

Hiperuricemia en niños con cardiopatías congénitas cianóticas

Hyperuricemia in children with cyanotic congenital heart diseases

Lic. Dalya Alonso Rodríguez; Dra. María Antonia Acosta Valdés; Dra. Ela Moreno Téllez; Dr. Eduardo Pedroso Filiberto; Yaisa Mileydi Pérez Ojeda

Hospital Pediátrico Provincial Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey. Cuba.

RESUMEN

Se ha discutido la presencia de hiperuricemia en las enfermedades cardiovasculares como causa y/o consecuencia de sus manifestaciones clínicas. Se realizó un estudio descriptivo en niños con cardiopatías congénitas (CC) acianóticas que acudieron a consulta de cardiopediatría en el Policlínico de Especialidades Pediátricas de Camagüey desde septiembre a noviembre de 2006, con edades comprendidas de 1 a 15 años (n=30), los cuales fueron comparados con un grupo control de 1 a 15 años (n=50) de niños supuestamente sanos. Se evaluaron los niveles de ácido úrico y se compararon con los niveles de colesterol inmune e índice glutatiónico como marcadores de estrés oxidativo. Al realizar toma de muestra en ayuna en niños enfermos, previo consentimiento informado de los padres, hubo diferencias significativas en los parámetros estudiados para ambos grupos y evidencia en la correlación positiva entre los niveles de ácido úrico (hiperuricemia en el 63 % de los pacientes) y los de LDL-ox e índice glutatiónico para el grupo estudio, asociada a la posibilidad de un mecanismo compensatorio al daño oxidativo de pacientes con cardiopatías congénitas.

DeCS: HIPERURICEMIA; CIANOSIS; NIÑO; CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

ABSTRACT

The presence of hyperuricemia in the cardiovascular diseases as cause and/or consequence of its clinical manifestations have been discussed. A descriptive study in children with acyanotic congenital heart diseases (CC) was conducted which came to the cardiopediatry consultation at the Pediatric Specialties Polyclinic of Camagüey from September to November 2006, with ages between 1 to 15 years (n=30), which were compared with a control group from 1 to 15 years (n=50) in supposedly healthy children. Uric acid levels were evaluated and were compared with the immune cholesterol counts and glutathionic index as oxidative stress markers. At carrying out the collection without breakfast in sick children, previous consent of parents, significant differences in the parameters studied for both groups was shown and positive correlation between the uric acid levels (hyperuricemia in the 63 % of patients) and those of LDL-ox and glutathionic index for the study group also was demonstrated, associating this evidence with the possibility of a compensatory mechanism to the oxidative damage of patients with congenital heart diseases.

DeCS: HYPERURICEMIA; CYANOSIS; CHILD; HEART DEFECTS CONGENITAL

INTRODUCCIÓN

La aceleración de la síntesis de purinas de novo y el aumento de la degradación de nucleótidos purínicos son los dos mecanismos indicados en la producción de uratos. Debido a la incidencia de niveles sanguíneos elevados en la aterosclerosis y la enfermedad coronaria, sin haberse probado que sea la causa de las mismas, todavía se considera un factor de riesgo pese a que podría significar concentraciones críticas que disminuyan el probable daño celular o vascular de la enfermedad en si por diferentes mecanismos, ya que su precipitación en vasos y corazón es infrecuente. ¹

Las cardiopatías isquémicas y el infarto agudo del miocardio son la expresión de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, los cuales inician el proceso aterosclerótico por daño en la pared vascular, provocan la penetración al espacio subendotelial de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por ende a la placa aterosclerótica. ²

Estudios actuales han demostrado que el IMA y la enfermedad coronaria no están necesariamente ligadas al ácido úrico; la consideración de la uricemia como medida de la actividad antioxidante forma parte de una novedosa instrucción acerca de esta sustancia considerada hasta 1950, tan solo un producto final inerte del catabolismo de las purinas sin ningún papel fisiológico, su capacidad para recibir electrones de radicales libres presentes en la células como hidroxilo (HO), lipoperóxido (LOO), hipoclorito (CLO) y peroxinitrito (NO), le da la posibilidad de defendernos tanto intra como extracelularmente y de modo no compartimentalizado del daño que ellos involucran.^{3, 4}

El objetivo de nuestra investigación es realizar un estudio de los niveles de ácido úrico en niños con cardiopatías congénitas acianóticas; relacionarlos con el comportamiento del índice glutatiónico y de la LDL oxidada y compararlos con un grupo control.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo en niños con cardiopatías congénitas (CC) acianóticas que acudieron a consulta de Cardiopediatría en el Policlínico de Especialidades Pediátricas de Camagüey desde septiembre a noviembre de 2006. Se conformó el grupo control con 50 niños supuestamente sanos y la muestra quedó conformada por 30 niños con este padecimiento.

Se incluyeron los niños que solo presentaron cardiopatías congénitas acianóticas mayores de 1año y no intervenidos quirúrgicamente. Se excluyeron del estudio los niños con cardiopatías congénitas cianóticas, los que tenían cardiopatías congénitas acianóticas menores de un año y operados, con cardiopatías congénitas acianóticas y otras enfermedades o malformaciones añadidas.

Determinaciones realizadas:

Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$): método de Henry Sobel Kin

Valores de referencia: niños 154,7- 285,6

Índice glutatiónico (GSSH/ GSH): método de Woodward y Fry

Valores de referencia: 0.1

LDL oxidada ($\mu\text{g/mL}$): método enzimático con precipitación con PEG-6000

Valores de referencia: normal 5-15

Con riesgo 15-40

Patológico > 40

Se tomó muestra de sangre venosa en ayunas a todos los niños con este padecimiento previo consentimiento informado de los padres (Anexo 1).

Anexo 1. Consentimiento informado

El que suscribe _____

Nombre del participante

Expone, que con el objetivo de decidir mi participación en el ensayo clínico denominado: "Hiperuricemia en niños con Cardiopatías Congénitas Cianóticas", y obtener mi consentimiento, he recibido una amplia explicación por parte de mi médico Dr. (a): _____ quien me ha informado lo siguiente:

En las cardiopatías, así como en otras enfermedades crónicas existe un desbalance entre la producción de radicales libres y la defensa antioxidante conocido como estrés oxidativo, los radicales libres son sustancias generadas en el organismo por el metabolismo celular y que deben ser eliminadas con gran rapidez para evitar daños en las células, esto se logra con un adecuado balance de antioxidantes tales como: bilirrubina, albúmina, ceruloplasmina, ácido úrico y vitamina C, que por diferentes mecanismos van a proteger las células de los efectos de los radicales libres, es por ello que decidimos evaluar la presencia de estrés oxidativo en los pacientes con cardiopatías congénitas cianóticas y acianóticas mediante la determinación sérica de antioxidantes, para ello es necesario la extracción de 5ml de sangre. Los resultados obtenidos permitirán la inclusión de una terapia antioxidante como parte del tratamiento de la enfermedad.

Las muestras fueron tomadas y procesadas por un técnico especialista en Química Clínica.

Los resultados se procesaron estadísticamente mediante el paquete de programas estadísticos SPSS para Windows (versión 6.0), donde se realizaron pruebas de hipótesis, desviación Standard, y análisis de varianza.

RESULTADOS

El ácido úrico varió significativamente en los pacientes enfermos respecto al grupo control donde hubo incremento en los niños con CC no cianótica estudiados en un 63 % y no se acompañó de manifestaciones clínicas de daño.

Al comparar el índice glutatiónico con los pacientes con CC no cianóticas existieron variaciones muy significativas con un aumento importante del mismo en un 80 %, expresión de la disminución de las defensas antioxidantes endógenas dependientes de glutatión para estos niños. Para el caso de la LDL oxidada sus resultados fueron

muy diferentes a los del grupo control, y el 93 % de los enfermos estudiados tenían aumentados sus niveles en sangre. Tabla 1.

Tabla 1. Determinaciones realizadas en los grupos de estudio

	Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)	Índice glutatiónico (GSSG/ GSH)	LDL-ox ($\mu\text{g/mL}$)
Grupo Control (n=50)	195 \pm 86.50	0.1 \pm 0.02	8 \pm 4
Enfermos (n=30)	322.53 \pm 65.21	0.9 \pm 1.02	133.3 \pm 69.7

p<0.005

Fuente: Estadísticas de Laboratorio

DISCUSIÓN

Los cambios en los parámetros estudiados se corresponden con los descritos en la literatura revisada y nos confirman la incidencia de estrés oxidativo en la aparición y/o empeoramiento de estas enfermedades.⁵⁻⁷

La hiperuricemia está asociada a la intención defensiva del organismo ante el probable daño isquémico de la enfermedad y no una consecuencia fatal de la misma,¹ los elevados niveles de LDL oxidada entre el rango de riesgo y patológico es una expresión de la peroxidación lipídica en el endotelio.⁷⁻⁹

En el corazón la mayor proporción de ácido úrico está en el interior de las células endoteliales, se sabe que el ácido úrico protege a los glóbulos rojos de la lipoperoxidación y no está rígidamente compartimentalizado como otros antioxidantes.⁴

En sangre es responsable de una acción antioxidante quencher del 15 % respecto a otros componentes, por lo que juega un rol relevante como atenuador de la autooxidación lipídica: lípidos, LDL colesterol, ácidos grasos insaturados, etc., deteniendo o demorando los fenómenos de lipoperoxidación que se producen a una velocidad de 109 mol/seg.¹⁰⁻¹²

Todas las modificaciones de parámetros antes descritas demuestran significativamente la posibilidad diagnóstica del estrés oxidativo para fines clínicos, con estas pruebas, a pesar de que un mayor desarrollo tecnológico pudiera

contribuir a una mayor confirmación diagnóstica, demuestran además que todos los niños estudiados tenían en mayor o menor grado desequilibrio prooxidante/antioxidante en su organismo, y por tanto necesitaban de la terapia antioxidante.^{13, 14}

La oxidación de la LDL in vivo depende de varios factores, los cuales están supeditados entre otros factores a la secreción de radicales libres, principalmente el anión superóxido que es responsable de la peroxidación.⁵ Un exceso de radicales libres suele iniciar el daño de la pared vascular y en este proceso se encuentra implicado el colesterol-LDL.¹⁵⁻¹⁷

Las lipoproteínas de alta densidad captan el exceso de colesterol de los tejidos y se lo entregan al hígado, donde puede excretarse en forma de ácidos biliares conjugados y de esteroides neutros, esta función de depuración del exceso de colesterol permite comprender la relación inversa que se ha encontrado entre la concentración de colesterol en las HDL y la frecuencia de aterosclerosis.¹⁸⁻¹⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mateos F, Gómez A. Cálculos de ácido úrico. *Rev Esp Pediatr* 1993;49(1):80-90.
2. Céspedes Cabrera T, Sánchez Serrano H. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiología* 2000;14(1):55-60.
3. Molina H. El ácido úrico como antioxidante de los radicales libres del oxígeno en fluidos humanos. *Acta Bioq Clin Latinoam* 2001; XXXV(1):69-73.
4. Lloyd A, Burchdi I. The role of the laboratory in the investigation and management of hyperuricemia. *Pathology* 1998;30: 41-6.
5. Rich MW. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Card* 2000;85:1018-21.
6. Nakanishi N, Tamar K, Suguki K. Risk factors for the incidence of hyperuricemia: a 6 years longitudinal study of middle-aged Japanese men. *Int J Epi* 1999;28:888-93.
7. Nagyova A, Sustrova M, Raslova K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's Syndrome. *Physiol Res* 2000;49(2):227-31.
8. Bergie IF. Devolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr* 2000;39(2):53-61.
9. Weicox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr* 1996;128(6):731-741.
10. Niélo FJ. Uric acid and serum antioxidant capacity: reaction to atherosclerosis?. *Atherosclerosis* 2000;1:3.

11. Zima T, Stipek S, Tesar V, Nemecek K, Mechurova A. Free radicals in the pathogenesis of selected diseases. *Cas Lek Cesk* 1995;134(10):291-5.
12. Guzik T. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. *Circulation* 2002;105:1656-62.
13. Soto CP, Pérez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan- induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Biochem Physiol Pharmacol Toxicol Endocrinol* 1998;119(2):125-9.
14. Agardh C, Agardh E, Hultberg B, Ahren B. Long- standing hyperglycemia in C57 BL/ 6J mice does not affect retinal glutathione levels or endothelial/ pericyte ratio in retinal capillaries. *J diabetes complications* 2000;14(3):146-53.
15. Schreier L, Sanguinetti S, Pagliero F, Wikinski R. Marcadores de oxidación de LDL en enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Rev Antioxidantes* 1998;(2):21-6.
16. Cakatay U, Telci A, Salman S, Satman L, Sivas A. Oxidative protein damage in type 1 diabetic patients with and without complications. *Endocr Res* 2000;26(3):365-79.
17. Expósito K. Inflammatory cytokines concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans. *Circulation* 2002; 106:2067-72.
18. Taniyama Y, Griendling KK. Las especies reactivas del oxígeno en la vasculatura: mecanismos celulares y moleculares. *Hipertensión* 2003;42:1075-81.
19. Chade AR, Rodríguez Porcel M, Herrmann J. Beneficial effects of antioxidant vitamins on the stenotic kidney. *Hypertension* 2003;42:605-12.

Recibido: 12 de febrero de 2007

Aceptado: 19 de diciembre de 2007

Lic. Dalya Alonso Rodríguez. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Profesor Instructor. Hospital Pediátrico Provincial Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey. Cuba.