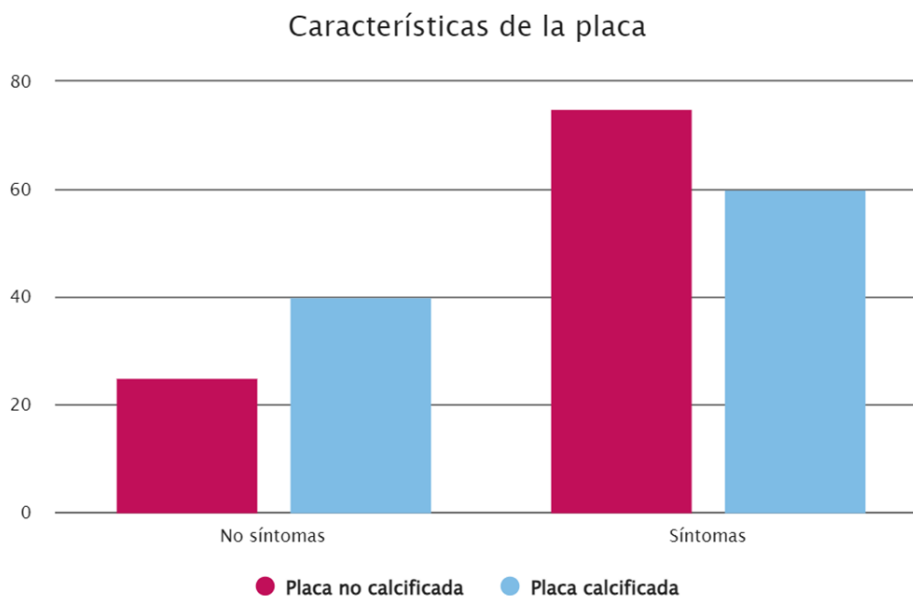


Figura 40. Características de la placa de ateroma carotídea con respecto a la sintomatología neurológica de los pacientes.

V.2. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES MEDIDAS EN SUERO Y PLASMA

Mostramos los resultados de las determinaciones bioquímicas realizadas en suero y plasma en función de las características morfológicas de las placas de ateroma (no calcificadas y vulnerables frente a calcificadas y estables) y posteriormente de acuerdo con la presencia o no de sintomatología neurológica en los pacientes.

Se realizaron las pruebas de normalidad de las variables cuantitativas CT, C-HDL, LDLc, CnoHDL, TG, ApoB, PCR, lactato y ácido úrico. Los parámetros CT, C-HDL, CnoHDL, TG, PCR y ácido úrico presentaron una distribución de Gauss, mientras que LDLc y lactato no siguieron una distribución normal.

En la **Tabla 9** se expone la medición de los parámetros bioquímicos, con la media y desviación estándar, en función de las **características morfológicas de la placa**. En el perfil lipídico, los valores obtenidos de CT, LDLc, CnoHDL, TG y apoB fueron superiores en los pacientes con placas no calcificadas e inferior el valor de C-HDL respecto a los pacientes con placas calcificadas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (**Figuras 41 y 42**). Los valores de PCR y lactato fueron inferiores en pacientes con placas no calcificadas, aunque los niveles de lactato fueron similares (**Figura 43**). Respecto al ácido úrico, se observan valores superiores en pacientes con placas no calcificadas frente a pacientes con placas calcificadas ($6,76 \pm 1,56$ mg/dL

vs 5,27±1,74 mg/dL), siendo en este caso una diferencia estadísticamente significativa (p valor: 0,041).

	No calcificación	Calcificación	p valor
Colesterol total (mg/dL)	164,32±38,69	138,00±26,12	0,060
HDL colesterol (mg/dL)	40,02±6,72	42,65±8,73	0,499
LDL colesterol (mg/dL)	87,68±32,12	71,10±20,00	0,234
Colesterol no HDL (mg/dL)	119,19±46,72	95,34±27,01	0,121
TG (mg/dL)	152,82±77,42	121,31±52,14	0,248
ApoB (mg/dL)	83,32±32,64	78,04±20,44	0,746
PCR (mg/L)	5,9±8,50	13,36±22,85	0,720
Lactato (mmol/L)	1,54±0,57	1,71±0,86	0,652
Ácido úrico (mg/dL)	6,76±1,56	5,27±1,74	0,041

Tabla 9. Estudio de los parámetros bioquímicos (media±DS) en sangre venosa según las características morfológicas de las placas de ateroma.

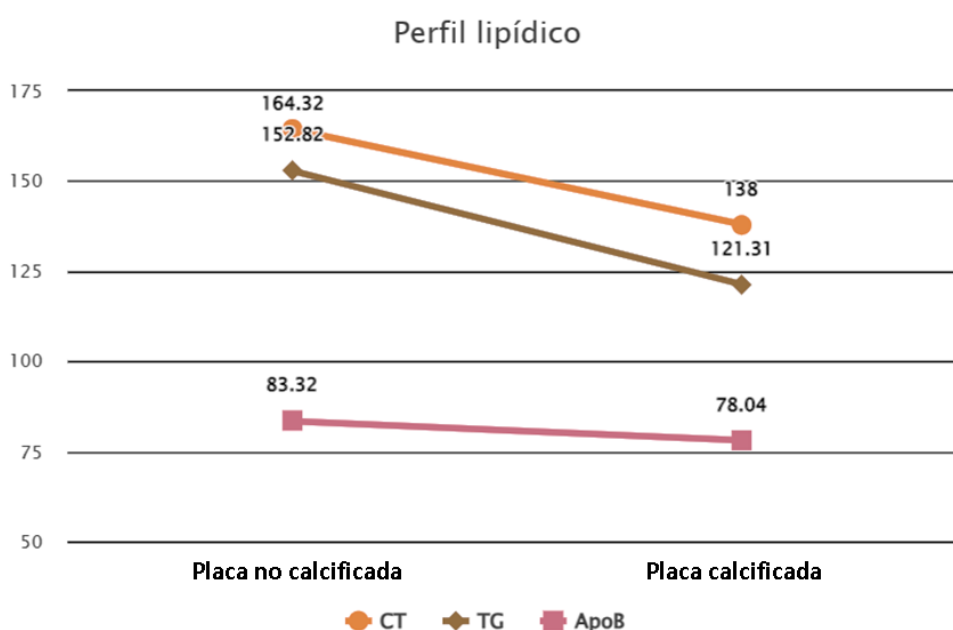


Figura 41. Representación gráfica de los valores de CT (mg/dL), TG (mg/dL) y ApoB (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

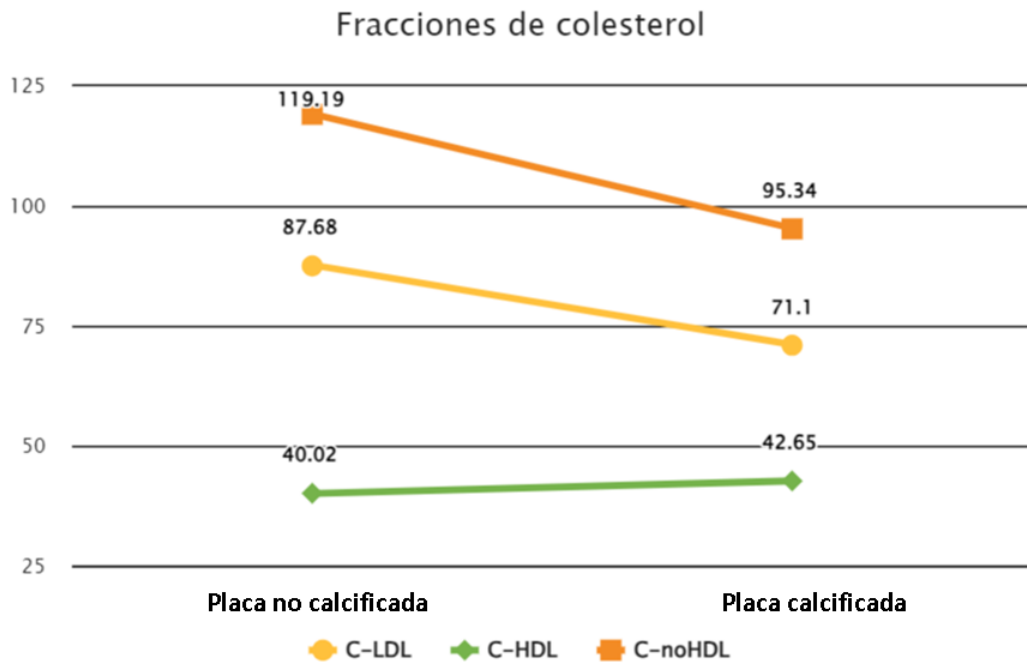


Figura 42. Representación gráfica de los valores de LDLc (mg/dL), C-HDL (mg/dL) y C-noHDL (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

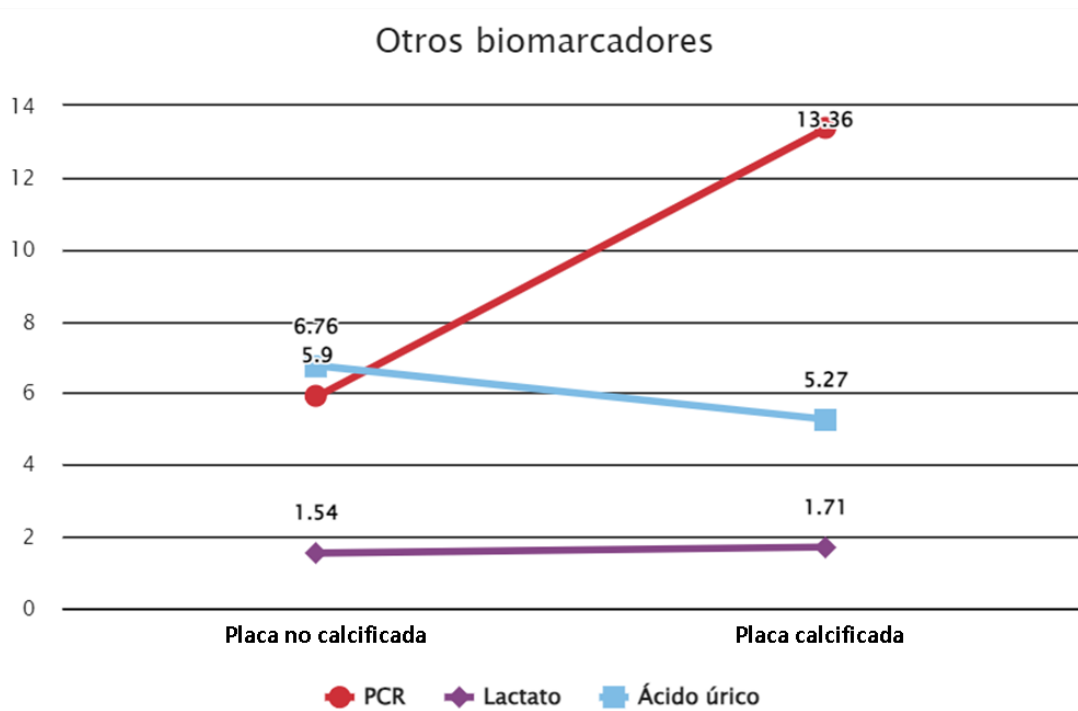


Figura 43. Representación gráfica de los valores de PCR (mg/L), lactato (mmol/L) y ácido úrico (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

En la **Tabla 10** se muestra la medición de los parámetros bioquímicos, con la media y desviación estándar, en función de la **sintomatología neurológica**. En el perfil lipídico, los valores de colesterol total fueron similares en ambos grupos. Los valores de LDLc, CnoHDL y TG fueron superiores en los pacientes con sintomatología neurológica mientras que los valores de C-HDL y ApoB fueron inferiores (**Figuras 44 y 45**). En ninguna prueba las diferencias fueron estadísticamente significativas. Los valores de PCR y ácido úrico fueron superiores, así como los de lactato fueron inferiores en pacientes con sintomatología neurológica, también sin diferencias estadísticamente significativas (**Figura 46**).

	No sintomatología neurológica	Sintomatología neurológica	p valor
Colesterol total (mg/dL)	149,00±21,81	149,56±39,68	0,969
HDL colesterol (mg/dL)	45,08±5,51	39,51±8,52	0,135
LDL colesterol (mg/dL)	76,31±13,82	84,55±36,33	0,597
Colesterol no HDL (mg/dL)	97,20±22,35	109,16±40,86	0,106
TG (mg/dL)	119,67±51,76	147,44±70,39	0,312
ApoB (mg/dL)	90,04±16,13	77,48±29,65	0,414
PCR (mg/L)	5,02±8,98	13,03±19,71	0,165
Lactato (mmol/L)	1,91±0,51	1,58±0,79	0,405
Ácido úrico (mg/dL)	5,33±1,24	6,37±1,93	0,160

Tabla 10. Estudio de los parámetros bioquímicos (media±DS) en sangre venosa según la sintomatología neurológica.

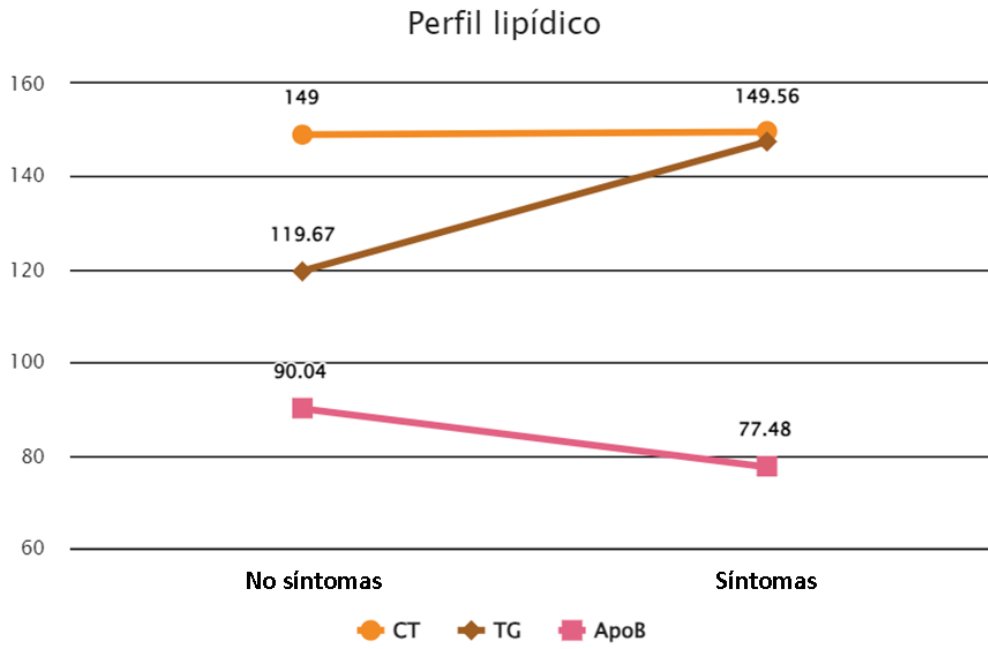


Figura 44. Representación gráfica de los valores de CT (mg/dL), TG (mg/dL) y ApoB (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

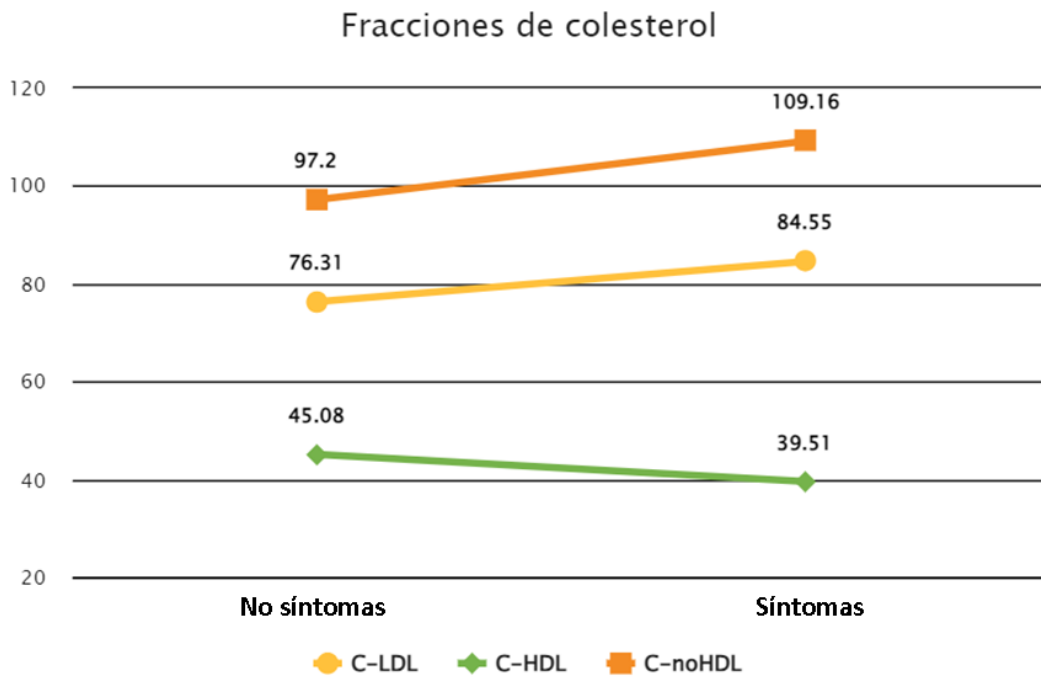


Figura 45. Representación gráfica de los valores de LDLc (mg/dL), C-HDL (mg/dL) y C-noHDL (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.

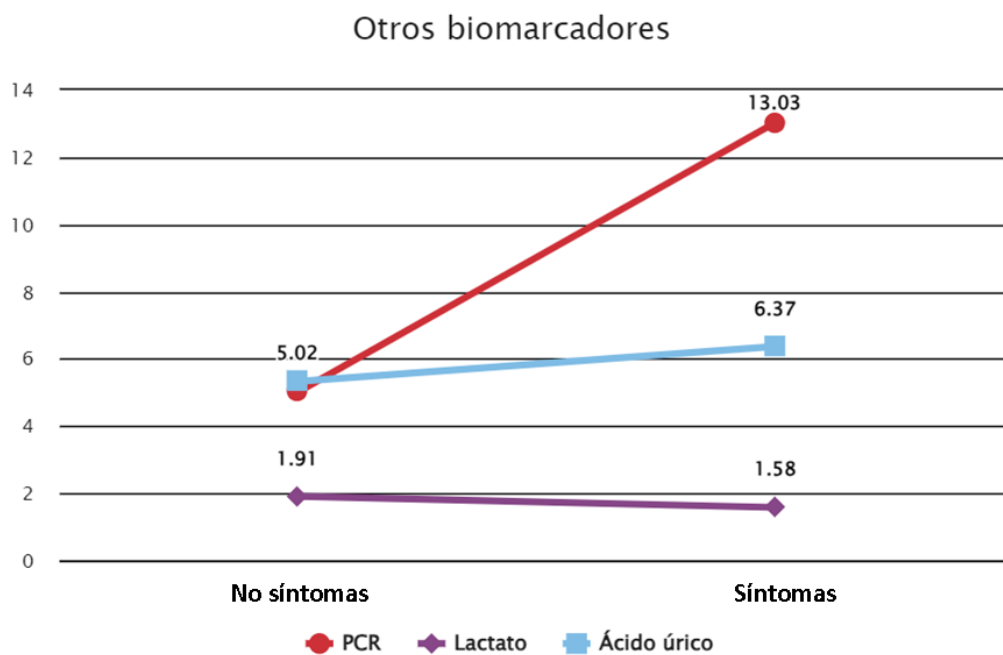


Figura 46. Representación gráfica de los valores de PCR (mg/L), Lactato (mmol/L) y Ácido úrico (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.

V.3. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES EN PLACA DE ATEROMA

En primer lugar, expondremos los resultados en función de las características morfológicas de la placa de ateroma (no calcificadas y vulnerables frente a calcificadas y estables) y posteriormente de acuerdo con la presencia o no de sintomatología neurológica en los pacientes.

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 de Gauss.

V.3.1. Características morfológicas de la placa

El estudio de la **capacidad antioxidante** mostró que las placas de ateroma calcificadas manifestaron mayor capacidad antioxidante respecto a las placas de ateroma no calcificadas en los ensayos de FRAP ($181,62 \pm 115,68 \mu\text{M}$ vs $142,92 \pm 73,71 \mu\text{M}$) y ABTS ($2803,28 \pm 223,27 \mu\text{M}$ vs $2635,08 \pm 323,80 \mu\text{M}$), siendo la diferencia estadísticamente significativa en el segundo caso (p valor: 0,007) (**Tabla 11**). Sin embargo, el ensayo de ácido úrico mostró mayores niveles en las

placas no calcificadas respecto a las calcificadas ($2,22 \pm 1,40$ mg/dL vs $1,81 \pm 0,95$ mg/dL), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (Figuras 47 a 49).

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	No calcificación	Calcificación	p valor
FRAP ($\mu\text{M Eq TROLOX}$)	$142,92 \pm 73,71$	$181,62 \pm 115,68$	0,285
ABTS ($\mu\text{M Eq. TROLOX}$)	$2635,08 \pm 323,80$	$2803,28 \pm 223,27$	0,007
Ácido úrico (mg/dL)	$2,22 \pm 1,40$	$1,81 \pm 0,95$	0,135

Tabla 11. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.

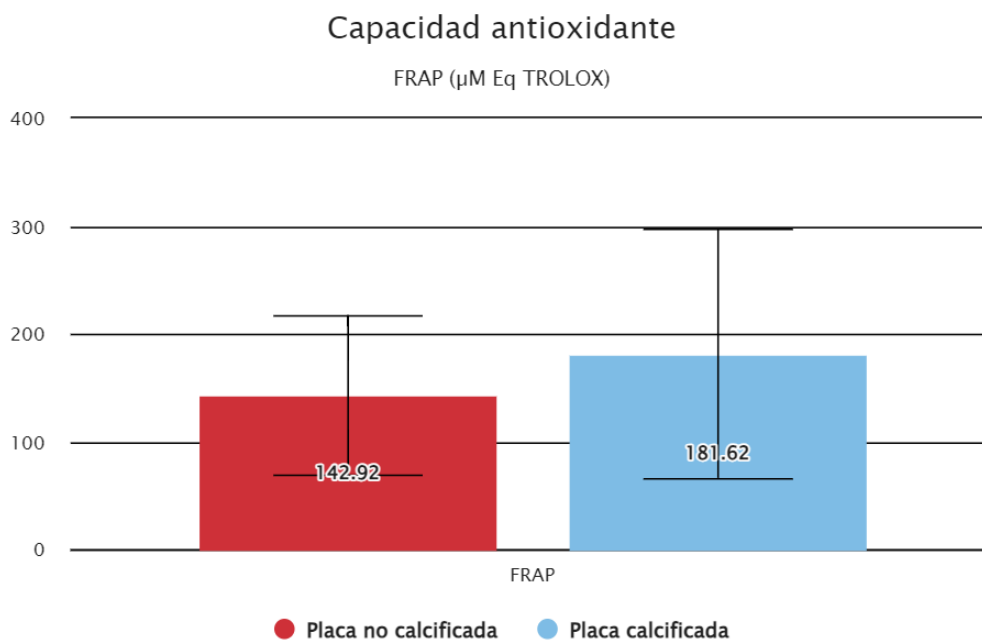


Figura 47. Representación gráfica de los valores de FRAP ($\mu\text{M Eq TROLOX}$) según las características morfológicas de la placa.

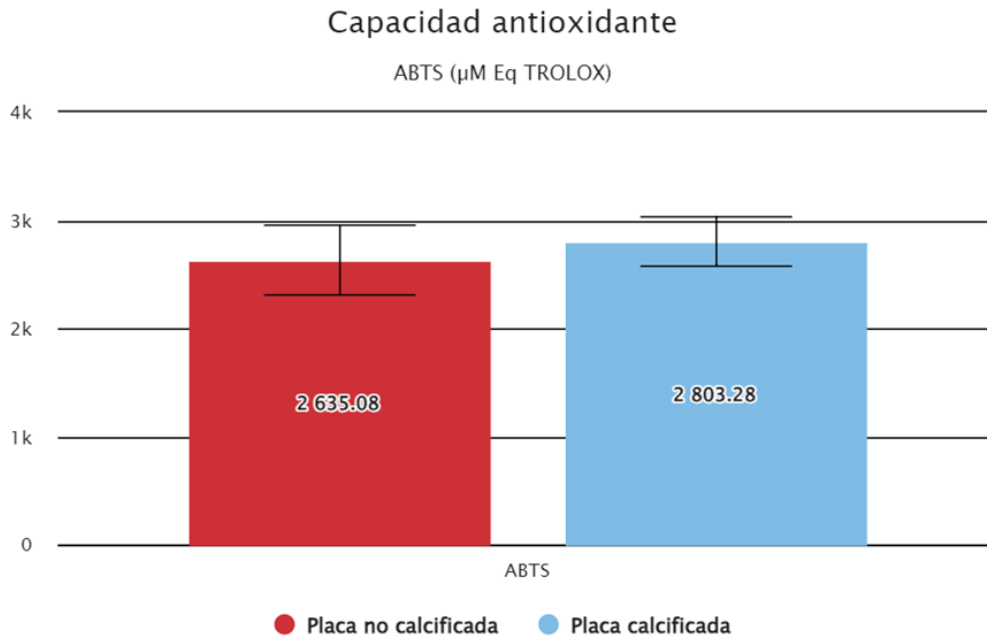


Figura 48. Representación gráfica de los valores de ABTS (μM Eq TROLOX) según las características morfológicas de la placa.

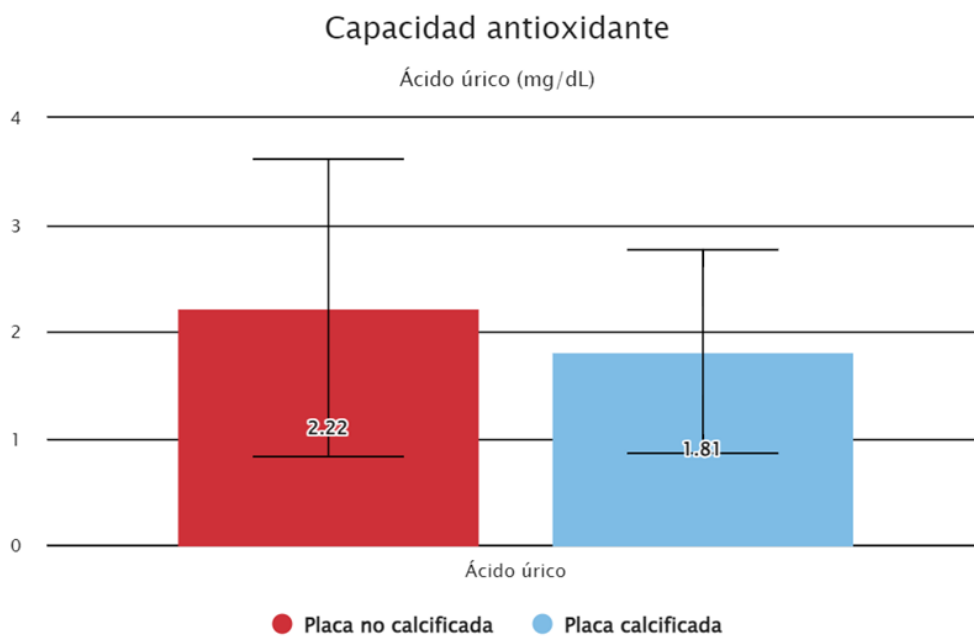


Figura 49. Representación gráfica de los valores de ácido úrico (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

En el estudio de las **defensas antioxidantes** de las placas de ateroma, en las placas calcificadas se obtuvieron mayores valores de actividad catalasa ($175,13 \pm 102,79$ U/mL vs $160,73 \pm 44,97$ U/mL) y actividad SOD ($1,49 \pm 1,20$ U/mL vs $1,11 \pm 0,53$ U/mL) respecto a las placas no calcificadas, siendo la diferencia estadísticamente significativa en la actividad SOD (p valor: 0,049) (**Tabla 12**, **Figuras 50 y 51**).

DEFENSA ANTIOXIDANTE	No calcificación	Calcificación	p valor
Actividad catalasa (U/mL)	160,73±44,97	175,13±102,79	0,402
Actividad SOD (U/mL)	1,11±0,53	1,49±1,20	0,049

Tabla 12. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.

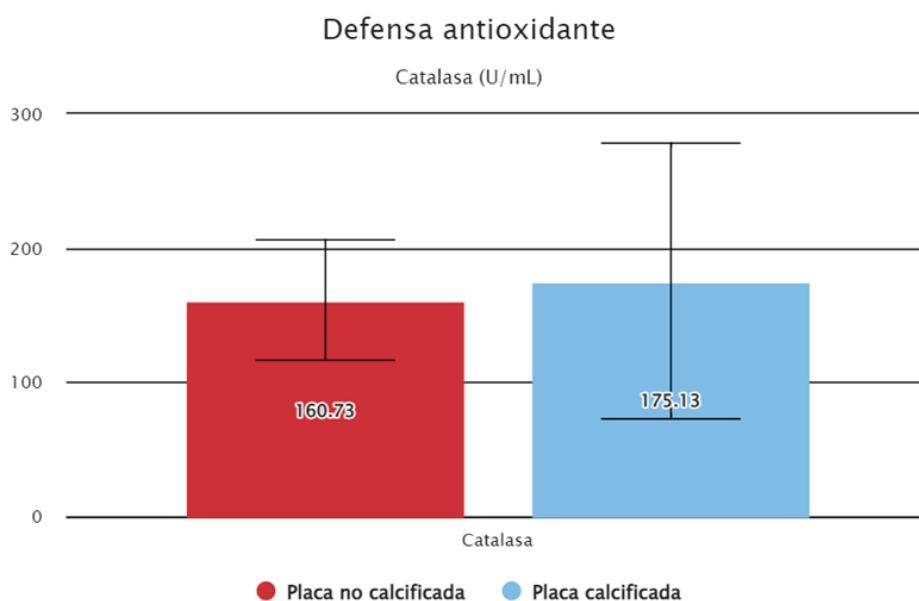


Figura 50. Representación gráfica de los valores de actividad catalasa (U/mL) según las características morfológicas de la placa.

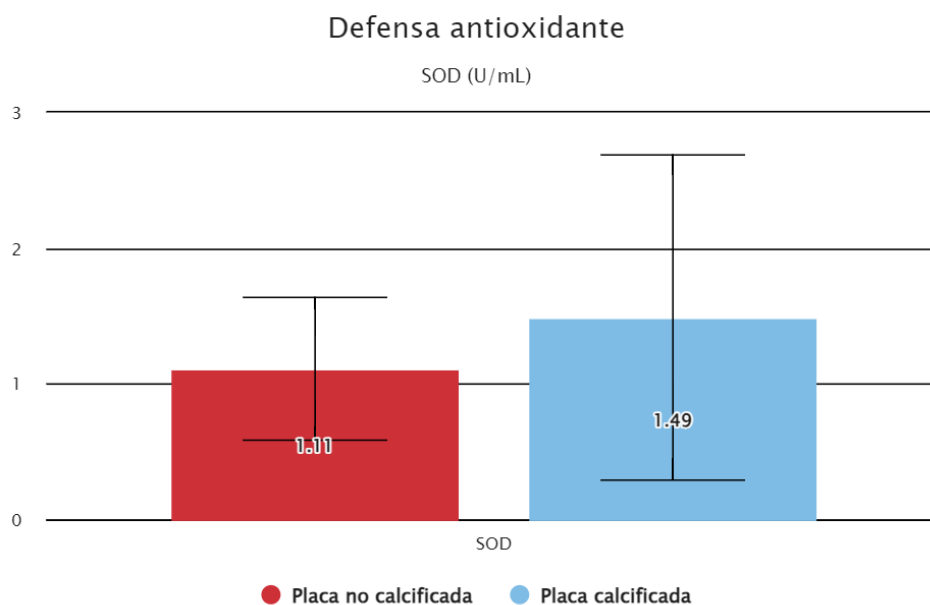


Figura 51. Representación gráfica de los valores de actividad SOD (U/mL) según las características morfológicas de la placa.

Posteriormente analizamos el **daño oxidativo**. Se obtuvieron valores inferiores en las placas de ateroma calcificadas respecto a las no calcificadas en el estudio del daño al DNA ($2887,15 \pm 2052,13$ pg/mL vs $3318,96 \pm 1919,83$ pg/mL) y la peroxidación lipídica ($32,45 \pm 16,88$ μ M vs $46,87 \pm 30,81$ μ M), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas en dichos ensayos (p valor >0,05) (**Tabla 13, Figuras 52 y 53**).

DAÑO OXIDATIVO	No calcificación	Calcificación	p valor
Daño DNA (pg/mL 8-OHdG)	3318,96±1919,83	2887,15±2052,13	0,336
Peroxidación lipídica (μM MDA+HNE)	46,87±30,81	32,45±16,88	0,120

Tabla 13. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.

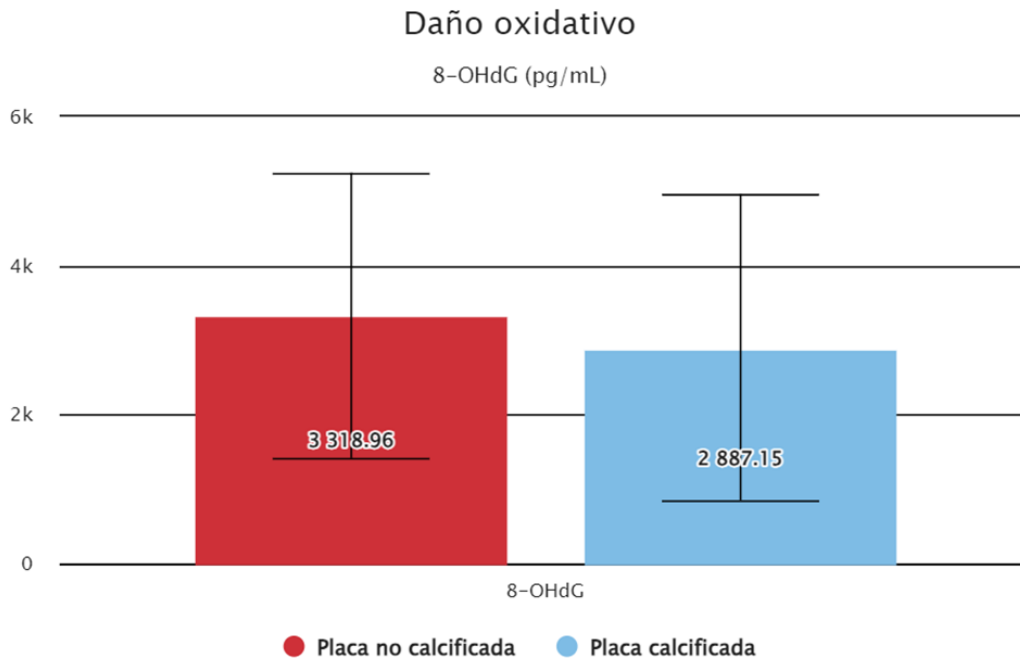


Figura 52. Representación gráfica de los valores de 8-OHdG (pg/mL) según las características morfológicas de la placa.

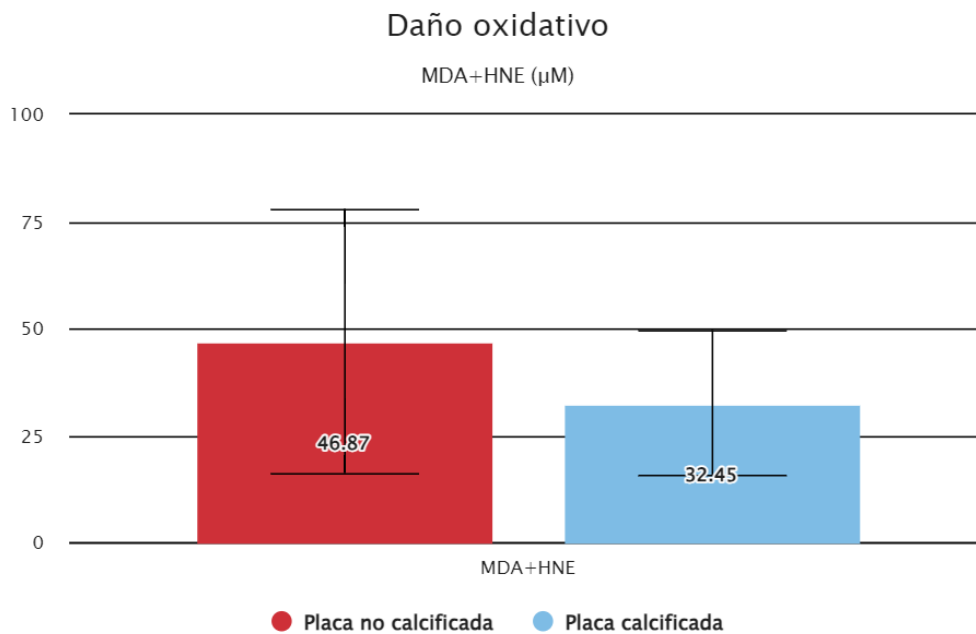


Figura 53. Representación gráfica de los valores de MDA+HNE (μ M) según las características morfológicas de la placa.

En el estudio del **metabolismo energético**, los niveles de lactato obtenidos fueron superiores en las placas no calcificadas respecto a las calcificadas (11,45±3,28 mg/dL vs 8,57±4,05 mg/dL), siendo un resultado estadísticamente significativo (p valor: 0,001) (**Tabla 14, Figura 54**).

METABOLISMO ENERGÉTICO	No calcificación	Calcificación	p valor
Lactato (mg/dL)	11,45±3,28	8,57±4,05	0,001

Tabla 14. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea según sus características morfológicas.

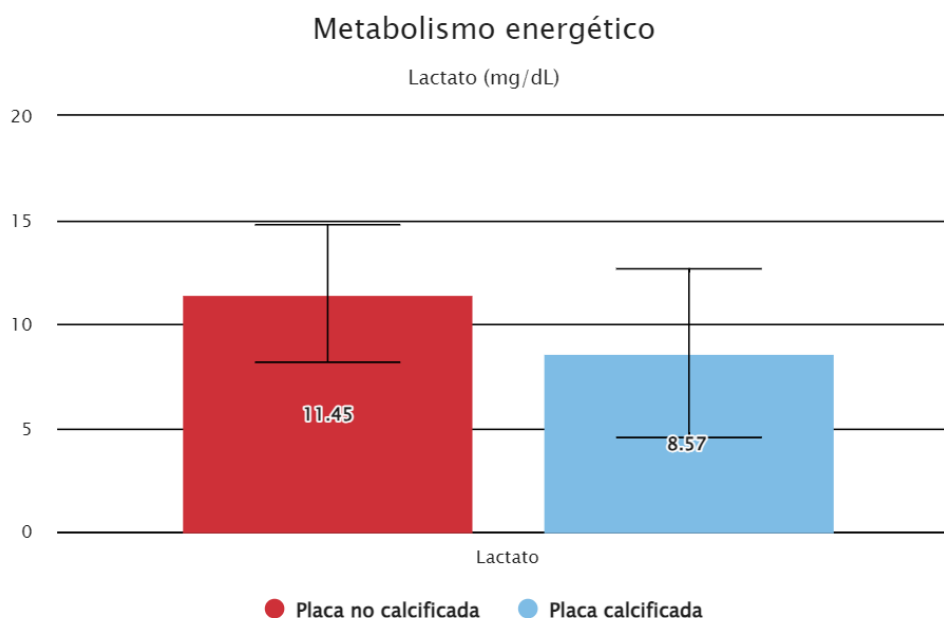


Figura 54. Representación gráfica de los valores de lactato (mg/dL) según las características morfológicas de la placa.

V.3.2. Sintomatología neurológica

El estudio de la **capacidad antioxidante** mostró que los pacientes con sintomatología neurológica tienen menor capacidad antioxidante en los ensayos de FRAP (159,11±85,90 μM vs 185,98±110,31 μM) y ABTS (2698±278,32 μM vs 2777,18±285,00 μM), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (p valor: 0,430 y 0,220 respectivamente) (**Tabla 15, Figuras 55 y 56**). El ensayo de ácido úrico mostró el efecto contrario (2,33±1,36 mg/dL vs 1,48±0,74 mg/dL), pues se obtuvieron resultados superiores estadísticamente significativos (p valor: 0,001) en

pacientes con sintomatología respecto al grupo sin sintomatología neurológica (**Figura 57**).

CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	No síntomas neurológicos	Síntomas neurológicos	p valor
FRAP [μM Eq TROLOX]	185,98 \pm 110,31	159,11 \pm 85,90	0,430
ABTS (μM Eq. TROLOX)	2777,18 \pm 285,00	2698 \pm 278,32	0,220
Ácido úrico (mg/dL)	1,48 \pm 0,74	2,33 \pm 1,36	0,001

Tabla 15. Estudio de la capacidad antioxidante en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

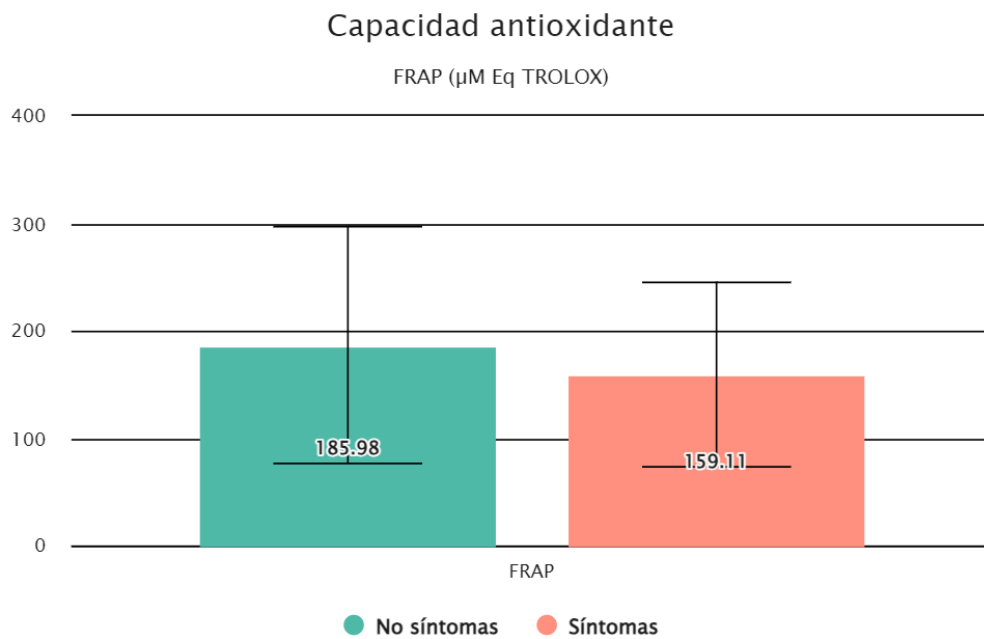


Figura 55. Representación gráfica de los valores de FRAP (μM Eq TROLOX) según la presencia de sintomatología neurológica.

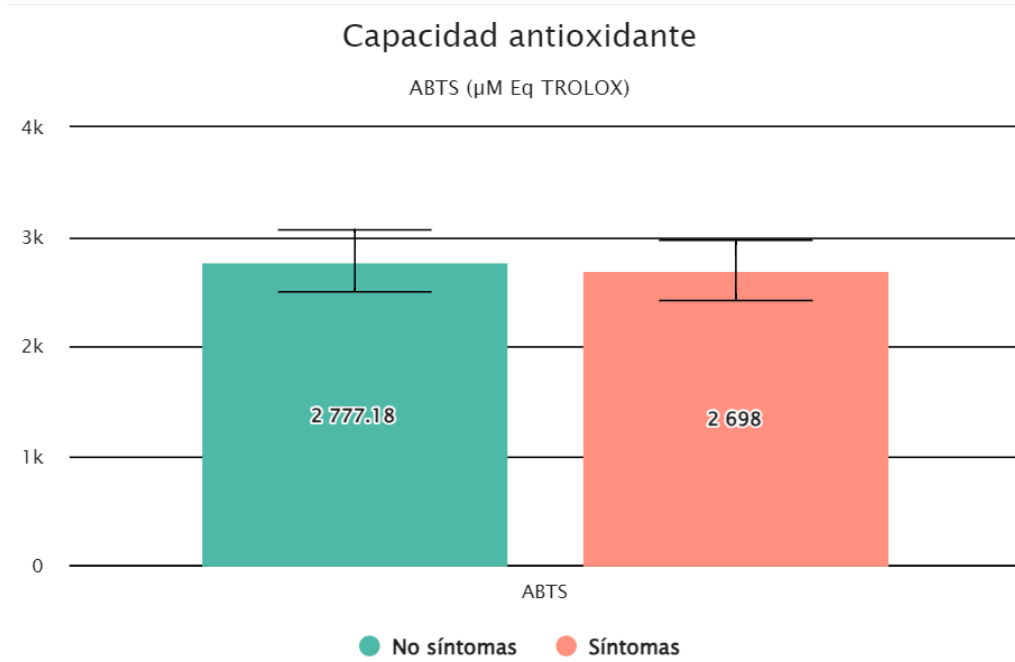


Figura 56. Representación gráfica de los valores de ABTS (μM Eq TROLOX) según la presencia de sintomatología neurológica.

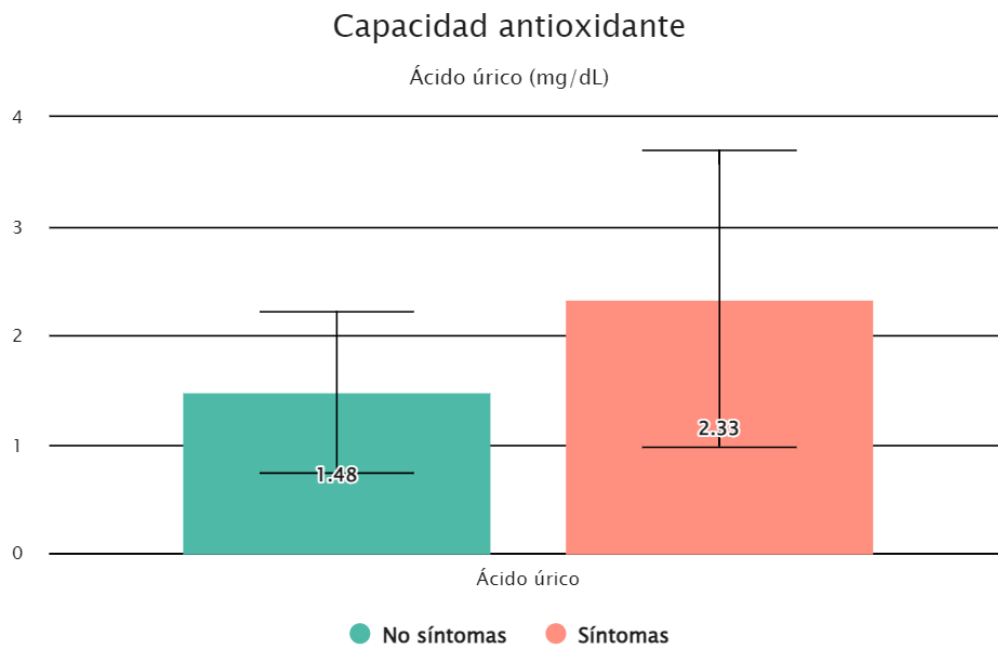


Figura 57. Representación gráfica de los valores de Ácido úrico (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.

En el estudio de las **defensas antioxidantes**, se obtuvieron valores de actividad catalasa superiores y actividad SOD inferiores en pacientes con sintomatología neurológica respecto a los pacientes sin sintomatología neurológica, ambos ensayos con diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 16, Figuras 58 y 59**).

DEFENSA ANTIOXIDANTE	No síntomas neurológicos	Síntomas neurológicos	p valor
Actividad catalasa (U/mL)	146,79±28,97	176,81±92,38	0,025
Actividad SOD (U/mL)	1,77±1,15	1,10±0,79	0,009

Tabla 16. Estudio de las defensas antioxidantes en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

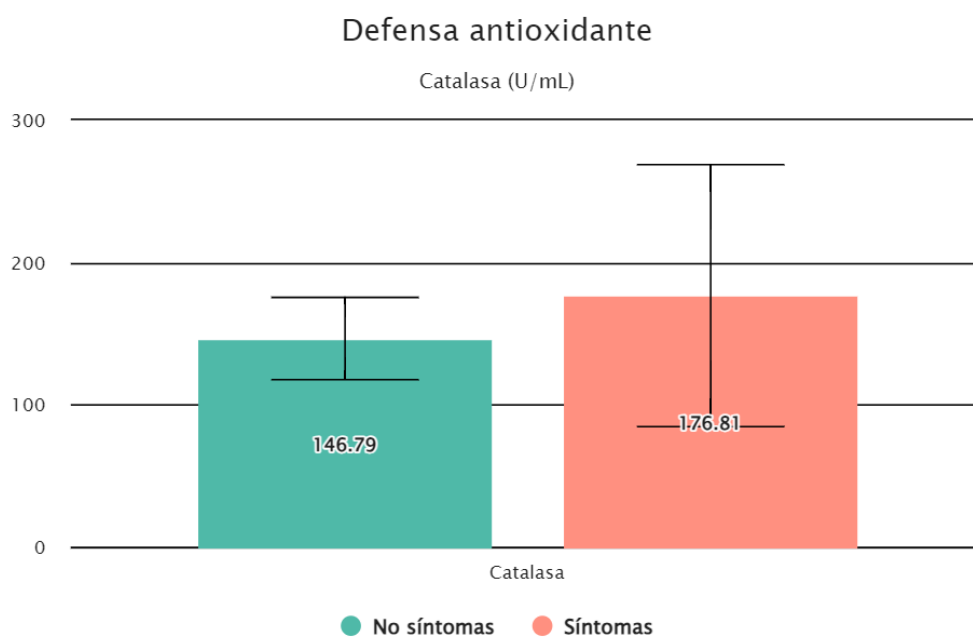


Figura 58. Representación gráfica de los valores de actividad catalasa (U/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.

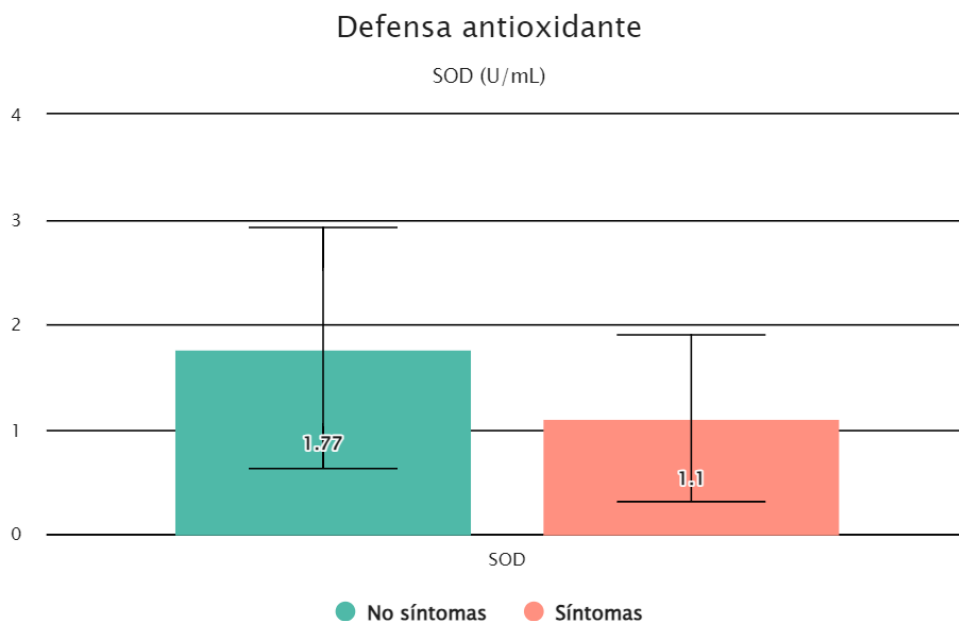


Figura 59. Representación gráfica de los valores de actividad SOD (U/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.

En el estudio de **daño oxidativo** observamos menor daño al DNA en pacientes con sintomatología neurológica, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Los valores de peroxidación lipídica fueron superiores en el grupo de sintomatología neurológica, pero sin significación estadística (**Tabla 17, Figuras 60 y 61**).

DAÑO OXIDATIVO	No síntomas neurológicos	Síntomas neurológicos	p valor
Daño DNA (pg/ml 8-OHdG)	4393,01±2817,94	2476,91±1007,22	0,002
Peroxidación lipídica (µM MDA+HNE)	32,20±17,04	44,44±28,40	0,12

Tabla 17. Estudio del daño oxidativo en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

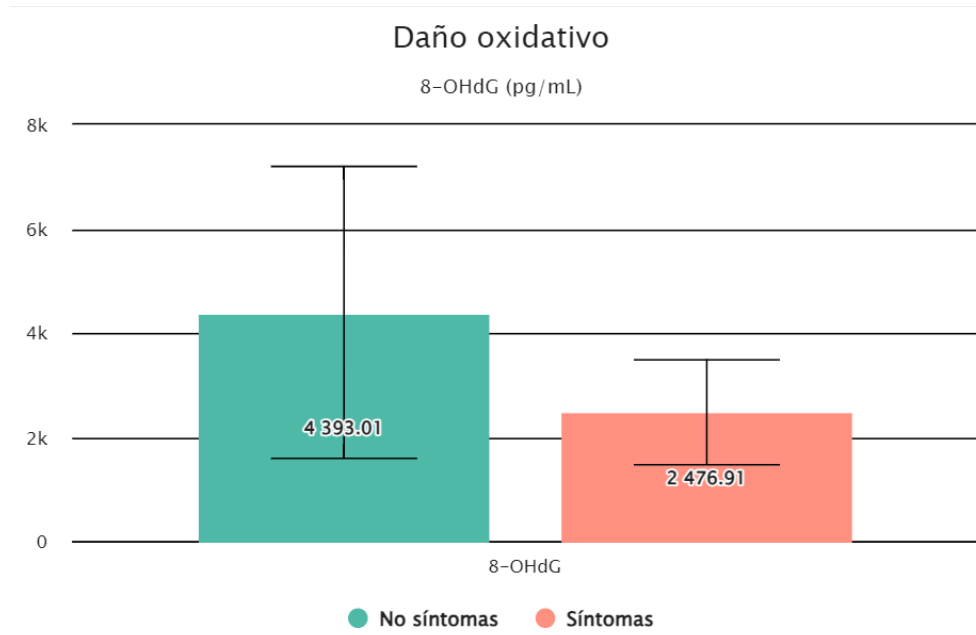


Figura 60. Representación gráfica de los valores de 8-OHdG (pg/mL) según la presencia de sintomatología neurológica.

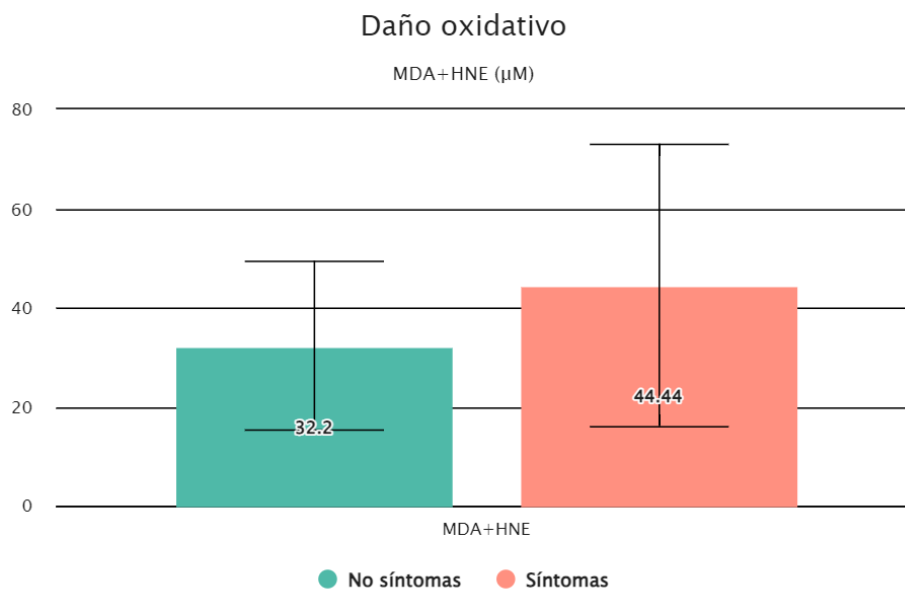


Figura 61. Representación gráfica de los valores de MDA+HNE (μ M) según la presencia de sintomatología neurológica.

En el estudio del **metabolismo energético** los niveles de lactato obtenidos fueron similares en ambos grupos, aunque ligeramente superiores en los pacientes con sintomatología neurológica, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 18, Figura 62**).

METABOLISMO ENERGÉTICO	No síntomas neurológicos	Síntomas neurológicos	p valor
Lactato (mg/dL)	9,70±4,34	9,74±3,70	0,97

Tabla 18. Estudio del metabolismo energético en las placas de ateroma carotídea y la asociación con la sintomatología neurológica.

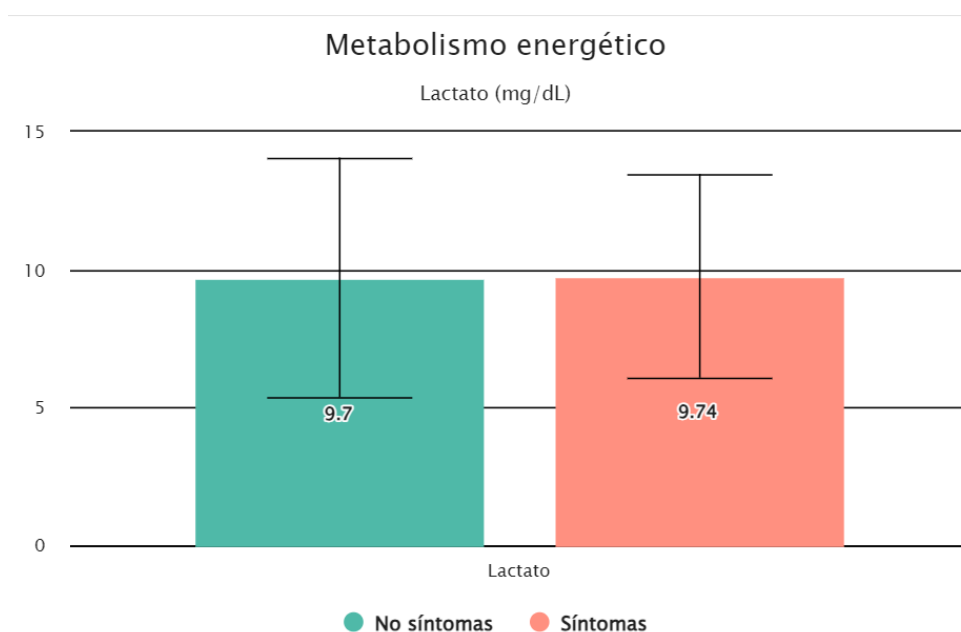


Figura 62. Representación gráfica de los valores de Lactato (mg/dL) según la presencia de sintomatología neurológica.

[Escriba aquí]

VI. DISCUSIÓN

VI.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En la **Tabla 5** se muestran los principales FR cardiovascular (edad, sexo, hipertensión arterial, dislipemia, hábito tabáquico, diabetes mellitus, obesidad y antecedentes cardiovasculares) descritos y estudiados ampliamente en la literatura como variables descriptivas en nuestro estudio. Estas características se recopilan de manera habitual en la práctica clínica para la realización de una correcta historia clínica, permitiendo personalizar las recomendaciones y tratamiento de los pacientes. En las **Tablas 6 y 7** se ha relacionado su presencia en los pacientes del estudio según las características morfológicas de la placa y la presencia o no de sintomatología neurológica. Debemos tener en cuenta que esta distribución es específica de nuestro trabajo y sólo podemos comparar de manera aproximada los resultados con otras publicaciones.

Hemos obtenido resultados similares en el perfil demográfico a los mencionados en la **Figura 2** de la población española afectada por ictus en 2017 (10), los obtenidos por Castilla-Guerra *et al* en 2015 (233) y los obtenidos en el estudio EPICES en 2012, el mayor registro español de pacientes con EVC (6280 pacientes hospitalizados por ictus en 66 hospitales españoles durante varios períodos de 2008 y 2009) (234). Podemos observar que la media de **edad** de nuestros pacientes es avanzada, más de 73 años. Respecto al **sexo**, el 82,1% de nuestros pacientes fueron varones. Esto concuerda con la literatura, puesto que la prevalencia de las enfermedades vasculares se incrementa notablemente con la edad y el sexo masculino es por sí mismo FR cardiovascular (51,235,236).

Respecto al **hábito tabáquico**, el 32% de los pacientes eran fumadores activos en el momento de la endarterectomía carotídea, dato superior pero en consonancia con los resultados del estudio EPICES (22,6%). Sin embargo, el porcentaje asciende al 57,1% cuando incluimos a los pacientes exfumadores. Es probable que la edad avanzada y la concienciación creciente de los efectos negativos de este hábito, especialmente si ya se ha padecido algún evento cardiovascular, hayan incentivado el abandono de la práctica en casi el 20% de nuestros pacientes. Observamos mayor presencia de este hábito nocivo en pacientes con placas no calcificadas y presencia de sintomatología neurológica. El tabaco incrementa la liberación de catecolaminas por la nicotina, aumenta la agregación plaquetaria, la producción de ROS y contribuye a la disfunción endotelial, aterosclerosis e hipertensión (237).

La **hipertensión arterial** es el FR modificable más prevalente para el desarrollo de ictus isquémico y hemorrágico, estando presente en la mitad de la población con FR (238).

La hipertensión arterial es el FR más prevalente también entre los pacientes de nuestro estudio (78,6%), seguido de la **dislipemia** (67,9%) y **diabetes mellitus** (46,4%). Las tres entidades clínicas se encuentran preferentemente en pacientes de edad avanzada y frecuentemente se dan de forma concomitante, especialmente la diabetes mellitus con hipertensión arterial y dislipemia. Los resultados obtenidos del estudio EPICES (234) y del trabajo de *García-de Lucas et al* (239) son muy similares en el orden de prevalencia y en la presencia de hipertensión arterial y diabetes.

Sin embargo, aunque la dislipemia suele ser el segundo FR más prevalente, el porcentaje de pacientes con dislipemia en otros estudios se reduce casi a la mitad de nuestros hallazgos (234,239). En esta diferencia puede influir la elevada prevalencia en población general de dislipemia (240) mientras que los estudios mencionados se limitan a pacientes con ictus agudos hospitalizados. El estudio EBRICTUS (241) muestra una creciente prevalencia de dislipemia en pacientes con episodio previo de ictus a lo largo del primer año, del 37,8% al 49,8%. También podemos relacionarlo con la reciente actualización de las Guías Europeas de prevención cardiovascular (242) y la heterogeneidad en los informes de perfil lipídico, ya que existe una falta de estandarización a la hora de informar valores deseables en función del riesgo cardiovascular y grado de enfermedad renal crónica de cada paciente (218).

El manejo adecuado de los pacientes con estenosis carotídea tanto sintomáticos como asintomáticos requiere de medidas relativas al estilo de vida y tratamiento farmacológico con estatinas y antiagregantes, además de un control adecuado de FR modificables. El mal control de estos FR se relaciona con mayor recurrencia de ictus y del incremento de la morbimortalidad.

En España, diversos estudios demuestran que distamos de conseguir un control óptimo de los FR cardiovasculares, especialmente en la prevención secundaria (9). El estudio ICTUSCARE (243) examinó a casi 1000 pacientes con accidente cerebrovascular atendidos en Atención Primaria, de los cuales casi la totalidad presentaban algún FR cardiovascular y sólo el 1,2% mostraban un correcto control de todos ellos. El estudio EBRICTUS (241) recopiló la prevalencia y la prevención primaria y secundaria de FR cardiovascular modificables en 553 pacientes con un episodio previo de ictus, donde también se muestra un bajo abordaje de los FR, siendo la dislipemia el peor controlado. Es necesario informar y concienciar al paciente de la importancia de prevenir dichos factores, tratar de mejorar la adherencia al tratamiento y llevar un estilo de vida saludable.

La obesidad está presente únicamente en el 3,6% de nuestros pacientes. Sin embargo, no hemos tenido en cuenta el sobrepeso, relacionado directamente con un estilo de vida sedentario y también considerado un FR cardiovascular.

Los **antecedentes cardiovasculares** recopilados en nuestro estudio engloban arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, valvulopatía, aneurismas, trombosis venosa profunda y AIT, con presencia en el 82,1% de los pacientes. La enfermedad arterial periférica se asocia particularmente con los eventos aterotrombóticos. El AIT puede resolverse espontáneamente, pero se asocia a un riesgo de ictus del 9,9% a las 48 horas y del 10-17% a los 90 días (242,244). La sintomatología del AIT depende del territorio cerebral afectado, por lo que no es de extrañar que hayamos obtenido mayor presencia de antecedentes cardiovasculares en pacientes con placas de ateroma no calcificadas y con sintomatología neurológica.

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables demográficas y FR cardiovascular en función de las características morfológicas de la placa ni según la presencia de sintomatología neurológica. Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios con mayor número de sujetos, donde se observan diferencias respecto a un grupo control pero no entre pacientes con estenosis carotídea significativa sintomáticos y asintomáticos (245–247).

No hemos obtenido diferencias en el **grado de estenosis** según la morfología de la placa. Asimismo, hemos detectado una mayor prevalencia de placas calcificadas en los pacientes asintomáticos, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa probablemente a causa del tamaño muestral. Estos hallazgos apoyan la diferente evolución de las lesiones ateroscleróticas, donde placas moderadamente estenóticas progresan más rápidamente ocasionando eventos cerebrovasculares adversos que otras con mayor grado de estenosis. Aunque actualmente el grado de estenosis sigue siendo el principal criterio para realizar la exéresis de la placa, es posible que en un futuro se deban tener en cuenta otros criterios y biomarcadores relacionados con la biología celular y el crecimiento de la lesión.

Es conocido que el riesgo de ictus es mayor las placas de ateroma hipoecoicas y heterogéneas, según se ha demostrado en el *Cardiovascular Health Study* (248), *Gronholdt et al* (249), *Sterpetti et al* (250) y *Abu-Rahma et al* (251). Sin embargo, el estudio ecográfico cuenta con una limitación metodológica que es su valoración subjetiva. En este sentido y para evitar este sesgo, se han realizado mediciones informáticas de la escala de grises en la imagen en modo B (GSM) de las placas de ateroma. Esta medición ha demostrado ser un importante factor discriminatorio entre las lesiones ecolúcidas y ecogénicas, aunque no se ha relacionado con el grado de vulnerabilidad de la placa, lo cual es uno de los objetivos de nuestro estudio.

VI.2. VARIABLES ANALÍTICAS EN SUERO Y PLASMA

Los biomarcadores séricos son herramientas ampliamente utilizadas en la práctica clínica y la investigación médica, pudiendo proporcionar información valiosa para el diagnóstico, pronóstico, seguimiento o detección precoz de diversas enfermedades. Se estima que en torno al 70% de las decisiones médicas se apoyan en la interpretación adecuada de la información suministrada por los laboratorios clínicos. En el caso de las EVC no se dispone de biomarcadores séricos sencillos específicos, generalizados y de fácil cuantificación que contribuyan a la categorización de los diferentes aspectos relevantes de la patología, utilizándose fundamentalmente marcadores basados en técnicas de imagen.

Multitud de grupos de investigación han intentado establecer la relación entre diversas proteínas relacionadas con la inflamación y la inmunidad, el metabolismo lipídico, la hemostasia, el sistema cardiovascular, la función renal, el metabolismo óseo, la estructura celular, los factores de crecimiento y el sistema endocrino para su empleo como biomarcadores séricos, histológicos o en líquido cefalorraquídeo de utilidad en la enfermedad estenótica carotídea (**Figura 63**). Sin embargo, ninguno de estos potenciales biomarcadores ha sido aceptado como clínicamente relevante por falta de sensibilidad y especificidad (252). Es posible que la combinación de algunos de ellos con los FR cardiovascular en algoritmos y modelos computacionales de aprendizaje automáticos pueda ser de utilidad, pero son necesarios más estudios al respecto.

Los biomarcadores séricos ideales en el ictus serían fiables, de medición rápida, automatizada y podrían ayudar al diagnóstico, a la determinación de la etiopatogenia o a la predicción de la respuesta al tratamiento. Actualmente en el ictus isquémico resultan de utilidad los biomarcadores séricos que evalúan los FR cardiovascular, como la glucemia y la hemoglobina glicada para el manejo de la diabetes mellitus, el perfil lipídico para el control de la dislipemia, la cuantificación de Lp(a), homocisteína y marcadores de inflamación como la PCR.

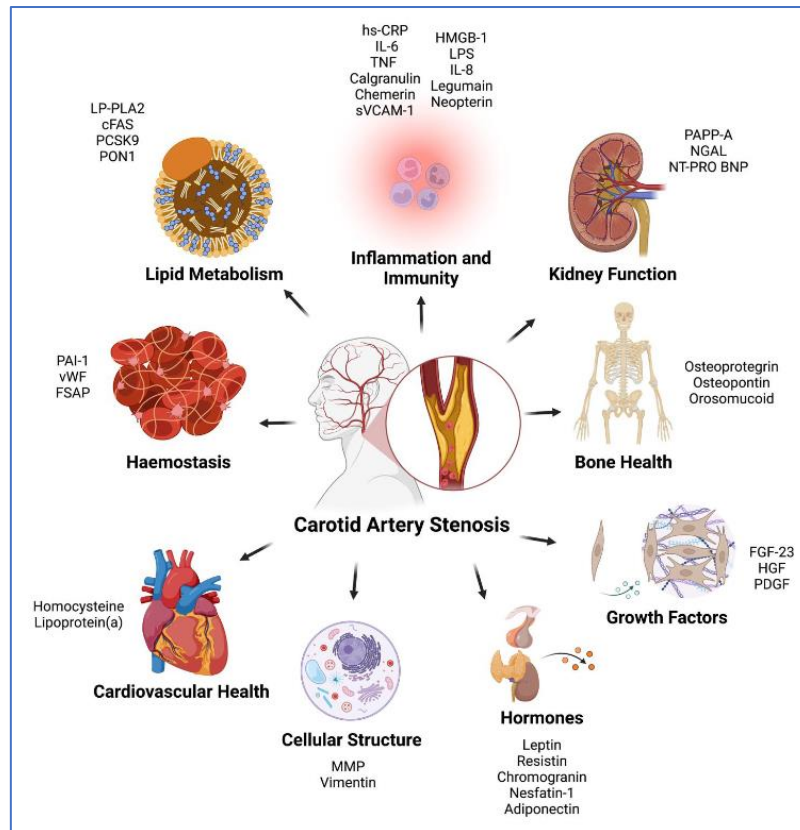


Figura 63. Biomarcadores potenciales en estudio relacionados con estenosis carotídea. Tomado de Khan et al (252).

La elección de nuestras variables analíticas en suero y plasma se ha basado en parámetros rutinarios, accesibles e implantados en la práctica diaria de un laboratorio clínico y, por tanto, fácilmente medibles en los pacientes que acuden a realizarse las correspondientes analíticas de control de su patología.

Los **lípidos** presentes en la circulación sistémica contribuyen a la disfunción endotelial y su internalización en el espacio subendotelial es el primer paso para la formación de la placa aterosclerótica. Como hemos comentado anteriormente, las lipoproteínas constan de una parte lipídica y una proteica, denominada apolipoproteína. La ApoB es una apolipoproteína presente en las VLDL, LDL y Lp(a), siendo un reflejo del número total de lipoproteínas aterogénicas del individuo (253). Los TG son los lípidos mayoritarios presentes en los quilomicrones y VLDL. El C-noHDL proporciona una información más completa de las lipoproteínas aterogénicas en comparación con el C-LDL, ya que engloba también las partículas de LDL pequeñas y densas. Los niveles elevados de CT y C-LDL así como los niveles bajos de C-HDL se relacionan con mayor frecuencia y recurrencia de eventos cardiovasculares.

En nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en ningún parámetro del perfil lipídico entre los grupos de pacientes clasificados según la morfología de la placa ni según la sintomatología. No obstante, sí vemos una tendencia de valores incrementados de CT, C-noHDL, TG y menor nivel de C-HDL en los grupos de pacientes con placas no calcificadas y pacientes con sintomatología neurológica. Podemos relacionar estos resultados con los de *Stefanic et al* (254), donde sí encontraron incrementos significativos de TG en pacientes con placas vulnerables. *Musialek et al* (245) obtuvieron valores inferiores de C-HDL en pacientes sintomáticos, proponiendo este parámetro como predictor independiente del estado sintomático; pero también valores disminuidos de TG, esto último al contrario que nuestros hallazgos. Ambos estudios, además de lo observado por *Bountouris et al* (247), obtuvieron resultados similares en la distribución de los valores de CT, C-LDL y ApoB según la sintomatología. El estudio de *Kammerer et al* (246) sí encontró diferencias estadísticamente significativas en el CT, C-LDL y C-HDL, pero únicamente evaluó pacientes con un grado de estenosis severa (85-90%).

La variabilidad en los resultados del perfil lipídico puede ser debida a las diferencias de tamaño muestral y especialmente a la instauración del tratamiento hipolipemiante con estatinas. Ya hemos mencionado previamente que es uno de los pilares del tratamiento farmacológico en el ictus y otras enfermedades cardiovasculares, teniendo el objetivo de controlar la dislipemia como FR cardiovascular. Las estatinas actúan reduciendo la biosíntesis de colesterol al inhibir la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, disminuyendo el CT a expensas de reducir el C-LDL, además de incrementar el C-HDL (255). El diferente grado de adherencia al tratamiento y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos pueden haber influenciado los datos del perfil lipídico de los pacientes de cada estudio.

La **PCR** es una proteína de fase aguda liberada desde el hígado en respuesta a varias citocinas inflamatorias. Ya que la inflamación se incrementa antes de la aparición del ictus, se ha investigado en numerosos estudios su potencial como biomarcador de esta patología. Se ha observado un incremento de sus niveles en pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea respecto a controles (256,257) y se relaciona con mayor tasa de eventos cerebrovasculares (258,259), pero esta asociación a menudo se atenúa después de ajustarla por FR cardiovascular y el aumento absoluto de riesgo es pequeño (107). En nuestro estudio no se han observado diferencias significativas en los niveles de PCR según las clasificaciones. Observamos una tendencia de niveles incrementados en pacientes con placas calcificadas y con sintomatología, aunque la alta dispersión de los datos nos dificulta llegar a una conclusión. Estudios como los de *Debing et al*, *Guyen et al* y *Bountouris et al* tampoco obtuvieron diferencias significativas según

la sintomatología (247,256,260), mientras que los trabajos de *Musialek et al* y *Kammerer et al* sí (245,246). Además, los resultados obtenidos por *Stefanic et al* y *Shindo et al* muestran niveles significativamente superiores en placas vulnerables (254,261).

El **lactato** es el producto generado mediante la fermentación láctica en condiciones de baja disponibilidad de oxígeno. Esto sucede fundamentalmente en las células musculares durante el ejercicio intenso y en otros tejidos en condiciones de hipoxia. El lactato se produce a partir del piruvato y desempeña un papel relevante en la regulación del equilibrio ácido-base y el suministro de energía en situaciones de alta demanda. Según el contexto clínico, los niveles elevados de lactato (acidosis láctica) pueden indicar situaciones críticas, empleándose como marcador de hipoxia e indicador de gravedad (262). Su monitorización es útil en el contexto de las enfermedades cardiovasculares durante la evaluación del shock cardiogénico, la revascularización coronaria, la perfusión tisular o como pronóstico en la insuficiencia cardíaca. Durante el ictus puede ocurrir una alteración del metabolismo celular debido a la falta de oxígeno en el tejido cerebral afectado, aumentándose la producción de lactato y acumulándose en las zonas isquémicas (263,264).

En nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de lactato según los grupos analizados, obteniendo resultados similares en ambas clasificaciones. *Astor et al* (265) muestran que las arterias carótidas tienen una buena capacidad de remodelación en el contexto de formación de placas de ateroma y no ven relación entre los niveles de lactato y el área luminal. *Brouns et al* (266) analizaron el papel del lactato en suero y líquido cefalorraquídeo de más de 180 pacientes con ictus isquémico agudo y AIT en la evolución temprana y a los 3 meses del episodio, encontrando diferencias significativas sólo en líquido cefalorraquídeo, lo que indica que la determinación de lactato en este fluido podría tener mayor utilidad.

La desestabilización y rotura de la placa aterosclerótica en un territorio vascular concreto implica una interacción entre los factores locales (in situ) y los factores sistémicos, que hacen que una placa específica sea propensa a la erosión o la rotura (267–269). El nivel de biomarcadores circulantes refleja en realidad el efecto neto de la producción y liberación de biomarcadores en la lesión aterosclerótica "diana", con una liberación local posiblemente demasiado pequeña para ser detectada sistémicamente o producida sólo de manera transitoria (270), la contribución de la liberación de biomarcadores de placas ateroscleróticas en otros territorios vasculares, y para algunos biomarcadores su producción en otros lugares (por ejemplo, el hígado para la PCR). Además, la terapia farmacológica, que implica el uso de

estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para el control de la hipertensión arterial, puede desempeñar un papel importante en la reducción del nivel de marcadores inflamatorios y debilitar la relación entre los biomarcadores y el riesgo de transformación sintomática de la placa (271,272).

El **ácido úrico** está relacionado con varios FR cardiovascular, como la hipertensión o diabetes (273). Además, en varios estudios se ha concluido que la hiperuricemia puede incrementar modestamente la incidencia de ictus de forma independiente en población general y en pacientes con fibrilación auricular (274,275). Sin embargo, el ácido úrico es uno de los principales antioxidantes endógenos, pudiendo tener algún factor protector en enfermedades vasculares. Existe una heterogeneidad de resultados respecto al papel del ácido úrico en el pronóstico del ictus: varios estudios muestran un peor pronóstico a mayores niveles de uricemia (276) mientras que otros únicamente a valores extremos (277,278), otros un mejor pronóstico (279,280) y finalmente otros no encuentran asociación (281,282).

En nuestro estudio hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas observando mayor uricemia en pacientes con placas de ateroma no calcificadas y diferencias asimismo en pacientes con sintomatología neurológica, aunque en este caso no llegaron a ser significativas. Esto concuerda con los recientes estudios de *Mastroiacovo et al* (283), relacionando una mayor uricemia con características ecogénicas de placas vulnerables, de *Liu et al* (284) con exacerbación de la inestabilidad de la placa en modelos animales y de *Nardi et al* (285), relacionando una mayor uricemia en pacientes con sintomatología neurológica antes de la endarterectomía.

La interpretación de estos resultados es compleja debido a las contradicciones presentes en la literatura. Por un lado, una mayor concentración de ácido úrico contribuye a la formación y desarrollo de la placa de ateroma (**Figura 64**) ya que se asocia con mayor producción de ROS, favorece la oxidación de las LDL y la peroxidación lipídica, disminuye la producción de NO induciendo disfunción endotelial, la proliferación de CML y la adhesión plaquetaria (286,287).

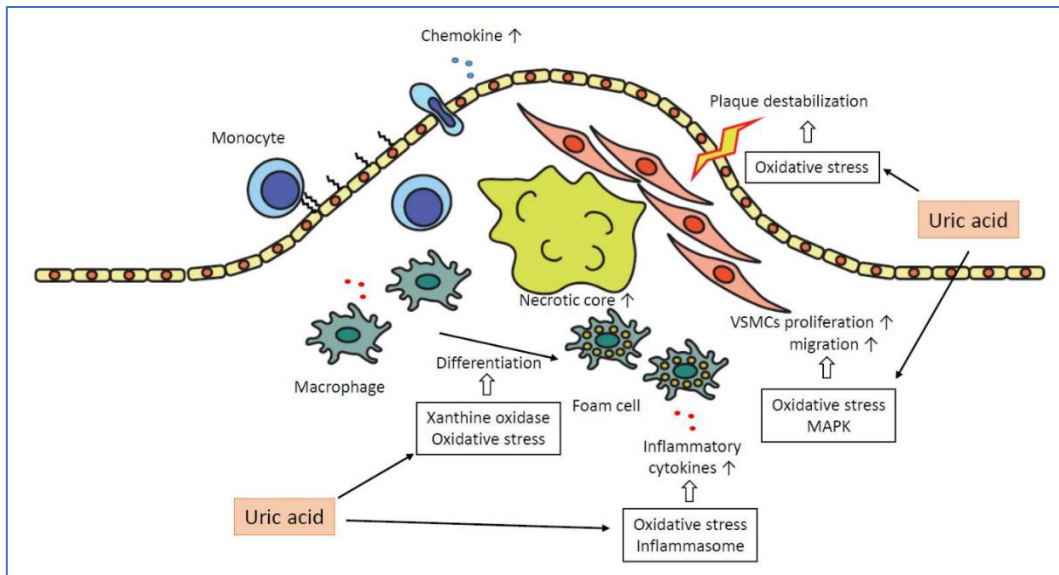


Figura 64. Papel del ácido úrico en la formación y avance de la placa de ateroma. Tomado de Kimura et al(288).

Por otro lado, es el antioxidante más abundante en los seres humanos y contribuye hasta dos tercios de toda la capacidad de eliminación de ROS del plasma. *Nieto et al* (289) sugirieron que la hiperuricemia podría ser un mecanismo compensatorio para contrarrestar el daño oxidativo relacionado con la aterosclerosis y el envejecimiento. Esta hipótesis concordaría también con nuestros resultados observados en muestras de placa de ateroma, que se explicarán en el apartado posterior correspondiente.

Sin embargo, parece que el ácido úrico elevado, cuando se combina con niveles bajos de ascorbato funciona más como prooxidante que como antioxidante. *Cherubini et al* (290) observaron que en el ictus agudo los pacientes con niveles elevados de ácido úrico y niveles bajos de ascorbato presentaron el peor pronóstico.

VI.3. VARIABLES EN PLACA DE ATEROMA

En el ser humano, el EO se relaciona de forma compleja y en ocasiones aún no bien definida, con más de 100 de enfermedades y con el envejecimiento. Puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares por su papel en la aterosclerosis, hipertensión y disfunción vascular; puede dañar el material genético de las células, incrementando el riesgo de mutaciones y cáncer. Se relaciona también con enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, dañando las células nerviosas

contribuyendo al deterioro cognitivo; y debido a su potencial contribución a la inflamación crónica puede agravar enfermedades respiratorias, metabólicas y renales (291).

Desde el año 2000, se han publicado numerosos estudios sobre marcadores de EO en un gran conjunto de enfermedades, aunque con heterogeneidad de métodos y compuestos que en muchas ocasiones no correlacionan bien entre sí, no reflejan verdaderamente un estado de estrés oxidativo o son inespecíficos (**Figura 65**). El desarrollo de nuevas dianas moleculares y agentes farmacológicos que puedan bloquear los efectos negativos de las ROS patológicas también mejorará en gran medida el campo de conocimiento en la investigación cardiovascular.

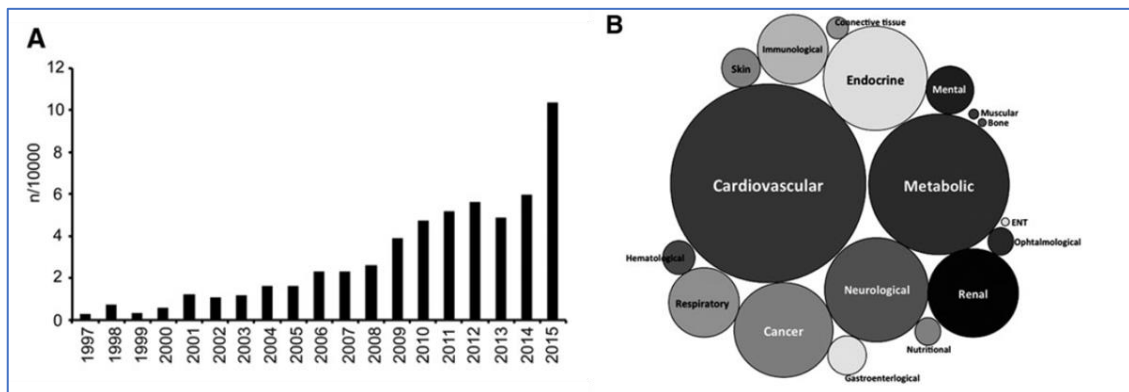


Figura 65. Publicaciones sobre biomarcadores de EO en diferentes enfermedades. **A)** Muestra el número de resultados de todas las enfermedades por cada 10.000. **B)** Muestra el número de resultados por grupo de enfermedad en proporción al tamaño del círculo, en los años 2005-2015. Modificado de Frijhoff et al (291).

El EO ha demostrado una clara influencia en el desarrollo de las placas de ateroma por los daños provocados en el endotelio vascular (292), contribuyendo al desarrollo y progresión de la aterosclerosis. Además de la disfunción endotelial, el EO está relacionado con la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico, el aumento de las propiedades anticoagulantes, el aumento de la agregación plaquetaria, el 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 (293).

A la hora de plantear nuestro estudio, se ha tenido en cuenta la naturaleza multifactorial del EO, analizándose diversos sistemas de producción de ROS y de defensa antioxidante.

Tras analizar las variables seleccionadas en nuestro estudio según la morfología de la placa, observamos que los pacientes con las placas de ateroma calcificadas tienen mayor capacidad antioxidante, mayor defensa antioxidante, menor daño oxidativo y menor alteración del metabolismo energético respecto a los pacientes con placas no calcificadas y vulnerables. En

cuanto a los resultados según la presencia de sintomatología neurológica, observamos que los pacientes con sintomatología tienen menor capacidad antioxidante y menor defensa antioxidante que los pacientes sin sintomatología neurológica.

Respecto a la **capacidad antioxidante**, encontramos mayores niveles de ABTS y FRAP en las placas calcificadas y en los pacientes sin sintomatología neurológica.

Rafiei et al (294) estudiaron la concentración sérica de FRAP en pacientes con enfermedad coronaria, confirmando que el aumento del EO se correlacionaba con el aumento de la estenosis arterial y menores niveles de FRAP en el grupo con enfermedad coronaria en comparación con el grupo de control. *Feki et al (295)* estudiaron la cardiotoxicidad y daño del DNA asociado a infarto de miocardio inducido por tiametoxam, analizando el potencial antioxidante mediante ABTS y observando menor cardiotoxicidad al añadir un polisacárido citoprotector.

El análisis del ácido úrico arroja resultados contrarios a los obtenidos por los otros parámetros de capacidad antioxidante, observándose niveles superiores en pacientes con placas vulnerables y sintomatología neurológica. Como hemos descrito anteriormente, el ácido úrico puede comportarse como antioxidante o prooxidante según diferentes condiciones. Su relación con el EO es compleja y su incremento podría considerarse un mecanismo compensatorio, ya que el organismo aumentaría la producción de ácido úrico como una forma de protegerse contra el daño oxidativo excesivo (289,296). Asimismo, *Nardi et al (285)* analizaron mediante inmunohistoquímica la presencia de ácido úrico en placas de ateroma, obteniendo niveles superiores en pacientes con sintomatología neurológica y aduciendo que los agregados de urato presentes en la placa contribuyen a su vulnerabilidad y rotura.

La **defensa antioxidante** fue superior en los pacientes con placas calcificadas y en los pacientes sin sintomatología neurológica, en este segundo caso únicamente la actividad SOD.

La pérdida de función de la SOD se ha asociado a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, incluido el ictus isquémico (297,298). En modelos animales, *Sakata et al (299)* muestran que la sobreexpresión de SOD1 mejora la lesión por reperfusión isquémica tras un ictus isquémico. Estos estudios sugieren que la ausencia o disfunción de la SOD altera el equilibrio redox, lo que conduce a enfermedades cerebrovasculares.

No hemos encontrado estudios recientes de la evaluación de la actividad de catalasa en enfermedades cardiovasculares. El estudio de *Torre et al* en 1996 (300) muestra niveles plasmáticos inferiores en pacientes con ictus isquémico y enfermedad de Parkinson respecto a controles sanos. *Gu et al (301)* observaron que las neuronas con sobreexpresión de catalasa son

menos susceptibles al daño después de una oclusión transitoria de la arterial cerebral media. Aunque el incremento de la actividad catalasa podría ser una estrategia terapéutica para el ictus isquémico, varios estudios han mostrado que su administración junto con SOD es más eficaz para reducir el tamaño total del infarto cerebral y la disfunción de la barrera hematoencefálica en modelos animales (302,303).

El **daño oxidativo** fue superior en las placas no calcificadas, mientras que según la sintomatología neurológica encontramos resultados contradictorios.

La oxidación del DNA conduce a la rotura de la doble cadena, a la pérdida de bases, la oxidación de nucleótidos y la formación de aductos. Cuando hay un exceso de ROS, los mecanismos de reparación enzimáticos de DNA no pueden contrarrestar los cambios producidos por el EO y los productos de dicha oxidación, como la 8-OHdG, pueden cuantificarse (304). El 8-OHdG es un marcador de EO tanto de lesión cerebral isquémica como de su progresión. El incremento de 8-OHdG tras un accidente cerebrovascular agudo se ha asociado con una peor recuperación funcional y mayor mortalidad (305–307). *Liu et al* (308) relacionaron la expresión elevada de 8-OHdG con el deterioro cognitivo después de un ictus isquémico agudo.

Varios estudios han relacionado los niveles de MDA y HNE con el ictus. *Cano et al* (309) examinaron 15 pacientes con ictus isquémico agudo, encontrando mayores niveles plasmáticos de MDA respecto a controles sanos. *Re et al* (310) analizaron los niveles de mieloperoxidasa, MDA y HNE en 50 pacientes con ictus, encontrando mayores niveles que en controles sanos y asociando la embolización cardíaca a este aumento. *Malý et al* (311) también encontraron niveles superiores de MDA dos cohortes de pacientes con síndrome coronario agudo y con ictus isquémico agudo respecto a una cohorte de controles.

Aunque hemos encontrado niveles superiores de estos marcadores de peroxidación lipídica en las placas no calcificadas y pacientes con sintomatología neurológica, no hemos obtenido significación estadística. *Sigala et al* (312) obtuvieron resultados similares según la inestabilidad de la placa, habiendo determinado niveles de MDA en placa de ateroma también mediante técnicas espectrofotométricas. Por otro lado, *Svoboda et al* (313) determinaron la presencia de niveles superiores de MDA plasmáticos en pacientes sintomáticos sometidos a CEA, pero también sin alcanzar diferencias significativas.

A pesar de su uso generalizado, los métodos de cuantificación de HNE y MDA tienen inconvenientes. Esto puede haber condicionado la falta de significación estadística de nuestros resultados, ya que medición directa de estos compuestos mediante kits comerciales puede no ser lo suficientemente específica puesto que se encuentran unidos a proteínas y otras

biomoléculas, siendo recomendable una separación previa por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (227,291).

Se observa una mayor alteración en el **metabolismo energético** de las placas no calcificadas, obteniendo mayores niveles de lactato.

El lactato producido en el organismo se oxida en la mitocondria, transformándose en piruvato en una reacción catalizada por la lactato deshidrogenasa. El piruvato se transforma en acetil-CoA, que se descompone en el ciclo de Krebs, liberando electrones que son transferidos a través de la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial. Esto genera un gradiente de protones que se utiliza para sintetizar ATP. La disfunción mitocondrial, caracterizada por un incremento de los niveles de lactato, aumenta la producción de ROS, la apoptosis de las células endoteliales y la proliferación de las CML generando un medio adecuado para la progresión de la placa de ateroma (314).

La importancia de la relación entre el lactato y la placa de ateroma no ha sido bien establecida. *Juraschek et al* (315) establecieron la relación entre el lactato y la hipertensión en mujeres y entre el lactato y la diabetes mellitus, pero nuestro 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 vulnerables.

Sería de gran utilidad para la práctica clínica habitual contar con una batería de biomarcadores que permitan caracterizar el ambiente redox sistémico en pacientes que padecen de enfermedades asociadas a la aterosclerosis. Estas determinaciones bioquímicas permitirán individualizar la terapia de cada paciente y contribuir a reducir los daños oxidativos que tienen lugar durante el desarrollo y progreso aterogénico.

VI.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta limitaciones ya que incluye pacientes con un estadio avanzado de estenosis carotídea, precisamente porque son los pacientes que acuden al Servicio de Angiología y Cirugía Vasculare necesitando un tratamiento quirúrgico. Es por ello, que no podemos estudiar aquel segmento poblacional con placas de ateroma moderadas no susceptibles de tratamiento quirúrgico, según las directrices internacionales actuales. Además, no podemos descartar que la clínica neurológica de los pacientes con estenosis muy severas tenga un origen hemodinámico, aunque está descrito una mayor frecuencia de origen aterotrombótico relacionado con la inestabilidad de la placa.

Hemos recogido variables clínico-demográficas de los pacientes respecto a sus FR cardiovascular, pero no recopilamos los datos de la terapia farmacológica, ni la duración o la intensidad de esta. Esto puede haber limitado la interpretación de los marcadores bioquímicos como el perfil lipídico, o bien haber podido evaluar la adherencia al tratamiento.

Por otra parte, no se ha planteado en el estudio realizar una evaluación exhaustiva de todos los parámetros de EO, sino sólo de aquellos relevantes y cuya medida pueda ser abordada sistemáticamente sin demasiada dificultad técnica en un laboratorio de análisis clínicos y que permitan abrir importantes perspectivas futuras de diagnóstico, como la detección precoz de la enfermedad carotídea inestable en grupos de riesgo, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos, mediante la evaluación de su nivel global de EO específico.

[Escriba aquí]

VII. CONCLUSIONES

- I. Las **características clínico-demográficas** de nuestros pacientes son similares a las descritas en la literatura. Los pacientes con estenosis carotídea susceptibles de endarterectomía son de edad avanzada, predominantemente varones y con amplia presencia de FR cardiovascular. No encontramos diferencias en la distribución de los FR según la morfología de la placa ni según la presencia o ausencia de sintomatología neurológica.
- II. No encontramos diferencias significativas en el **grado de estenosis** carotídea según la morfología de la placa, lo que respalda la hipótesis de dos tipos de enfermedad carotídea, una forma estable y otra inestable, no necesariamente más estenótica, con alto riesgo de producir síntomas. Observamos mayor presencia de sintomatología neurológica en pacientes con placas no calcificadas, pero no fue una diferencia significativa, probablemente debido al tamaño muestral.
- III. Los **biomarcadores séricos** relacionados con el perfil lipídico (patrón de dislipemia) y la inflamación tienden a ser superiores en pacientes con placas no calcificadas, pero sin diferencias significativas probablemente debido a la terapia hipolipemiente y la adherencia farmacológica variable. El **ácido úrico** fue significativamente más elevado en pacientes con placa no calcificada y en pacientes con sintomatología neurológica, pero en este caso sin significación estadística.
- IV. **Demostramos la relación entre el estrés oxidativo y la vulnerabilidad de la placa de ateroma carotídea.**

Observamos que las placas de ateroma calcificadas presentaron:

1. Mayor capacidad antioxidante, con niveles más elevados de FRAP y ABTS que las placas no calcificadas. La elevación de ácido úrico en placas no calcificadas puede deberse al mecanismo compensatorio de daño oxidativo más que a la capacidad antioxidante como tal.
2. Mayor defensa antioxidante, con niveles más elevados de actividad catalasa y SOD que las placas no calcificadas.
3. Menor daño oxidativo, con niveles inferiores de daño al DNA y peroxidación lipídica que las placas no calcificadas.
4. Menor alteración del metabolismo energético, con niveles inferiores de lactato que las placas no calcificadas.

- V. **Los pacientes con sintomatología neurológica** presentaron menor capacidad antioxidante, mayor peroxidación lipídica y mayor alteración del metabolismo energético en las placas de ateroma analizadas.

Nuestro estudio permite conocer el estado de EO subyacente en la placa de ateroma carotídea, aportando una información completa del riesgo de ictus de un paciente con una estenosis carotídea con independencia de su grado de estenosis. Los resultados explican por qué las placas de ateroma no calcificadas son altamente vulnerables con mayor probabilidad de desarrollar complicaciones neurológicas. **Es el primer estudio en el que se evidencia una relación entre la implicación del EO, con gran número de biomarcadores en placa de ateroma, y el desarrollo de ictus en pacientes ateroscleróticos.**

Es importante conocer la morfología de la placa de ateroma en la arteria carótida, pero también los factores que influyen en su progresión y, por ende, en sus manifestaciones clínicas. Por ello, la determinación de marcadores de EO proporciona un campo de investigación prometedor. Consideramos una prioridad el análisis de la posible correlación de estos biomarcadores de EO en placa de ateroma y su presencia plasmática, para desarrollar herramientas de control y monitorización de la enfermedad aterosclerótica. También nuevos estudios con mayor tamaño muestral que permitan confirmar y apoyar nuestros hallazgos.

Este estudio puede ser importante no sólo por la identificación de marcadores pronósticos de la inestabilidad de la placa, sino también por abrir camino a potenciales biomarcadores de EO fácilmente medibles y nuevas estrategias terapéuticas con las que tratar la enfermedad aterosclerótica.

[Escriba aquí]

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Díez-Tejedor E C ad hoc del G de estudio de EC. Guía para el diagnóstico y tratamiento del Ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología nº3. [Internet]. Prous Science; 2006. Disponible en: http://ictus.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/ictus_guia_sen.pdf
2. Díez-Tejedor E, del Brutto O, Alvarez Sabín J, Muñoz M, Abiusi G, Sociedad Iberoamericana de Enfermedades Cerebrovasculares. [Classification of the cerebrovascular diseases. Iberoamerican Cerebrovascular diseases Society]. *Rev Neurol*. 1 de septiembre de 2001;33(5):455-64.
3. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke | Stroke [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000064841.47697.22?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
4. Castillo J, Rodríguez I. Biochemical Changes and Inflammatory Response as Markers for Brain Ischaemia: Molecular Markers of Diagnostic Utility and Prognosis in Human Clinical Practice. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(Suppl. 1):7-18.
5. Gutiérrez-Zúñiga R, Fuentes B, Díez-Tejedor E. Ictus isquémico. Infarto cerebral y ataque isquémico transitorio. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. enero de 2019;12(70):4085-96.
6. Gökçal E, Niftaliyev E, Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO. *Acta Neurol Belg*. 1 de septiembre de 2017;117(3):643-8.
7. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernández-Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberá G, et al. [Incidence of strokes in Spain: the Iberictus study. Data from the pilot study]. *Rev Neurol*. 16 de enero de 2009;48(2):61-5.
8. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2012;34(4):272-81.
9. Brea A, Laclaustra M, Martorell E. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en España. :8.
10. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. El Atlas del Ictus de España 2019. [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_Ictus_de_Espana_version_web.pdf
11. Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurol*. 16 de octubre de 2006;6:36.
12. Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 de octubre de 2016;87(10):1091-8.
13. Murie-Fernández M, Ortega-Cubero S, Carmona-Abellán M, Meyer M, Teasell R. «Tiempo es cerebro», ¿solo en la fase aguda del ictus? *Neurología*. 1 de mayo de 2012;27(4):197-201.

14. CVD Statistics 2017 [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://ehheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
15. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J*. diciembre de 1988;60(6):459-64.
16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 19 de mayo de 2011;473(7347):317-25.
17. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 1 de junio de 2004;109(21):2617-25.
18. Kitta Y, Obata J, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 27 de enero de 2009;53(4):323-30.
19. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 19 de febrero de 2016;118(4):620-36.
20. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis. *Circulation*. 16 de octubre de 2007;116(16):1832-44.
21. Tabas I, García-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 13 de abril de 2015;209(1):13-22.
22. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. diciembre de 2002;420(6917):868-74.
23. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. julio de 2006;6(7):508-19.
24. Schwartz SM, Galis ZS, Rosenfeld ME, Falk E. Plaque Rupture in Humans and Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. abril de 2007;27(4):705-13.
25. Bertomeu Ruiz A, Zambón Rados D. La placa aterogénica: fisiopatología y consecuencias clínicas. *Med Integral*. 15 de noviembre de 2002;40(9):394-405.
26. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. septiembre de 1995;92(5):1355-74.
27. Stry HC. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*. noviembre de 2000;72(5 Suppl):1297S-1306S.
28. Lessons From Sudden Coronary Death | Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.atv.20.5.1262?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

29. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med.* 6 de febrero de 2001;134(3):224-38.
30. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature.* septiembre de 2000;407(6801):233-41.
31. Bonithon-Kopp C, Coudray C, Berr C, Touboul PJ, Fève JM, Favier A, et al. Combined effects of lipid peroxidation and antioxidant status on carotid atherosclerosis in a population aged 59-71 y: The EVA Study. *Etude sur le Vieillissement Artériel. Am J Clin Nutr.* enero de 1997;65(1):121-7.
32. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, et al. Intraplaque Hemorrhage and Progression of Coronary Atheroma. *N Engl J Med.* 11 de diciembre de 2003;349(24):2316-25.
33. Hollander M, Bots M I., del Sol AI, Koudstaal P j., Witteman J c. m., Grobbee D e., et al. Carotid Plaques Increase the Risk of Stroke and Subtypes of Cerebral Infarction in Asymptomatic Elderly. *Circulation.* 18 de junio de 2002;105(24):2872-7.
34. Feeley TM, Leen EJ, Colgan MP, Moore DJ, Hourihane DO, Shanik GD. Histologic characteristics of carotid artery plaque. *J Vasc Surg.* 1 de mayo de 1991;13(5):719-24.
35. González-Fajardo JA, Cenizo-Revuelta N, San José-Barrachina I, del Río-Solá ML, Gutiérrez-Alonso VM, Vaquero-Puerta C. Relación entre la morfología de la placa y la clínica. *Angiología.* 1 de enero de 2004;56:97-108.
36. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The Symptomatic Carotid Plaque. *Stroke.* marzo de 2000;31(3):774-81.
37. Carotid Plaque Morphology and Clinical Events | Stroke [Internet]. [citado 28 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.str.28.1.95?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
38. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, et al. Inflammation in High-Grade Carotid Stenosis. *Stroke.* agosto de 1998;29(8):1625-30.
39. R V, Ap B, A F. Plaque rupture and plaque erosion. *Thromb Haemost* [Internet]. septiembre de 1999 [citado 28 de noviembre de 2022];82 Suppl 1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10695476/>
40. Schumacher H, Kaiser E, Schnabel PA, Sykora J, Eckstein HH, Allenberg JR. Immunophenotypic characterisation of carotid plaque: increased amount of inflammatory cells as an independent predictor for ischaemic symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* junio de 2001;21(6):494-501.
41. McCarthy MJ, Loftus IM, Thompson MM, Jones L, London NJ, Bell PR, et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology. *J Vasc Surg.* agosto de 1999;30(2):261-8.
42. Malpartida F. Inflamación y placa inestable. 77:7.

43. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. julio de 2004;25(14):1197-207.
44. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 1 de febrero de 2007;60(2):184-95.
45. Wabnitz AM, Turan TN. Symptomatic Carotid Artery Stenosis: Surgery, Stenting, or Medical Therapy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(8):62.
46. Lanari A, Silvestrelli G. Acute and Chronic Carotid Occlusion Syndromes. *Manif Stroke*. 2012;30:185-90.
47. Pickett CA, Jackson JL, Hemann BA, Atwood JE. Carotid bruits and cerebrovascular disease risk: a meta-analysis. *Stroke*. octubre de 2010;41(10):2295-302.
48. Sauvé JS, Thorpe KE, Sackett DL, Taylor W, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Can bruits distinguish high-grade from moderate symptomatic carotid stenosis? The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. *Ann Intern Med*. 15 de abril de 1994;120(8):633-7.
49. Ciumărnean L, Milaciu MV, Negrean V, Orășan OH, Vesa SC, Sălăgean O, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health*. 25 de diciembre de 2021;19(1):207.
50. García-Moll X. Inflamación, aterosclerosis, factores de riesgo clásicos, bioestadística, significación clínica. ¿Dónde estamos? *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2007;60(12):1220-2.
51. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 23 de abril de 2013;61(16):1736-43.
52. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*. marzo de 1951;41(3):279-81.
53. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet Lond Engl*. 8 de mayo de 1999;353(9164):1547-57.
54. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 12 de febrero de 2008;117(6):743-53.
55. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 21 de agosto de 2012;126(8):934-41.
56. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. agosto de 1978;89(2):157-61.

57. Sacco RL, Hauser WA, Mohr JP. Hospitalized stroke in blacks and Hispanics in northern Manhattan. *Stroke*. diciembre de 1991;22(12):1491-6.
58. Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, Grover VK, Quan H. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. *Heart Br Card Soc*. julio de 2011;97(13):1048-53.
59. Berg AO, Baird MA, Botkin JR, Driscoll DA, Fishman PA, Guarino PD, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Family History and Improving Health. *Ann Intern Med*. 15 de diciembre de 2009;151(12):872-7.
60. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 1 de julio de 2014;63(25 Pt B):2889-934.
61. Patel J, Al Rifai M, Scheuner MT, Shea S, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Mayo Clin Proc*. septiembre de 2018;93(9):1213-23.
62. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet Lond Engl*. 14 de diciembre de 2002;360(9349):1903-13.
63. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR, Liu K, Garside DB, Stamler J, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med*. 25 de junio de 2001;161(12):1501-8.
64. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet Lond Engl*. 31 de mayo de 2014;383(9932):1899-911.
65. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. enero de 1979;59(1):8-13.
66. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 12 de julio de 2004;164(13):1422-6.
67. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. octubre de 2003;34(10):2475-81.
68. Moreno Esteban B, González Albarrán O, Garcia Robles R. La obesidad como factor de riesgo cardiovascular. *Endocrinol Nutr*. 1 de octubre de 1999;46(8):265.
69. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. mayo de 1983;67(5):968-77.

70. Vlek ALM, van der Graaf Y, Sluman MA, Moll FL, Visseren FLJ, SMART Study Group. Metabolic syndrome and vascular risk in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* julio de 2009;50(1):61-9.
71. Vlek ALM, van der Graaf Y, Spiering W, Visseren FLJ, SMART study group. Effect of metabolic syndrome or type II diabetes mellitus on the occurrence of recurrent vascular events in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* mayo de 2008;22(5):358-65.
72. Van Leeuwen EM, Emri E, Merle BMJ, Colijn JM, Kersten E, Cougnard-Gregoire A, et al. A new perspective on lipid research in age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* noviembre de 2018;67:56-86.
73. Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, et al. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation.* 22 de mayo de 2012;125(20):2469-78.
74. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 21 de junio de 2020;41(24):2313-30.
75. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/29/2315/1748952>
76. Schwartz GG, Abt M, Bao W, DeMicco D, Kallend D, Miller M, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol.* 2 de junio de 2015;65(21):2267-75.
77. Rosenson RS, Brewer HB, Barter PJ, Björkegren JLM, Chapman MJ, Gaudet D, et al. HDL and atherosclerotic cardiovascular disease: genetic insights into complex biology. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2018;15(1):9-19.
78. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N Engl J Med.* 13 de enero de 2011;364(2):127-35.
79. Tall AR. Plasma high density lipoproteins. Metabolism and relationship to atherogenesis. *J Clin Invest.* agosto de 1990;86(2):379-84.
80. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* junio de 1997;17(6):1011-7.
81. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation.* agosto de 1990;82(2):495-506.
82. Mora S, Buring JE, Ridker PM, Cui Y. Association of high-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular events in women, by low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B100 levels: a cohort study. *Ann Intern Med.* 6 de diciembre de 2011;155(11):742-50.

83. Mijares AH. Dislipemia aterogénica como factor fundamental del riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. :19.
84. Ascaso J, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A, Rojas AM, Masana L, Millan J, et al. Management of Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 1 de enero de 2007;7(1):39-58.
85. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X. Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clínica E Investig En Arterioscler*. 1 de noviembre de 2014;26(6):287-92.
86. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757-65.
87. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenković D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*. 24 de enero de 2018;360:j5855.
88. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*. 25 de marzo de 1989;298(6676):784-8.
89. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 19 de marzo de 2003;41(6):1044-7.
90. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol*. 1 de mayo de 2002;89(9):1117-9.
91. Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, Chester J, Craddock-Bamford A, Peto R, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *Lancet Lond Engl*. 18 de septiembre de 2021;398(10305):1065-73.
92. Liu S, Willett WC. Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep*. noviembre de 2002;4(6):454-61.
93. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk: the scientific background to primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Task force for the Prevention of Coronary Heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. agosto de 1999;19(8):1819-24.
94. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 de septiembre de 2004;364(9438):937-52.
95. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu Rev Public Health*. 1987;8:253-87.
96. Lee D chul, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular

- disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*. 6 de diciembre de 2011;124(23):2483-90.
97. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation*. 27 de abril de 1999;99(16):2192-217.
 98. Strawn WB, Bondjers G, Kaplan JR, Manuck SB, Schwenke DC, Hansson GK, et al. Endothelial dysfunction in response to psychosocial stress in monkeys. *Circ Res*. mayo de 1991;68(5):1270-9.
 99. Durlach V, Bonnefont-Rousselot D, Boccara F, Varret M, Di-Filippo Charcosset M, Cariou B, et al. Lipoprotein(a): Pathophysiology, measurement, indication and treatment in cardiovascular disease. A consensus statement from the Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA). *Arch Cardiovasc Dis*. diciembre de 2021;114(12):828-47.
 100. Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 8 de enero de 2021;67(1):154-66.
 101. Cegla J, France M, Marcovina SM, Neely RDG. Lp(a): When and how to measure it. *Ann Clin Biochem*. enero de 2021;58(1):16-21.
 102. Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease. Enhanced collagen production and accumulation by smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. octubre de 1997;17(10):2074-81.
 103. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de agosto de 2017;8(8):CD006612.
 104. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 21 de octubre de 1997;96(8):2542-4.
 105. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, et al. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo de 2022;15(3):460-71.
 106. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 19 de enero de 1999;99(2):237-42.
 107. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 9 de enero de 2010;375(9709):132-40.
 108. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 7 de noviembre de 2001;286(17):2136-42.

109. Tang WHW, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A, et al. Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 19 de junio de 2007;49(24):2364-70.
110. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 17 de mayo de 2005;45(10):1638-43.
111. Tiret L, Godefroy T, Lubos E, Nicaud V, Tregouet DA, Barbaux S, et al. Genetic analysis of the interleukin-18 system highlights the role of the interleukin-18 gene in cardiovascular disease. *Circulation*. 2 de agosto de 2005;112(5):643-50.
112. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J*. octubre de 2000;21(19):1574-83.
113. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, Merli E, Soukhomovskaia O, Francolini G, et al. Tumor necrosis factor- α receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 22 de febrero de 2005;111(7):863-70.
114. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*. 30 de enero de 2001;103(4):491-5.
115. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 18 de septiembre de 2001;104(12):1336-42.
116. Oei HHS, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 8 de febrero de 2005;111(5):570-5.
117. Yu E, Calvert PA, Mercer JR, Harrison J, Baker L, Figg NL, et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans. *Circulation*. 13 de agosto de 2013;128(7):702-12.
118. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. agosto de 2011;4(8):894-901.
119. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 20 de enero de 2011;364(3):226-35.
120. Hagiwara H, Mitsumata M, Yamane T, Jin X, Yoshida Y. Laminar shear stress-induced GRO mRNA and protein expression in endothelial cells. *Circulation*. 8 de diciembre de 1998;98(23):2584-90.

121. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*. 20 de febrero de 2001;103(7):934-40.
122. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. octubre de 2005;25(10):2054-61.
123. Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Polissar NL, Jarvik GP, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 31 de mayo de 2005;111(21):2768-75.
124. Toole JF, Castaldo JE. Accurate measurement of carotid stenosis. *Chaos in methodology. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. octubre de 1994;4(4):222-30.
125. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Methods, patient characteristics, and progress. *Stroke*. junio de 1991;22(6):711-20.
126. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet Lond Engl*. 25 de mayo de 1991;337(8752):1235-43.
127. Rothwell PM, Gibson RJ, Slattery J, Sellar RJ, Warlow CP. Equivalence of measurements of carotid stenosis. A comparison of three methods on 1001 angiograms. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Stroke*. diciembre de 1994;25(12):2435-9.
128. Wardlaw JM, Lewis SC, Humphrey P, Young G, Collie D, Warlow CP. How does the degree of carotid stenosis affect the accuracy and interobserver variability of magnetic resonance angiography? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. agosto de 2001;71(2):155-60.
129. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet Lond Engl*. 11 de enero de 2003;361(9352):107-16.
130. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, Gates PC. Surgery for prevention of stroke. *Lancet Lond Engl*. 9 de mayo de 1998;351(9113):1372-3.
131. Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke*. febrero de 1990;21(2):209-22.
132. Wolpert SM, Caplan LR. Current role of cerebral angiography in the diagnosis of cerebrovascular diseases. *AJR Am J Roentgenol*. julio de 1992;159(1):191-7.
133. Edwards JH, Kricheff II, Riles T, Imparato A. Angiographically undetected ulceration of the carotid bifurcation as a cause of embolic stroke. *Radiology*. agosto de 1979;132(2):369-73.
134. O'Donnell TF, Erdoes L, Mackey WC, McCullough J, Shepard A, Heggerick P, et al. Correlation of B-mode ultrasound imaging and arteriography with pathologic findings at carotid endarterectomy. *Arch Surg Chic Ill 1960*. abril de 1985;120(4):443-9.
135. Tsuruda JS, Saloner D, Anderson C. Noninvasive evaluation of cerebral ischemia. Trends for the 1990s. *Circulation*. febrero de 1991;83(2 Suppl):176-189.

136. Zwiebel WJ. Duplex sonography of the cerebral arteries: efficacy, limitations, and indications. *AJR Am J Roentgenol.* enero de 1992;158(1):29-36.
137. Hunink MG, Polak JF, Barlan MM, O'Leary DH. Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *AJR Am J Roentgenol.* marzo de 1993;160(3):619-25.
138. Huston J, James EM, Brown RD, Lefsrud RD, Ilstrup DM, Robertson EF, et al. Redefined duplex ultrasonographic criteria for diagnosis of carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc.* noviembre de 2000;75(11):1133-40.
139. Carroll BA. Carotid sonography. *Radiology.* febrero de 1991;178(2):303-13.
140. Criswell BK, Langsfeld M, Tullis MJ, Marek J. Evaluating institutional variability of duplex scanning in the detection of carotid artery stenosis. *Am J Surg.* diciembre de 1998;176(6):591-7.
141. Wilterdink J I., Feldmann E, Furie K I., Bragoni M, Benavides J g. Transcranial Doppler Ultrasound Battery Reliably Identifies Severe Internal Carotid Artery Stenosis. *Stroke.* enero de 1997;28(1):133-6.
142. Molina CA, Montaner J, Abilleira S, Ibarra B, Romero F, Arenillas JF, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke.* mayo de 2001;32(5):1079-84.
143. Debrey SM, Yu H, Lynch JK, Lövblad KO, Wright VL, Janket SJD, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* agosto de 2008;39(8):2237-48.
144. Corti R, Ferrari C, Roberti M, Alerci M, Pedrazzi PL, Gallino A. Spiral computed tomography: a novel diagnostic approach for investigation of the extracranial cerebral arteries and its complementary role in duplex ultrasonography. *Circulation.* 8 de septiembre de 1998;98(10):984-9.
145. Wardlaw JM, Chappell FM, Best JJK, Wartolowska K, Berry E, NHS Research and Development Health Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group. Non-invasive imaging compared with intra-arterial angiography in the diagnosis of symptomatic carotid stenosis: a meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 6 de mayo de 2006;367(9521):1503-12.
146. R N, B R, S A, Gj de B, M DC, A H, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg* [Internet]. enero de 2023 [citado 25 de julio de 2023];65(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35598721/>
147. Yu E, Malik VS, Hu FB. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 21 de agosto de 2018;72(8):914-26.
148. O'Connor EA, Evans CV, Rushkin MC, Redmond N, Lin JS. Behavioral Counseling to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults With Cardiovascular Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 24 de noviembre de 2020;324(20):2076-94.

149. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2018;39(33):3021-104.
150. American Diabetes Association. *Standards of Care in Diabetes—2023* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2 de enero de 2023;41(1):4-31.
151. Mannheim D, Karmeli R. A prospective randomized trial comparing endarterectomy to stenting in severe asymptomatic carotid stenosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. diciembre de 2017;58(6):814-7.
152. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*. 10 de abril de 2008;358(15):1572-9.
153. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 15 de agosto de 1991;325(7):445-53.
154. Theiss W, Hermanek P, Mathias K, Ahmadi R, Heuser L, Hoffmann FJ, et al. Pro-CAS: a prospective registry of carotid angioplasty and stenting. *Stroke*. septiembre de 2004;35(9):2134-9.
155. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJM, Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet Lond Engl*. 20 de marzo de 2004;363(9413):915-24.
156. Howard G, Roubin GS, Jansen O, Hendrikse J, Halliday A, Fraedrich G, et al. Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 26 de marzo de 2016;387(10025):1305-11.
157. Villaverde J, Gallardo F. La endarterectomía carotídea debe persistir como la técnica de elección para la mayoría de los pacientes con estenosis carotídea en la era endovascular. *Angiología*. 1 de marzo de 2016;68(2):127-38.
158. Brott TG, Brown RD, Meyer FB, Miller DA, Cloft HJ, Sullivan TM. Carotid revascularization for prevention of stroke: carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Mayo Clin Proc*. septiembre de 2004;79(9):1197-208.
159. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1865-79.
160. Halliwell B, Gutteridge JMC, Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Fifth Edition, Fifth Edition. Oxford, New York: Oxford University Press; 2015. 944 p.
161. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care*. 3 de febrero de 2006;10(1):208.
162. Fridovich I. Superoxide anion radical (O₂⁻), superoxide dismutases, and related matters. *J Biol Chem*. 25 de julio de 1997;272(30):18515-7.

163. Leeuwenburgh C, Hansen PA, Holloszy JO, Heinecke JW. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Radic Biol Med.* julio de 1999;27(1-2):186-92.
164. Grune T, Klotz LO, Gieche J, Rudeck M, Sies H. Protein oxidation and proteolysis by the nonradical oxidants singlet oxygen or peroxynitrite. *Free Radic Biol Med.* 1 de junio de 2001;30(11):1243-53.
165. Pannu R, Singh I. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxide synthase: Neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms. *Neurochem Int.* 1 de julio de 2006;49(2):170-82.
166. Lirk P, Hoffmann G, Rieder J. Inducible nitric oxide synthase--time for reappraisal. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* marzo de 2002;1(1):89-108.
167. Irasema Chirino Y, Orozco Ibarra M, Pedraza Chaverri J. Evidencias de la participación del peroxinitrito en diversas enfermedades. *Rev Investig Clínica.* 2006;58(4 (JUL-AGO)):350-8.
168. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal.* 1 de enero de 2014;20(1):164-82.
169. Prieto-Ocejo D. Especies reactivas de oxígeno: papel en la función vascular y en la disfunción endotelial asociada a la enfermedad metabólica. *Real Acad Nac Farm.* 2019;85(04):288-300.
170. Schröder K, Weissmann N, Brandes RP. Organizers and activators: Cytosolic Nox proteins impacting on vascular function. *Free Radic Biol Med.* 1 de agosto de 2017;109:22-32.
171. Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, Touyz RM, Schiffrin EL. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* julio de 2008;295(1):H281-8.
172. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* marzo de 2009;73(3):411-8.
173. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
174. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 30 de septiembre de 1991;91(3C):14S-22S.
175. Salonen JT, Nyyssönen K, Salonen R, Porkkala-Sarataho E, Tuomainen TP, Diczfalusy U, et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation.* 18 de febrero de 1997;95(4):840-5.
176. Yu J, Li Y, Li M, Qu Z, Ruan Q. Oxidized low density lipoprotein-induced transdifferentiation of bone marrow-derived smooth muscle-like cells into foam-like cells in vitro. *Int J Exp Pathol.* febrero de 2010;91(1):24-33.

177. Tsimikas S, Miller YI. Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2011;17(1):27-37.
178. Delporte C, Van Antwerpen P, Vanhamme L, Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K. Low-Density Lipoprotein Modified by Myeloperoxidase in Inflammatory Pathways and Clinical Studies. *Mediators Inflamm.* 24 de julio de 2013;2013:e971579.
179. Satchell L, Leake DS. Oxidation of Low-Density Lipoprotein by Iron at Lysosomal pH: Implications for Atherosclerosis. *Biochemistry.* 8 de mayo de 2012;51(18):3767-75.
180. Dong Q, Xiang R, Zhang DY, Qin S. Ox-LDL increases OX40L in endothelial cells through a LOX-1-dependent mechanism. *Braz J Med Biol Res.* 19 de septiembre de 2013;46(9):765-70.
181. Estronca LM, Silva JCP, Sampaio JL, Shevchenko A, Verkade P, Vaz ADN, et al. Molecular etiology of atherogenesis--in vitro induction of lipidosis in macrophages with a new LDL model. *PLoS One.* 2012;7(4):e34822.
182. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:714653.
183. Leiva E, Wehinger S, Guzmán L, Orrego R, Leiva E, Wehinger S, et al. Role of Oxidized LDL in Atherosclerosis. En: *Hypercholesterolemia [Internet]. IntechOpen; 2015 [citado 25 de julio de 2023].* Disponible en: <https://www.intechopen.com/chapters/47808>
184. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 26 de noviembre de 2015;7(11):719-41.
185. Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* julio de 2015;16(7):15918-53.
186. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *Rev Diabet Stud RDS.* 2013;10(2-3):133-56.
187. Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central Role of eNOS in the Maintenance of Endothelial Homeostasis. *Antioxid Redox Signal.* 10 de mayo de 2015;22(14):1230-42.
188. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production : key role of L-arginine availability. *Circulation.* 21 de marzo de 2000;101(11):1261-6.
189. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation.* 10 de diciembre de 2002;106(24):3073-8.
190. Alexander LM, Kutz JL, Kenney WL. Tetrahydrobiopterin increases NO-dependent vasodilation in hypercholesterolemic human skin through eNOS-coupling mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 15 de enero de 2013;304(2):R164-169.

191. Li L, Chen W, Rezvan A, Jo H, Harrison DG. Tetrahydrobiopterin deficiency and nitric oxide synthase uncoupling contribute to atherosclerosis induced by disturbed flow. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* julio de 2011;31(7):1547-54.
192. Hein TW, Zhang C, Wang W, Chang CI, Thengchaisri N, Kuo L. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* diciembre de 2003;17(15):2328-30.
193. Mendelsohn ME, O'Neill S, George D, Loscalzo J. Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-nitroso-N-acetylcysteine. *J Biol Chem.* 5 de noviembre de 1990;265(31):19028-34.
194. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol.* 1 de marzo de 2006;6:21A-30A.
195. Dimmeler S, Hermann C, Zeiher AM. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw.* diciembre de 1998;9(4):697-8.
196. E. Cediél SVP. Alteraciones del endotelio en la hipertensión. *Nefrología.* 1 de agosto de 2003;23:3-12.
197. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Valle NRD, Huang P. Redox Regulation of Cell Survival. *Antioxid Redox Signal.* agosto de 2008;10(8):1343-74.
198. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 18 de septiembre de 2017;19(11):42.
199. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med.* 26 de septiembre de 1994;97(3A):5S-13S; discussion 22S-28S.
200. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signaling, Vascular Function, and Diseases. *Antioxid Redox Signal.* 15 de septiembre de 2011;15(6):1583-606.
201. Yang H, Roberts LJ, Shi MJ, Zhou LC, Ballard BR, Richardson A, et al. Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both Cu/Zn-superoxide dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein E. *Circ Res.* 26 de noviembre de 2004;95(11):1075-81.
202. Cheng F, Torzewski M, Degreif A, Rossmann H, Canisius A, Lackner KJ. Impact of glutathione peroxidase-1 deficiency on macrophage foam cell formation and proliferation: implications for atherogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72063.
203. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res.* 17 de febrero de 2017;120(4):713-35.
204. Chen B, Wang W, Shen T, Qi R. Thioredoxin1 Downregulates Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Adhesion Molecule Expression via Smad3 Protein. *PLOS ONE.* 23 de septiembre de 2013;8(9):e76226.
205. Rifici VA, Khachaturian AK. Dietary supplementation with vitamins C and E inhibits in vitro oxidation of lipoproteins. *J Am Coll Nutr.* diciembre de 1993;12(6):631-7.
206. Erbs S, Gielen S, Linke A, Möbius-Winkler S, Adams V, Baither Y, et al. Improvement of peripheral endothelial dysfunction by acute vitamin C application: different effects in patients

- with coronary artery disease, ischemic, and dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* agosto de 2003;146(2):280-5.
207. Buettner GR. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, alpha-tocopherol, and ascorbate. *Arch Biochem Biophys.* 1 de febrero de 1993;300(2):535-43.
208. Prasherberger M, Hermann M, Wanner J, Jirovetz L, Exner M, Kapiotis S, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate acts as a pro- or antioxidant on LDL oxidation. *Free Radic Res.* junio de 2014;48(6):641-8.
209. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angerhofer AJ, Benner SA. The Planetary Biology of Ascorbate and Uric acid and their Relationship with the Epidemic of Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):22-31.
210. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr.* diciembre de 1991;54(6 Suppl):1129S-1134S.
211. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin--the antioxidant proteins. *Life Sci.* 8 de octubre de 2004;75(21):2539-49.
212. Ani M, Moshtaghi AA, Ahmadvand H. Comparative effects of copper, iron, vanadium and titanium on low density lipoprotein oxidation in vitro. *Iran Biomed J.* abril de 2007;11(2):113-8.
213. Lossius MPM, Ferrer JME. Guía Básica para el estudio no invasivo de los troncos supraórticos en el laboratorio vascular. Documento de Consenso del Capítulo de Diagnóstico Vascular No Invasivo de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular.
214. Serena J, Irimia P, Calleja S, Blanco M, Vivancos J, Ayo-Martín Ó. Cuantificación ultrasonográfica de la estenosis carotídea: recomendaciones de la Sociedad Española de Neurosonología. *Neurología.* 1 de septiembre de 2013;28(7):435-42.
215. T-Per Tissue Protein Extraction Reagent. Instructions. [Internet]. Thermo Scientific; 2017. Disponible en: https://www.thermofisher.com/document-connect/document-connect.html?url=https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets%2FMSG%2Fmanuals%2FMAN0011386_TPER_Tissue_Protein_Extract_Reag_UG.pdf
216. Allain CC, Poon LS, Chan CS, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem.* abril de 1974;20(4):470-5.
217. Kimberly MM, Leary ET, Cole TG, Waymack PP. Selection, validation, standardization, and performance of a designated comparison method for HDL-cholesterol for use in the cholesterol reference method laboratory network. *Clin Chem.* octubre de 1999;45(10):1803-12.
218. Velilla TA, Guijarro C, Ruiz RC, Piñero MR, Marcos JFV, Pérez AP, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles: ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Adv Lab Med Av En Med Lab.* 1 de junio de 2023;4(2):147-56.

219. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* febrero de 1971;31(2):421-6.
220. Eda S, Kaufmann J, Roos W, Pohl S. Development of a new microparticle-enhanced turbidimetric assay for C-reactive protein with superior features in analytical sensitivity and dynamic range. *J Clin Lab Anal.* 1998;12(3):137-44.
221. Barham D, Trinder P. An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *The Analyst.* febrero de 1972;97(151):142-5.
222. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor - P. Trinder, 1969 [Internet]. [citado 19 de julio de 2023]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/000456326900600108>
223. Heuck CC, Schlierf G. Nephelometry of apolipoprotein B in human serum. *Clin Chem.* febrero de 1979;25(2):221-6.
224. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. *Anal Biochem.* 15 de julio de 1996;239(1):70-6.
225. Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med.* 1 de mayo de 1999;26(9):1231-7.
226. Uric Acid LQ MonlabTest [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.monlab.com/document/Bioquimica/Bioquimica%20rutina/Substratos/IFU%20Acido%20Urico%20monlabtest%20EN.pdf>
227. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991;11(1):81-128.
228. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A. Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction. *Singapore Med J.* febrero de 2007;48(2):137-42.
229. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, et al. Biomarkers of Oxidative Stress Study II: Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl₄ poisoning? *Free Radic Biol Med.* 15 de marzo de 2005;38(6):698-710.
230. Sanguigni V, Ferro D, Pignatelli P, Del Ben M, Nadia T, Saliola M, et al. CD40 ligand enhances monocyte tissue factor expression and thrombin generation via oxidative stress in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 4 de enero de 2005;45(1):35-42.
231. Catalase Activity Assay Kit [Internet]. Elabscience; 2019. Disponible en: https://file.elabscience.com/Manual/biochemical_kits/E-BC-K031-S-Elabscience.pdf
232. Superoxide Dismutase (SOD) Colorimetry Activity kit. Arbor Assays; 2011.
233. Castilla Guerra L, Fernández Moreno MDC, Navas Alcántara MS, Jiménez Hernández MD. Dislipemia aterogénica y riesgo residual en pacientes con ictus isquémico. *Rev Neurol.* 2015;60(09):429.

234. Arias Rivas S, Vivancos Mora J, Castillo Sánchez J, En Nombre De Los Investigadores Del ENDLID. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol.* 2012;54(07):385.
235. Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, Virmani R. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations. *Atherosclerosis.* marzo de 2015;239(1):260-7.
236. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* octubre de 2004;84(4):1381-478.
237. Halperin RO, Michael Gaziano J, Sesso HD. Smoking and the Risk of Incident Hypertension in Middle-aged and Older Men. *Am J Hypertens.* 1 de febrero de 2008;21(2):148-52.
238. Gil-Núñez AC, Vivancos-Mora J. Blood pressure as a risk factor for stroke and the impact of antihypertensive treatment. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2005;20 Suppl 2:40-52.
239. Lucas MDG de. Enfermedad cerebrovascular aguda en el Área Sanitaria Norte de Córdoba. *REV NEUROL.*
240. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and Management of Hypercholesterolemia in the Adult Population of Spain, 2008-2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* junio de 2012;65(6):551-8.
241. Clua Espuny JL, Piñol Moreso JL, Gil Guillén VF, Orozco Beltrán D, Panisello Tafalla A, Lucas Noll J, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol.* 2012;54(02):81.
242. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
243. Alemán J, Ruilope L, Leal M, Armario P, López G, Claros N. Control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con ictus atendidos en Atención Primaria en España. Estudio ICTUSCARE. *Med Clínica.* 26 de marzo de 2011;136:329-35.
244. Wasserman J, Perry J, Dowlatshahi D, Stotts G, Stiell I, Sutherland J, et al. Stratified, Urgent Care for Transient Ischemic Attack Results in Low Stroke Rates. *Stroke.* noviembre de 2010;41(11):2601-5.
245. Musialek P, Tracz W, Tekieli L, Pieniazek P, Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, et al. Multimarker Approach in Discriminating Patients with Symptomatic and Asymptomatic Atherosclerotic Carotid Artery Stenosis. *J Clin Neurol Seoul Korea.* julio de 2013;9(3):165-75.
246. Kammerer A, Staab H, Herberg M, Kerner C, Klötting N, Aust G. Increased circulating chemerin in patients with advanced carotid stenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 13 de abril de 2018;18(1):65.
247. Bountouris I, Paraskevas KI, Koutouzis M, Tzavara V, Nikolaou N, Nomikos A, et al. Serum leptin levels in patients undergoing carotid endarterectomy: a pilot study. *Angiology.* enero de 2009;60(6):698-704.

248. Polak JF, Shemanski L, O'Leary DH, Lefkowitz D, Price TR, Savage PJ, et al. Hypoechoic 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*. septiembre de 1998;208(3):649-54.
249. Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, Vorstrup S, Sillesen H. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 3 de julio de 2001;104(1):68-73.
250. Sterpetti AV. Eversion endarterectomy of the internal carotid artery combined with open endarterectomy of the common carotid artery. *Am J Surg*. septiembre de 2010;200(3):e44-47.
251. AbuRahma AF, Wulu JT, Crotty B. Carotid plaque ultrasonic heterogeneity and severity of stenosis. *Stroke*. julio de 2002;33(7):1772-5.
252. Khan H, Shaikh F, Syed MH, Mamdani M, Saposnik G, Qadura M. Current Biomarkers for Carotid Artery Stenosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Metabolites*. agosto de 2023;13(8):919.
253. Civeira F, Marco-Benedí V, Cenarro A. Papel de los lípidos en la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 1 de noviembre de 2020;20:2-7.
254. Štefanič P, Kopolovets I, Hertelyová Z, Tóth Š, Frankovičová M. LIPOPROTEIN ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 AS A MARKER OF VULNERABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN PATIENTS WITH INTERNAL CAROTID ARTERY STENOSIS. *Georgian Med News*. 1 de junio de 2017;(267):27-34.
255. Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ, Michos ED. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vasc Health Risk Manag*. 8 de abril de 2014;10:205-16.
256. Güven H, Saritaş N, Conkbayır I, Çomoğlu SS. The value of C-reactive protein in symptomatic versus asymptomatic carotid artery stenosis. *Int J Neurosci*. mayo de 2013;123(5):311-7.
257. Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, Kazibutowska Z, Ziaja K. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis. *Arch Med Sci AMS*. 20 de abril de 2013;9(2):254-60.
258. Pini R, Faggioli G, Fittipaldi S, Pasquinelli G, Tonon C, Beltrandi E, et al. Inflammatory mediators and cerebral embolism in carotid stenting: new markers of risk. *J Endovasc Ther Off J Int Soc Endovasc Spec*. octubre de 2013;20(5):684-94.
259. Zhang F, Guo J, Yang F, Zhou Y. Lp-PLA2 evaluates the severity of carotid artery stenosis and predicts the occurrence of cerebrovascular events in high stroke-risk populations. *J Clin Lab Anal*. marzo de 2021;35(3):e23691.
260. Debing E, Peeters E, Demanet C, De Waele M, Van den Brande P. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a case-control study. *Vasc Endovascular Surg*. 2008;42(2):122-7.

261. Shindo A, Tanemura H, Yata K, Hamada K, Shibata M, Umeda Y, et al. Inflammatory Biomarkers in Atherosclerosis: Pentraxin 3 Can Become a Novel Marker of Plaque Vulnerability. *PLOS ONE*. 17 de junio de 2014;9(6):e100045.
262. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion*. julio de 2014;17:76-100.
263. Graham GD, Hwang JH, Rothman DL, Prichard JW. Spectroscopic assessment of alterations in macromolecule and small-molecule metabolites in human brain after stroke. *Stroke*. 1 de diciembre de 2001;32(12):2797-802.
264. Nicoli F, Lefur Y, Denis B, Ranjeva J p., Confort-Gouny S, Cozzone P j. Metabolic Counterpart of Decreased Apparent Diffusion Coefficient During Hyperacute Ischemic Stroke. *Stroke*. julio de 2003;34(7):e82-7.
265. Astor BC, Sharrett AR, Coresh J, Chambless LE, Wasserman BA. Remodeling of Carotid Arteries Detected with MR Imaging: Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study1. *Radiology*. septiembre de 2010;256(3):879-86.
266. Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, De Surgeloose D, Mariën P, De Deyn PP. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. *Clin Chim Acta*. 1 de noviembre de 2008;397(1):27-31.
267. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 29 de junio de 2004;109(25):3158-63.
268. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol*. 17 de julio de 2006;98(2A):2H-15H.
269. Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, Breek JC, Zeebregts CJ. Carotid plaque formation and serum biomarkers. *Atherosclerosis*. 1 de noviembre de 2010;213(1):21-9.
270. Peeters W, Hellings WE, de Kleijn DPV, de Vries JPPM, Moll FL, Vink A, et al. Carotid atherosclerotic plaques stabilize after stroke: insights into the natural process of atherosclerotic plaque stabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. enero de 2009;29(1):128-33.
271. Horiuchi Y, Hirayama S, Soda S, Seino U, Kon M, Ueno T, et al. Statin therapy reduces inflammatory markers in hypercholesterolemic patients with high baseline levels. *J Atheroscler Thromb*. 30 de julio de 2010;17(7):722-9.
272. Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, Hoshi T, Abe Y, Hougaku H, et al. Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. *Ultrasound Med Biol*. septiembre de 2008;34(9):1353-9.
273. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. diciembre de 2006;73(12):1059-64.

274. Chao TF, Liu CJ, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation--could it refine clinical risk stratification in AF? *Int J Cardiol.* 1 de enero de 2014;170(3):344-9.
275. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* febrero de 2014;232(2):265-70.
276. Huang J, Hu D, Wang Y, Zhang D, Qu Y. Dose-response relationship of serum uric acid levels with risk of stroke mortality. *Atherosclerosis.* mayo de 2014;234(1):1-3.
277. Seet RCS, Kasiman K, Gruber J, Tang SY, Wong MC, Chang HM, et al. Is uric acid protective or deleterious in acute ischemic stroke? A prospective cohort study. *Atherosclerosis.* marzo de 2010;209(1):215-9.
278. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertens Dallas Tex 1979.* junio de 2003;41(6):1183-90.
279. Zhang B, Gao C, Yang N, Zhang W, Song X, Yin J, et al. Is elevated SUA associated with a worse outcome in young Chinese patients with acute cerebral ischemic stroke? *BMC Neurol.* 18 de septiembre de 2010;10:82.
280. Chamorro Á, Obach V, Cervera Á, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic Significance of Uric Acid Serum Concentration in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* abril de 2002;33(4):1048-52.
281. Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Quinn T, Ali M, Hennerici MG, et al. Baseline serum urate and 90-day functional outcomes following acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2009;28(2):202-3.
282. Miedema I, Uyttenboogaart M, Koch M, Kremer B, de Keyser J, Luijckx GJ. Lack of association between serum uric acid levels and outcome in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 15 de agosto de 2012;319(1-2):51-5.
283. Mastroiacovo D, Ettorre E, Mengozzi A, Viridis A, Camerota A, Muselli M, et al. Serum Uric Acid Levels Are Associated with the Echogenic Features of Carotid Plaque Vulnerability in Elderly Patients with Atherosclerotic Disease. *Metabolites.* 26 de mayo de 2023;13(6):693.
284. Liu W, Yu W, Xie D, Wang Q, Zhao H, Lv J, et al. High Uric Acid Promotes Atherosclerotic Plaque Instability by Apoptosis Targeted Autophagy. *J Atheroscler Thromb.* 1 de septiembre de 2023;30(9):1176-86.
285. Nardi V, Franchi F, Prasad M, Fatica EM, Alexander MP, Bois MC, et al. Uric Acid Expression in Carotid Atherosclerotic Plaque and Serum Uric Acid Are Associated With Cerebrovascular Events. *Hypertens Dallas Tex 1979.* agosto de 2022;79(8):1814-23.
286. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favalaro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* junio de 2008;392(1-2):1-7.
287. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* enero de 2005;25(1):39-42.

288. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* enero de 2021;22(22):12394.
289. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis.* 1 de enero de 2000;148(1):131-9.
290. Cherubini A, Polidori MC, Bregnocchi M, Pezzuto S, Cecchetti R, Ingegni T, et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke.* octubre de 2000;31(10):2295-300.
291. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 10 de noviembre de 2015;23(14):1144-70.
292. Borné Y, Fagerberg B, Persson M, Östling G, Söderholm M, Hedblad B, et al. Cadmium, Carotid Atherosclerosis, and Incidence of Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc.* 2 de diciembre de 2017;6(12):e006415.
293. Summerhill V, Karagodin V, Grechko A, Myasoedova V, Orekhov A. Vasculoprotective Role of Olive Oil Compounds via Modulation of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med [Internet].* 2018 [citado 23 de septiembre de 2023];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2018.00188>
294. 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 coronary artery disease. *IUBMB Life.* enero de 2021;73(1):223-37.
295. 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. *Environ Toxicol.* marzo de 2019;34(3):271-82.
296. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* noviembre de 1981;78(11):6858-62.
297. Yang X, Yang S, Xu H, Liu D, Zhang Y, Wang G. Superoxide Dismutase Gene Polymorphism is Associated With Ischemic Stroke Risk in the China Dali Region Han Population. *The Neurologist.* 4 de marzo de 2021;26(2):27-31.
298. Otaki Y, Watanabe T, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, et al. The Impact of Superoxide Dismutase-1 Genetic Variation on Cardiovascular and All-Cause Mortality in a Prospective Cohort Study: The Yamagata (Takahata) Study. *PloS One.* 2016;11(10):e0164732.
299. Sakata H, Niizuma K, Wakai T, Narasimhan P, Maier CM, Chan PH. Neural stem cells genetically modified to overexpress *cu/zn-superoxide dismutase* enhance amelioration of ischemic stroke in mice. *Stroke.* septiembre de 2012;43(9):2423-9.
300. de la Torre MR, Casado A, López-Fernández ME, Carrascosa D, Casado MC, Venarucci D, et al. Human aging brain disorders: role of antioxidant enzymes. *Neurochem Res.* agosto de 1996;21(8):885-8.

301. Gu W, Zhao H, Yenari MA, Sapolsky RM, Steinberg GK. Catalase over-expression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia. *Neuroreport*. 1 de marzo de 2004;15(3):413-6.
302. Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY. Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemic brain injury. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. febrero de 1989;256(2):H589-93.
303. Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem Int*. 1 de julio de 2017;107:23-32.
304. Poulsen HE, Nadal LL, Broedbaek K, Nielsen PE, Weimann A. Detection and interpretation of 8-oxodG and 8-oxoGua in urine, plasma and cerebrospinal fluid. *Biochim Biophys Acta*. febrero de 2014;1840(2):801-8.
305. Chen YC, Chen CM, Liu JL, Chen ST, Cheng ML, Chiu DTY. Oxidative markers in spontaneous intracerebral hemorrhage: leukocyte 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as an independent predictor of the 30-day outcome. *J Neurosurg*. diciembre de 2011;115(6):1184-90.
306. Lorente L, Martín MM, Pérez-Cejas A, Abreu-González P, Ramos L, Argueso M, et al. Association between total antioxidant capacity and mortality in ischemic stroke patients. *Ann Intensive Care*. diciembre de 2016;6(1):39.
307. The Relation of Urinary 8-OHdG, A Marker of Oxidative Stress to DNA, and Clinical Outcomes for Ischemic Stroke - PubMed [Internet]. [citado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22754596/>
308. Liu Z, Liu Y, Tu X, Shen H, Qiu H, Chen H, et al. High Serum Levels of Malondialdehyde and 8-OHdG are both Associated with Early Cognitive Impairment in Patients with Acute Ischaemic Stroke. *Sci Rep*. 25 de agosto de 2017;7:9493.
309. Cano CP, Bermúdez VP, Atencio HE, Medina MT, Anilsa A, Souki A, et al. Increased serum malondialdehyde and decreased nitric oxide within 24 hours of thrombotic stroke onset. *Am J Ther*. 2003;10(6):473-6.
310. Re G, Azzimondi G, Lanzarini C, Bassein L, Vaona I, Guarnieri C. Plasma lipoperoxidative markers in ischaemic stroke suggest brain embolism. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. marzo de 1997;4(1):5-9.
311. Malý M, Hajšl M, Bechyňská K, Kučerka O, Šrámek M, Suttnar J, et al. Lipidomic Analysis to Assess Oxidative Stress in Acute Coronary Syndrome and Acute Stroke Patients. *Metabolites*. 23 de junio de 2021;11(7):412.
312. Sigala F, Kotsinas A, Savari P, Filis K, Markantonis S, Iliodromitis EK, et al. Oxidized LDL in human carotid plaques is related to symptomatic carotid disease and lesion instability. *J Vasc Surg*. septiembre de 2010;52(3):704-13.
313. Svoboda N, Kočí K, Seidlová A, Mandys V, Suttnar J, Hlaváčková A, et al. Oxidative Stress as a Reliable Biomarker of Carotid Plaque Instability: A Pilot Study. *Antioxidants*. febrero de 2023;12(2):506.

314. Shantha GPS, Wasserman B, Astor BC, Coresh J, Brancati F, Sharrett AR, et al. Association of blood lactate with carotid atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study. *Atherosclerosis*. 1 de mayo de 2013;228(1):249-55.
315. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J Am Coll Cardiol*. 12 de diciembre de 2017;70(23):2841-8.

[Escriba aquí]

IX. RENDIMIENTO CIENTÍFICO

- **Comunicaciones a congresos nacionales:**

- “Influencia del estrés oxidativo en la evolución de la aterosclerosis carotídea”. Seleccionada para Comunicación oral en la sección “Mejores comunicaciones”. 68º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, Málaga de 23 al 26 Mayo de 2023.
- “Biomarcadores de estrés oxidativo en placas de ateroma de pacientes con enfermedad aterosclerótica carotídea.” Seleccionada para Comunicación oral. XVII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, Zaragoza del 18 al 20 de octubre de 2023.
Nº Comunicación: 794. Libro de Comunicaciones del XVII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, ISBN 978-84-09-54891-0.
- “Biomarcadores séricos relacionados con la vulnerabilidad de la placa de ateroma en pacientes con aterosclerosis carotídea.”
XVII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, Zaragoza del 18 al 20 de octubre de 2023.
Nº Comunicación: 720. Libro de Comunicaciones del XVII Congreso Nacional del Laboratorio Clínico, ISBN 978-84-09-54891-0.

- **Artículos científicos:**

- “Influencia del estrés oxidativo en la evolución de la aterosclerosis carotídea.” Publicado en “Angiología” en Octubre de 2023. DOI: 10.20960/angiologia.00494
- “*Role of uric acid in oxidative stress: relationship to atherosclerotic plaque vulnerability and neurological symptoms*”. Pendiente de aceptación en *Clinical Biochemistry*.
- “*Impact of oxidative stress on carotid atherosclerosis progression: unveiling redox dynamics*”. Pendiente de aceptación en *Journal of Vascular Surgery*.