

Estrés oxidativo en el postoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica



Oxidative Stress Response After Cardiac Surgery in Children

Sr. Editor:

Durante las últimas dos décadas ha surgido numerosa información que avala la teoría de que la producción de oxidantes y radicales de oxígeno en el corazón postisquémico se eleva considerablemente por diversos mecanismos que interactúan entre las células cardíacas y las endoteliales¹. La teoría más aceptada es la que involucra al daño oxidativo con la producción de radicales de oxígeno².

La cirugía cardíaca y, en concreto, la circulación extracorpórea (CEC) constituyen un escenario ideal para el estudio del daño por isquemia-reperusión, al ser procesos reproducibles, con isquemia larga y reperusión controlada^{3,4}. El objetivo del estudio es analizar la evolución que tienen los parámetros de estrés oxidativo y peroxidación lipídica en pacientes pediátricos operados de cirugía cardiovascular, ya que aportaría más luz al manejo de la isquemia-reperusión en futuras cirugías.

Se incluyó a pacientes menores de 15 años intervenidos de cardiopatía congénita mediante CEC. Se determinaron malondialdehído (MDA), glutatión total (GST), reducido (GSH) y oxidado (GSSG), expresados en nmol/mg de proteína. Se realizaron analíticas en el preoperatorio (PRE), el postoperatorio inmediato (PO1) y el postoperatorio tardío (PO2), tras 18-20 h. Para correlacionar el estrés oxidativo con los tiempos quirúrgicos, se calcularon nuevas variables que representaran los porcentajes de cambio de las variables de estrés oxidativo entre los tiempos PRE y PO1 ($_p1$), PO1 y PO2 ($_p2$) y PRE y PO2 ($_p3$).

Se incluyó a 30 niños (19 niñas [63,3%]), con una mediana [intervalo intercuartílico] de edad de 4,1 [2,7-8,0] años: 11 cierres de comunicaciones interauriculares, 2 cirugías de estenosis pulmonar, 3 correcciones completas de tetralogía de Fallot, 3 correcciones de canales auriculoventriculares, 6 cierres de comunicación interventricular, 2 cirugías de estenosis aórtica, 2 correcciones de corazón univentricular (una mediante técnica de Glenn y otra mediante Fontan) y 1 corrección anatómica de transposición de grandes arterias. El tiempo total de CEC fue una mediana de 79 [52,5-125,5] min, ligeramente menor que en otras series⁵, y el tiempo de pinzamiento aórtico, 38,5 [22-59] min.

En la **tabla 1** se aprecia que la producción de MDA está significativamente aumentada y los diferentes glutationes están significativamente disminuidos en cada tiempo postoperatorio respecto al basal. Para comparar los valores analíticos correspondientes a sistemas antioxidante (glutationes) y de peroxidación lipídica (MDA), se aplicó la prueba no paramétrica

de Friedman y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Tras comparaciones múltiples, MDA y GST difieren significativamente ($p < 0,016$) entre sí en los 3 momentos tras utilizar la prueba de Wilcoxon aplicando la corrección de Bonferroni para controlar la tasa de error.

El tiempo de CEC tiene cierta correlación significativa con alguna de las variables de estrés oxidativo (**tabla 2**). La presión arterial de O_2 basal del paciente (para así discernir si influye la cianosis de la enfermedad cardíaca) no se correlaciona con cambios en los resultados de estrés oxidativo o de peroxidación lipídica.

El conocimiento sobre estrés oxidativo y cirugía cardíaca hasta la fecha se ha asentado principalmente en modelos animales. No se conoce con exactitud cuáles son los sistemas enzimáticos redox que más influyen en la respuesta inflamatoria sistémica. En el modelo de CEC infantil de este trabajo, se aprecia la génesis de estrés oxidativo y de peroxidación lipídica, que es máximo tras el pinzamiento aórtico y mejora tras las primeras 24 h, y que no llega a valores normales tras 24 h, con diferencias significativas entre PRE y PO2. Los radicales de oxígeno son metabolitos altamente tóxicos que causan peroxidación lipídica y daño de las membranas celulares, lo que a su vez conduce a fuga capilar e inducción de moléculas de adhesión en *shock*. Este proceso puede activar los macrófagos en el hígado y causar la síntesis de mediadores proinflamatorios tales como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina en estado de *shock*⁶. La peroxidación lipídica es una causa importante de daño oxidativo de membranas celulares y muerte celular. El MDA es un buen indicador de la lesión oxidativa y producto final de la peroxidación lipídica. El glutatión es crucial en la defensa celular contra el daño oxidativo.

Además de su actividad antioxidante, el GST tiene funciones importantes en transporte de aminoácidos por membranas, síntesis y degradación de proteínas, regulación génica y regulación redox celular. La movilización de GST se ha demostrado aumentada en los animales sépticos, con incremento de su utilización, de manera análoga a lo que se puede ver en nuestro modelo de CEC. Por lo tanto, la posibilidad de alterar su disponibilidad es algo muy atractivo, pero aún se carece de ensayos con criterios de valoración clínicamente relevantes.

Se realizó un análisis multivariable (tiempos de CEC y de pinzamiento y edad) mediante regresiones lineales para identificar los verdaderos factores que influyen en los indicadores analíticos de estrés oxidativo y peroxidación lipídica. La duración más larga de la CEC se correlaciona con mayor deficiencia de glutatión tras 18-20 h, lo cual se aprecia también en cuanto se valora la variable de porcentaje de incremento de glutatión entre PRE y PO2.

Una de las limitaciones del estudio es que la muestra recogida es pequeña, debido a la naturaleza de la cirugía estudiada.

Tabla 1

Valores (nmol/mg proteína) de parámetros de defensa antioxidante y de peroxidación lipídica

Tiempos de extracción	GST	GSSG	GSH	MDA
1	3,56 ± 0,77	0,33 ± 0,30	3,23 ± 0,78	0,15 ± 0,04
2	2,56 ± 0,71	0,23 ± 0,19	2,32 ± 0,69	0,21 ± 0,09
3	3,25 ± 0,66	0,27 ± 0,18	2,99 ± 0,71	0,18 ± 0,06

Prueba de Friedman, $p < 0,001$.

	MDA2-MDA1	MDA2-MDA3	MDA1-MDA3	GST2-GST1	GST3-GST2	GST1-GST3
Z	-3,713	-3,157	-3,096	-4,618	-4,371	-2,808
p	0,0001*	0,002*	0,002*	0,0001*	0,0001*	0,05

GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; GST: glutatión total; MDA: malondialdehído.

* Prueba de Wilcoxon, $p < 0,016$.

Tabla 2

Estadísticos de correlación de tiempos de circulación extracorpórea y pinzamiento con variables de defensa antioxidante y peroxidación lipídica (R de Pearson y significación estadística)

	Tiempo de CEC	Tiempo de pinzamiento
<i>GST_p1</i>		
R	-0,398 [*]	-0,389 [*]
p	0,036	0,041
<i>GST_p2</i>		
R	0,048	0,011
p	0,808	0,955
<i>GST_p3</i>		
R	-0,464 [*]	-0,427 [*]
p	0,013	0,023
<i>GSSG_p1</i>		
R	0,287	0,130
p	0,138	0,510
<i>GSSG_p2</i>		
R	-0,079	0,001
p	0,688	0,995
<i>GSSG_p3</i>		
R	-0,071	-0,011
p	0,720	0,955
<i>MDA_p1</i>		
R	-0,218	-0,114
p	0,265	0,565
<i>MDA_p2</i>		
R	0,000	-0,037
p	1,000	0,852
<i>MDA_p3</i>		
R	-0,159	-0,104
p	0,418	0,599

CEC: circulación extracorpórea; GSSG: glutatión oxidado; GST: glutatión total; MDA: malondialdehído.

* La correlación es significativa con $p < 0,05$ (bilateral).

Investigar el estrés oxidativo en cirugía cardiaca ofrece una oportunidad única de lograr observaciones en condiciones clínicas relevantes, hasta ahora derivadas de modelos experimentales, y tendría implicaciones terapéuticas importantes, porque prevenir

este fenómeno podría mejorar la protección miocárdica y el postoperatorio.

Raquel Gil-Gómez^a, Javier Blasco-Alonso^{b,c,*},
Rafael Castillo Martín^d, José Antonio González-Correa^e,
José Pedro de la Cruz-Cortés^e y Guillermo Milano-Manso^{a,c}

^aUGC Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^bSección de Gastroenterología y Nutrición Infantil, UGC de Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^cGrupo IBIMA de Investigación Multidisciplinar Pediátrico, Universidad de Málaga, Málaga, España

^dSección de Cirugía Cardiovascular Pediátrica, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^eGrupo LIAIT, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: javierblascoalonso@yahoo.es (J. Blasco-Alonso).

On-line el 28 de enero de 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertension*. 2007;49:241-8.
2. Niccoli G, Celestini A, Calvieri C, Cosentino N, Falconi E, Carnevale R, et al. Patients with microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention show a gp91phox (NOX2) mediated persistent oxidative stress after reperfusion. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:379-88.
3. Van Boven WJ, Gerritsen WB, Driessen AH, Morshuis WJ, Waanders FG, Haas FJ, et al. Myocardial oxidative stress, and cell injury comparing three different techniques for coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:969-75.
4. Kotzampassi K, Kolios G, Manousou P, Kazamias P, Paramythiotis D, Papavramidis TS, et al. Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma: importance of early enteral nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53:770-9.
5. Turón Viñas A, Riverola de Veciana A, Moreno Hernando J, Bartrons J, Prada Martínez F, Mayol J, et al. Características y evolución de la transposición de grandes vasos en el periodo neonatal. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:114-9.
6. Tsai MC, Chen WJ, Ching CH, Chuang JI. Resuscitation with hydroxyethyl starch solution prevents nuclear factor kappaB activation and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats. *Shock*. 2007;27:527-33.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2014.09.026>

Restauración ventricular: nuevos enfoques terapéuticos



Ventricular Restoration: New Therapeutic Approaches

Sr. Editor:

La cardiopatía isquémica es la principal causa de insuficiencia cardiaca (IC)¹. Los infartos de miocardio anteriores generan más frecuentemente aneurismas ventriculares, los cuales producen remodelado ventricular e IC progresiva¹.

El objetivo es describir dos nuevas técnicas de restauración ventricular mediante el dispositivo percutáneo Parachute[®] (CardioKinetix; Menlo Park, Estados Unidos) y el dispositivo epicárdico PliCath HF[®] (BioVentrix; San Ramon, Estados Unidos), para pacientes con IC y aneurismas ventriculares anteriores secundarios a infartos de miocardio extensos. Asimismo, se exponen los resultados clínicos de 4 pacientes tratados con esta nueva tecnología.

El dispositivo percutáneo Parachute[®] (figura A) presenta una estructura autoexpansible de nitinol, con unos filamentos en forma de ancla en su extremo distal que permiten la aposición a la pared ventricular y el anclaje al endomiocardio. La estructura metálica está recubierta por una membrana impermeable de politetrafluoroetileno que permite ocluir la cavidad aneurismática, excluyendo el aneurisma ventricular^{2,3}. A través de un acceso arteriofemoral, se mete un introductor de gran calibre (16 Fr), que posibilita el avance del sistema liberador del dispositivo. Por vía arterial retrógrada, se cruza la válvula aórtica llegando al ápex ventricular izquierdo. Una vez alcanzado el posicionamiento óptimo, mediante el inflado de un balón, se procede a la liberación y aposición del dispositivo contra la pared ventricular.

El dispositivo epicárdico PliCath HF[®] (figura B) se implanta mediante esternotomía media y control fluoroscópico. Insertando a través de la pared ventricular anterior una aguja curvada especialmente diseñada, se atraviesa la cavidad ventricular izquierda y el tabique interventricular, y se accede al ventrículo