

Estrés oxidativo en las cardiopatías congénitas

Oxidative stress in the congenital cardiopathy

Dr. Eduardo Pedroso Filiberto; Lic. Dalyla Alonso Rodríguez; Dra. Ela Moreno Téllez

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

RESUMEN

El desbalance entre la producción de EROS y la defensa antioxidante provoca un daño orgánico conocido como estrés oxidativo, y este se ha visto implicado en la etiología y patología de numerosas enfermedades. Con el objetivo de estudiar el estrés oxidativo en niños tomamos un grupo de pruebas fáciles de realizar en nuestros laboratorios, así como diferentes grupos de pacientes que acudieron a las consultas del policlínico de especialidades pediátricas de Camagüey en un período de tres meses con el diagnóstico de cardiopatías congénitas acianóticas (n=30) , cardiopatías congénitas cianóticas (n=20) y un grupo control (n=50), a todos se les realizó determinación en suero de albúmina, bilirrubina, ceruloplasmina, ácido úrico, vitamina C para valorar capacidad antioxidante, y niveles de LDL oxidada como marcador de estrés oxidativo. Los resultados se evaluaron estadísticamente en relación con el grupo control, se detectaron niveles elevados de bilirrubina, ácido úrico y LDL-oxidada, así como cifras disminuidas de vitamina C y ceruloplasmina, los niveles de albúmina no se modificaron, se mantuvieron dentro del rango normal.

DeCS: cardiopatías congénitas; estrés oxidativo

ABSTRACT

The desbalance between the EROS production and the antioxidant defense causes an organic damage known as oxidative stress, and it has been seen implied in the etiology and pathology of numerous illnesses. With the objective to study the oxidative stress in children we take a group of easy tests to carry out in our laboratories, as well as different groups of patients that came to the consultations of the paediatrics specialty polyclinic of Camagüey in a period of three months with the diagnosis of acyanotic congenital cardiopathy (n=30), cyanotic congenital cardiopathy (n=20) and a control group (n=50), to all of them was carried out determination in serum of albumin, bilirubin, ceruloplasmin, uric acid, vitamin C to value antioxidant capacity, and levels of LDL oxidized as oxidative stress marker. Results were statistically evaluated in relation to the control group, high levels of bilirubin were detected, uric acid and LDL-OXIDIZED, as well as reduced figures of vitamin C and ceruloplasmin, the albumin levels were not modified, it kept in the normal rank.

DeCS: heart defects congenital; oxidative stress

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se han reportado casi 100 enfermedades (cardiovasculares, renales, neurológicas, endocrinas, respiratorias, etc.) en las que se ha demostrado la incidencia de la rotura del equilibrio entre la rápida formación de los radicales libres y la eficiencia de los mecanismos antioxidantes endógenos, en su surgimiento y desarrollo.^{1, 2} El exceso de radicales libres en el organismo provoca daños en las macromoléculas de sus células diana, que conducen a la pérdida parcial o total de sus funciones fisiológicas caracterizando alteraciones como la desregulación del crecimiento celular, la inactivación de mecanismos de defensa inmunológica, y la pérdida de los procesos de transducción de señales entre los diversos sistemas biológicos.³

Sin duda, resultará más fácil la prevención de los daños ocasionados, mediante compuestos antioxidantes, que tratar de interferir con la generación de radicales o metabolitos reactivos, lo cual xcz va implícito en la buena terapia o control de la enfermedad causal,^{4, 5} pero para el uso en dosis adecuadas de estos antioxidantes lo ideal es diagnosticar por el laboratorio en que estado se encuentran sus niveles y

calidad en cada paciente, ya que estos son agentes redox, antioxidantes en las cantidades que de ellos contiene una alimentación equilibrada, pero en potencia violentamente prooxidante y autooxidante en las megadosis. ^{6,7}

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

Por todo lo antes expuesto decidimos evaluar la presencia de estrés oxidativo en las cardiopatías.

MÉTODO

Se realizó un estudio transversal descriptivo a todos los niños con cardiopatías congénitas cianóticas y acianóticas que acudieron a sus respectivas consultas en el Policlínico de Especialidades Pediátricas de Camagüey con edades comprendidas entre tres y 12 años. Se incluyeron en el estudio niños con cardiopatías congénitas acianóticas mayores de un año, no intervenidos quirúrgicamente y con más de dos años de evolución de la enfermedad; se excluyeron los niños con cardiopatías congénitas acianóticas menores de un año e intervenidos quirúrgicamente, los que tenían cardiopatías congénitas acianóticas y otras enfermedades o malformaciones añadidas y los que llevaban tratamiento con suplementos vitamínicos u otro antioxidante.

La muestra quedó constituida por dos grupos, un grupo estudio conformado por 30 niños con cardiopatías congénitas acianóticas y 20 niños con cardiopatías congénitas cianóticas, y un grupo control con 50 niños supuestamente sanos. Se les tomó muestra de sangre venosa (5mL) con el objetivo de diagnosticar la presencia de estrés oxidativo con 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: Prevención del estrés oxidativo asociado a la edad a través de la suplementación con Vimang, 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. Se determinó albúmina (g/L): método de Verde de Bromocresol valores de referencia: 38-52, bilirrubina total ($\mu\text{mol/L}$): método Jendrafssik valores de referencia: hasta 17,11, ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$): método de Henry Sobel King valores de referencia: niños 154,7- 285,6, ceruloplasmina (mg %): método de Ravin modificado valores de referencia 32-42, vitamina C ($\mu\text{mol/L}$): método químico con dinitrofenilhidrazina valores de referencia 11,6-113,6, 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

Las muestras de sangre fueron extraídas y procesadas por un técnico de laboratorio especializado 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

Los resultados de los complementarios realizados según tipo de enfermedad. Los niveles más elevados de albúmina y ácido úrico correspondieron a los pacientes con cardiopatías congénitas (CC) acianóticas estudiados. En los niveles de vitamina C tampoco se apreciaron variaciones significativas respecto al grupo control y los resultados se mantuvieron en el rango de referencia para el mayor porcentaje de los pacientes. Las concentraciones de ceruloplasmina se encontraron por debajo de la media control. Para el caso de la LDL oxidada sus resultados fueron según se aprecia muy diferentes a los del grupo control, y casi el 100 % de los enfermos estudiados tenían incrementados sus niveles en sangre.

Los cambios en los parámetros estudiados se correspondieron con los descritos en la literatura revisada y confirman la incidencia de estrés oxidativo en la aparición y empeoramiento de esta enfermedad. Tabla 1.

Tabla 1. Niveles de antioxidantes séricos y LDL-oxidada según grupo control y de estudio en cardiopatías congénitas acianóticas

Determinación Grupo control	n =50
Grupo estudio	n =30
Albúmina	(g/L) 42±5 41± 4
Bilirrubina total	(µmol/L) 2.9± 0.6 15.4± 8.8
Ácido úrico	(µmol/L) 95± 86.5 322± 65
Vitamina C	(µmol/L) 85± 25 58.1± 30.2
Ceruloplasmina	(mg%) 38± 6 32± 8
LDL oxidada	(µg/mL) 8± 4 134± 69.7

Fuente: Estadísticas de laboratorio. p<0.005

Resultó significativa la hiperbilirrubinemia e hiperuricemia detectada en las niñas y niños cardiopatas congénitas cianóticas en comparación con el grupo control como parte de un mecanismo de defensa antioxidante, sin embargo, los bajos niveles de vitamina C permiten desarrollar el efecto quencher del ácido úrico frente a los radicales libres. Las concentraciones de albúmina no se modificaron con respecto al grupo control, ni siquiera se encontraron cifras por debajo del rango normal en cada grupo. Tabla 2.

Tabla 2. Niveles de antioxidantes séricos y LDL-oxidada según grupo control y de estudio en cardiopatías congénitas cianóticas.

Determinación Grupo control	n =50
Grupo estudio	n =30
Albúmina	(g/L) 42±5 43± 3
Bilirrubina total	(µmol/L) 2.9± 0.6 23.9± 14.6
Ácido úrico	(µmol/L) 195± 86.5 271± 108.23
Vitamina C	(µmol/L) 85± 25 23.7± 12.5
Ceruloplasmina	(mg. %) 38± 6 30± 19

Fuente: Estadísticas de laboratorio. p<0.005

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 esta enfermedad.^{8,9}

En la literatura consultada no se reportan variaciones en las cifras normales de los parámetros determinados con respecto a la edad en pacientes pediátricos.¹⁰⁻¹²

Las proteínas constituyen un índice del estado antioxidante del organismo, juega un papel esencial la albúmina que es la proteína más abundante y donde los grupos sulfhidrilos (SH) ejercen esta función. Son diversas las referencias encontradas que justifican el papel de la albúmina como antioxidante.^{9,11}

Estudios recientes *in vitro* muestran que la bilirrubina funciona eficazmente como captador de radicales libres peroxilos, e incluso se ha visto que su actividad antioxidante en la peroxidación lipídica puede ser mayor que la del alfa-tocoferol, hasta ahora considerado el mejor antioxidante. Estos datos apoyan la idea de un posible efecto beneficioso de la bilirrubina como antioxidante fisiológico en la cadena respiratoria celular.¹³

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.^{13,14} El ácido úrico juega un papel antioxidante frente a los radicales oxidrilos (HO₂·), lipoperoxilos (LOO₂·) e hipocloritos (ClO₂·), donde en condiciones normales son cedidos al ácido ascórbico para su degradación^{15,16} si añadimos a esto la alta sensibilidad de la LDL a la oxidación encontrada, podemos diagnosticar el estrés oxidativo en este grupo poblacional.

Las moléculas de colesterol LDL-oxidada promueven la formación de macrófagos espumosos, los cuales predominan en las lesiones ateroscleróticas y juegan un papel etiológico en la disfunción endotelial presente en las cardiopatías.¹⁷

El comportamiento de la sensibilidad de la LDL a la oxidación constituye un índice indirecto de daño oxidativo a lípidos en este caso a lipoproteínas, este parámetro es el único indicador de daño oxidativo con que contamos en este estudio.

La oxidación *in vivo* de la LDL depende de varios factores, algunos de los cuales están supeditados al medio como la actividad de la lipooxigenasa en macrófagos o la selección de radicales libres principalmente el anión superóxido que son

responsables de la peroxidación. Por la alta inestabilidad atómica de los radicales libres, colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola, perdiendo de esta manera su función específica en la célula. La LDL oxidada aparentemente es más inmunogénica que la LDL nativa, lo que sugiere que el nivel de autoanticuerpos contra esta refleja la extensión in vivo de la oxidación de la LDL nativa. La modificación oxidativa de las lipoproteínas, particularmente las LDL por los radicales libres sería uno de los mecanismos básicos de la aterogénesis, pues la oxidación de LDL ocurre en las paredes arteriales. El colesterol y los fosfolípidos de las LDL se encuentran protegidos de oxidación por varios agentes antioxidantes lipofílicos siendo el más importante la vitamina E, calculándose que cada molécula de esta es capaz de proteger 500 moléculas de fosfolípidos.^{18, 19}

CONCLUSIONES

La bilirrubina total se presentó en ambos grupos de pacientes muy aumentada, sobretodo en los cianóticos. El ácido úrico se encontró elevado en los dos grupos, ligeramente mayor en los acianóticos. La LDL oxidada estuvo elevada en ambos grupos, pero fundamentalmente en los acianóticos. La ceruloplasmina ligeramente disminuida en ambos grupos. La vitamina C disminuida en los acianóticos, pero muy disminuida en los cianóticos. Los niveles de albúmina no mostraron diferencias significativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Guzik TJ. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 105:1656-62.
3. Soto CP, Pérez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comp Biochem Endocrinol* 1998; 119(2): 125-9.
4. 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.
5. Taniyama Y, Griendling KK. Las especies reactivas del oxígeno en la vasculatura: mecanismos celulares y moleculares. *Hipertensión* 2003; 42:1075-81.

6. Chade AR, Rodríguez-Porcel M, Herrmann J. Beneficial effects of antioxidant vitamins on the stenotic kidney. *Hypertension* 2003; 42: 605-12.
7. Mateos F, Gómez A. Cálculos de ácido úrico. *Rev Esp Pediatric* 1993; 49(1): 80-90.
8. Molina H. El ácido úrico como antioxidante de los radicales libres del oxígeno en fluidos humanos. *Acta Bioq Clin Latinoam* 2001; 35(1): 69-73.
9. Lioyd A, Burchdi I. The role of the laboratory in the investigation and management of hyperuricemia. *Pathology* 1998; 30: 141-6.
10. Rich MW. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Card* 2000; 85: 1018-21.
11. Nakanishi N, Tamar K, Suguki K. Risk factors for the incidence of hyperuricemie: a 6 years longitudinal study of middle-aged Japanese men. *Int J Epi* 1999; 28:888-93.
12. Nagyova A, Sustrova M, Raslova K. Serum lipid resistance to oxidation and uric acid levels in subjects with Down's Syndrome. *Physio Res* 2000;49(2): 227-31.
13. Bergie IF. devolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr* 2000; 39 (2): 53-61.
14. Weicox WD. Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr* 1996; 128 (6): 731-41.
15. 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.
16. Guzik TJ. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 105:1656-62.
17. Soto CP, Pérez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan- induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comp Biochem Physiol Endocrinol* 1998; 119 (2): 125-9.
18. 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.
19. Williams D, Dorchy H, Dufasne D. Serum antioxidant status and oxidized LDL in well-controlled young type 1 diabetic patients with and without subclinical complications. *Atherosclerosis* 1998; 137(suppl S):61-4.

Recibido: 12 de febrero 2007

Aceptado: 4 de mayo de 2007

Dr. Eduardo Pedroso Filiberto. Especialista de II Grado en Cardiología. Hospital
Pediátrico Provincial Docente Dr. Eduardo Agramonte Piña. Camagüey. Cuba.