

Estrés Oxidativo Celular y Anestesia Neuroquirúrgica

Ramón Eloy Perdomo Gutiérrez, MD perdo@infomed.sld.cu

Hospital Universitario "General Calixto García" La Habana, Cuba.

Anestesia Pediátrica e Neonatale, Vol. 7, N. 2, Giugno 2009

Resumen

El disbalance entre la producción de Especies Reactivas de Oxígeno y la defensa antioxidante suscita una lesión orgánica conocida como estrés oxidativo, y éste se ha visto responsabilizado en la fisiopatología de numerosas enfermedades. Durante el acto anestésico es fehaciente este tipo de manifestación, entre otros aspectos por las extensas modificaciones en la fisiología cardiovascular, respiratoria, hepática, renal y neurológica; ya sea en el individuo previamente sano y en aquéllos que son portadores de patología sumada.

Con el objetivo de estudiar el estrés oxidativo en pacientes neuroquirúrgicos elegimos un grupo de pruebas a realizar en laboratorio, así como seleccionamos diferentes grupos de pacientes en un período de tres meses con el diagnóstico de hematomas subdurales (n=30), hematomas epidurales (n=20) y un grupo control (n=50). A todos se les realizó determinación en suero de albúmina, bilirrubina, ceruloplasmina, ácido úrico y vitamina C para valorar capacidad antioxidante así como 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.

Introducción

En la actualidad se han reportado aproximadamente 100 enfermedades entre las que se encuentran: (neurológicas, cardiovasculares, renales, endocrinas, respiratorias) en las que se ha demostrado la incidencia de la ruptura del equilibrio entre la rápida formación de los radicales libres de oxígeno 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 caracterizándose con 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 va implícito en la buena terapia o control de la enfermedad causal;^{4,5} pero para el uso en dosis adecuadas de estos agentes antioxidantes lo ideal es diagnosticar mediante exámenes de laboratorio en que estado se encuentran los niveles de agentes antioxidantes y la calidad en cada paciente, ya que éstos son agentes redox antioxidantes, pero en potencia pro oxidante y auto oxidante en megadosis^{6,7}

Las entidades neuroquirúrgicas son la expresión de un proceso que comienza con un exceso de radicales libres, en los cuales hay daño en la pared vascular, provocando la penetración al espacio subendotelial de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)² Por todo lo antes expuesto decidimos estudiar la presencia de estrés oxidativo en las entidades neuroquirúrgicas.

Objetivos

Con el objetivo de estudiar el estrés oxidativo en pacientes neuroquirúrgicos en relación con un grupo de pacientes supuestamente sanos, se seleccionaron dos grupos de pacientes con el diagnóstico de hematoma subdural y hematoma epidural, así como un conjunto de investigaciones para la determinación en suero de albúmina, bilirrubina, ceruloplasmina, ácido úrico y vitamina C para valorar la capacidad antioxidante así como niveles de LDL oxidada como marcador de estrés oxidativo.

Método

Se realizó un estudio a todos los enfermos neuroquirúrgicos con edades comprendidas entre 9 y 55 años.

Los pacientes neuroquirúrgicos objeto de estudio se seleccionaron en un período de tres meses con el diagnóstico de hematoma subdural y hematoma epidural, así como también un grupo de pacientes control.

En las enfermedades neuroquirúrgicas, así como en otras enfermedades 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 encefalopatías candidatos a cirugía, mediante la determinación sérica de antioxidantes. Los resultados obtenidos permitirán la inclusión de una terapia antioxidante como parte del tratamiento de la enfermedad.

Seleccionamos un grupo de pruebas a realizar en laboratorio a todos los pacientes para la determinación en suero de albúmina, bilirrubina, ceruloplasmina, ácido úrico y vitamina C para valorar capacidad antioxidante, así como niveles de LDL oxidada como marcador de estrés oxidativo.

La muestra quedó constituida por tres grupos, un grupo conformado por 30 pacientes de hematoma subdural, otro de 20 pacientes con hematoma epidural y un grupo control con 50 pacientes supuestamente sanos. Se les tomó muestra de sangre venosa (5ml) con el objetivo de diagnosticar la presencia de estrés oxidativo con previo consentimiento informado. Se determinaron: Albúmina (g/L): método 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: 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 en laboratorio de Química.

Los resultados se procesaron estadísticamente mediante el paquete de programas estadísticos SPSS para Windows.

Resultados

Los resultados se evaluaron estadísticamente en relación con el grupo control y según el tipo de enfermedad, detectándose en los grupos objeto de estudio, niveles elevados de bilirrubina, ácido úrico y LDL-oxidada, así como cifras disminuidas de vitamina C y ceruloplasmina. Los niveles de albúmina se mantuvieron dentro del rango normal, así también ocurrió con el ácido úrico que se encontró elevado en todos los grupos, siendo mayor en los pacientes neuroquirúrgicos. La LDL oxidada estuvo elevada en todos los grupos, pero fundamentalmente en los pacientes neuroquirúrgicos. La ceruloplasmina ligeramente disminuida en todos los grupos. El ácido ascórbico muy disminuido en los pacientes con patologías neuroquirúrgicas. Los niveles de albúmina no mostraron diferencias significativas.

Los cambios en los parámetros estudiados se correspondieron con los descritos en la literatura revisada y confirman la incidencia de estrés oxidativo en los incidentes y empeoramiento de esta entidad durante el periodo perioperatorio (Tabla 1) Anexo 1 (Gráfico 1).

Tabla 1
Niveles de antioxidantes séricos y LDL-oxidada en
Enfermedades neuroquirúrgicas con hematoma subdural

Parámetros	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 pacientes neuroquirúrgicos 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) (Gráfico 2) (Anexo 1).

Tabla 2.
Niveles de antioxidantes séricos y LDL-oxidada en
Enfermedades neuroquirúrgicas con hematoma epidural

Parámetros	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
LDL oxidada (µg/mL)	8± 4	65± 23

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 el empeoramiento y complicaciones de esta entidad.^{8,9}

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

Las proteínas constituyen un índice del estado antioxidante del organismo y 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 pacientes con traumas, sin haberse probado que sea la causa de empeoramiento 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 sí por diferentes mecanismos, debido a su precipitación en vasos.¹³⁻¹⁴ El ácido úrico juega un papel antioxidante frente a los radicales oxidrilos (HO^\cdot), lipoperoxilos (LOO^\cdot) e hipocloritos (CLO^\cdot), 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 y juegan un papel en la disfunción endotelial presente en las entidades neuroquirúrgicas.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, los mismos 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 ésta 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 lesión, 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}

Estos datos apoyan la idea de un efecto beneficioso en la administración, durante el perioperatorio, de ácido ascórbico para mejorar la evolución y evitar probables complicaciones postoperatorias en estos pacientes.

Conclusiones

1. La bilirrubina total se presentó muy aumentada en los pacientes neuroquirúrgicos, siendo ligeramente mayor en el grupo con hematoma epidural.
2. El ácido úrico se encontró elevado en los pacientes neuroquirúrgicos, ligeramente mayor en los pacientes con hematoma subdural.
3. La LDL oxidada estuvo elevada en todos los grupos, pero fundamentalmente en los pacientes neuroquirúrgicos con hematoma subdural.
4. La ceruloplasmina ligeramente disminuida en ambos grupos de pacientes neuroquirúrgicos en relación con el grupo control.
5. La vitamina C muy disminuida en los pacientes neuroquirúrgicos.
6. Los niveles de albúmina no mostraron diferencias significativas.
7. Se demuestra que el estrés oxidativo celular está presente en los pacientes con patologías neuroquirúrgicas sugestivo de tratamiento con ácido ascórbico durante el periodo peri operatorio.

Anexo 1

Gráfico 1

Niveles de antioxidantes séricos y LDL oxidada en enfermedades neuroquirúrgicas con hematoma subdural

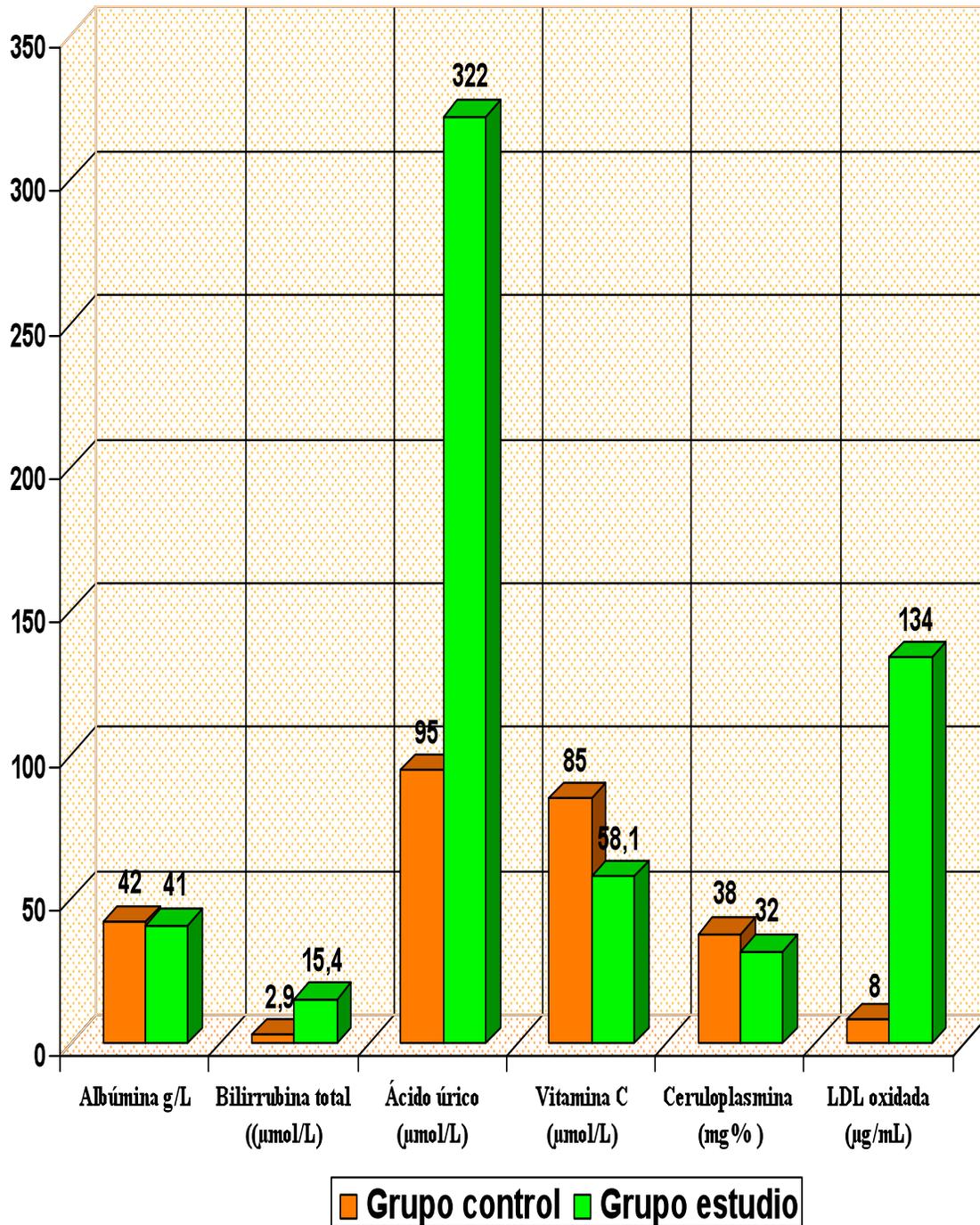


Gráfico 2

Niveles antioxidantes séricos y LDL oxidada en enfermedades neuroquirúrgicas con hematoma epidural

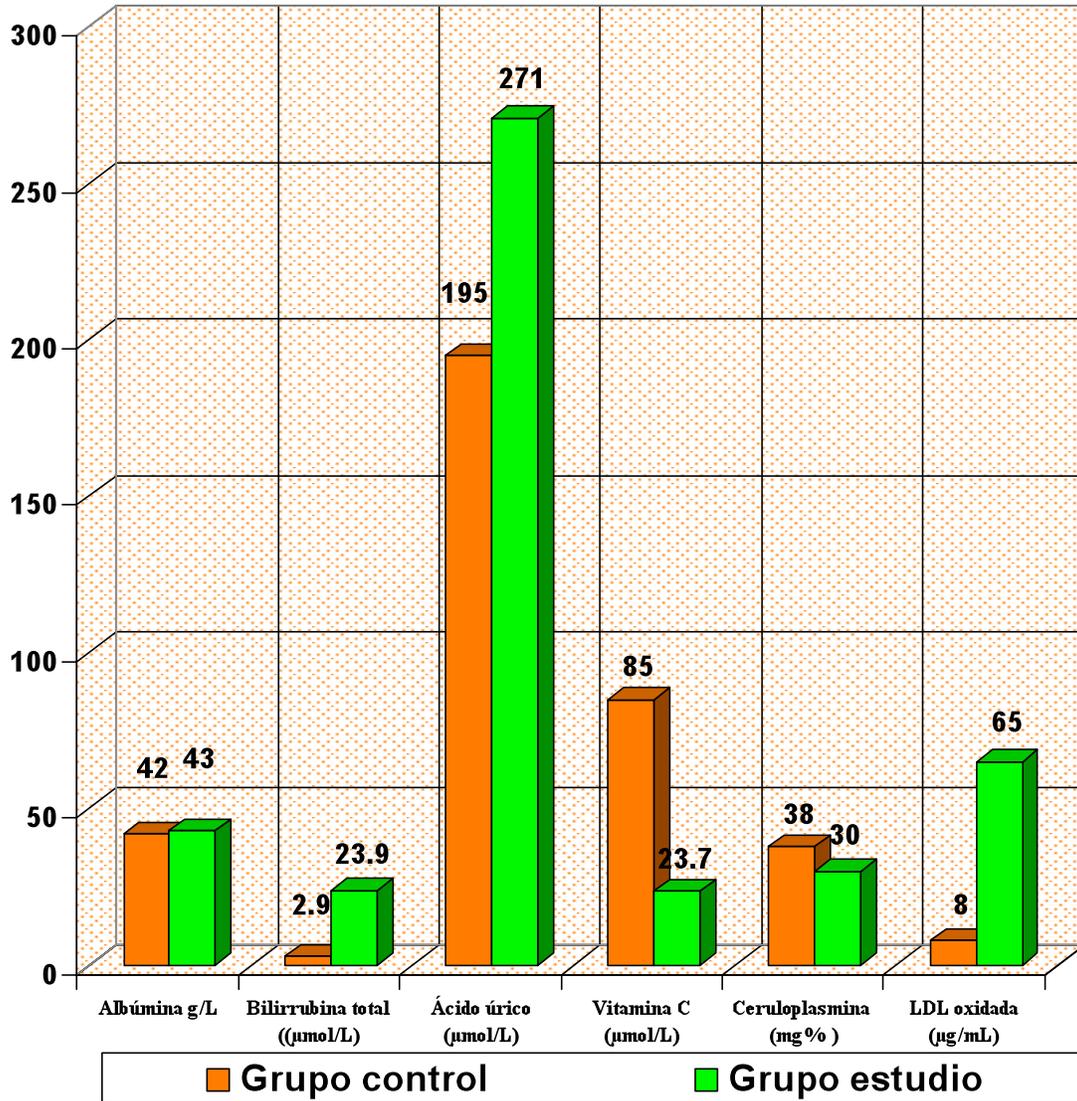
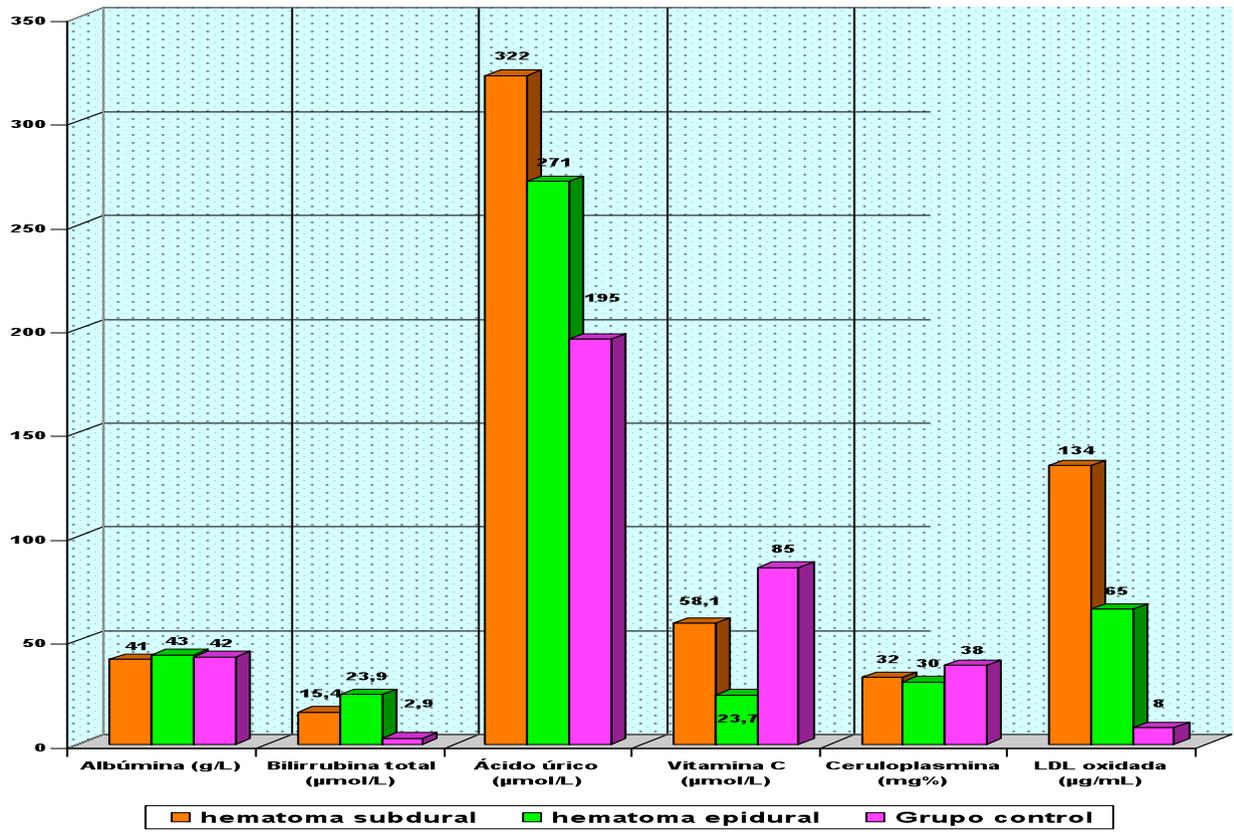


Gráfico 3

Comparación entre los pacientes neuroquirúrgicos y el grupo control



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 Physiol C Pharmacol Toxicol 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. Lloyd 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 hyperuricemia: 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. *Physiol. 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 C Pharmacol Tóxico Endocrinol.* 1998; 119 (2): 125-9.
18. Agardh C, Agardh E, Hultberg B, Ahren B. Long- standing hyperglycemia in C₅₇BL/ 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.