

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

COMPORTAMIENTO DE LA PEROXIDACIÓN LIPÍDICA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Dra. Ana A. Rodríguez Albanés, Dra. Eva Barranco Hernández, Lic. Celia A. Alonso Rodríguez y Dra. Josanne Soto Matos

RESUMEN

Se evaluó el estrés oxidativo en 87 pacientes con insuficiencia renal crónica en diferentes estadios, conocido el desequilibrio químico que ocasiona la peroxidación lipídica y su demostrada presencia en la uremia; se determinó la peroxidación lipídica por medio del malonildialdehído intraeritrocitario, con el método de las sustancias reactivas la ácido tiobarbitúrico. La población fue dividida en grupos para su estudio: prediálisis, diálisis peritoneal, hemodiálisis y un grupo control. A todos se les determinó hematócrito, creatinina, colesterol, triglicéridos y malonildialdehído intraeritrocitario. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tuvieron niveles elevados de malonildialdehído intraeritrocitario con respecto al control. El análisis estadístico de los resultados corroboró la relación entre el aumento de la peroxidación lipídica y el avance del daño renal. El grupo hemodiálisis con valor más alto de malonildialdehído intraeritrocitario, presentó los más bajos de lípidos, lo que implica independencia de estos. Se demostró que los pacientes renales crónicos están sometidos al estrés oxidativo desde etapas tempranas de la enfermedad, factor que interviene probablemente en la anemia multicausal, que induce hemólisis oxidativa la cual ocasiona la disrupción de las membranas, donde desempeña un papel importante el proceder dialítico.

DeCS: PEROXIDACION DE LIPIDO; UREMIA; INSUFICIENCIA RENAL CRONICA; ESTRES OXIDATIVO; RADICALES LIBRES; HEMODIALISIS.

En la última década numerosas investigaciones han demostrado el papel intermediario que desempeñan las formas reactivas del oxígeno (FRO) en variados procesos fisiopatogénicos como la aterosclerosis, los trastornos pulmonares, el envejecimiento, el cáncer, la diabetes, las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares. Tal como ocurre en la isquemia cardíaca, en la insuficiencia renal aguda, la injuria renal consecuyente de los epi-

sodios de isquemia-reperfusión tiene como uno de los principales mediadores la peroxidación lipídica (PL). En otras patologías renales como el síndrome nefrótico,^{1,2} la nefritis de Heymann,³ y las glomerulopatías,⁴ en general, se está considerando la oxidación de los productos proteicos en la uremia como nuevo marcador de la injuria en la insuficiencia renal crónica (IRC).⁵

Frecuentemente se ha observado un incremento de la PL en las membranas de

las células rojas sanguíneas y en los túbulos renales en pacientes con IRC predialítica y en diálisis peritoneal⁶⁻⁹ y un aumento de los radicales libres (RL) durante el tratamiento con hemodiálisis, hecho este que ha tratado de relacionarse con la membrana dializante.^{6,10,11}

Los primeros resultados se han descrito en la uremia crónica, donde algunas manifestaciones clínicas atribuidas a esta, como la senectud precoz o acelerada, la aterosclerosis, la enfermedad cardíaca y la amiloidosis, pueden estar relacionadas con la hiperproducción de RL asociada a la deficiencia de algunos oligoelementos (zinc, selenio, etc.).^{12,13}

MÉTODOS

El universo de estudio estuvo constituido por 110 pacientes escogidos al azar:

Grupo I: prediálisis (PD), dividido en IA con creatinina inferior a 500 mmol/L con 19 pacientes, y IB con creatinina > 500 mmol/L, 9 pacientes.

Grupo II: diálisis peritoneal intermitente (DPI), 20 pacientes.

Grupo III: hemodiálisis (HD), 39 pacientes.

Grupo control: 23 sujetos sanos.

A todos se les realizó tras un ayuno de 12 h una extracción de sangre venosa, para la determinación de hematocrito, colesterol, triglicéridos, creatinina y malonildialdehído intraeritrocitario (MDA-E). Los resultados de los análisis clínicos fueron acumulados en una base de datos y procesados estadísticamente.

RESULTADOS

Los valores promedios para cada parámetro y grupo de pacientes aparecen en la tabla.

DISCUSIÓN

En este estudio fue imprescindible conocer el hematocrito, pues las mediciones de la PL se realizaron intraeritrocito, como lo han descrito otros autores;^{14,15} se corrigió a volumen eritrocitario para ajustar el MDA. Existió una diferencia altamente significativa ($p < 0,0001$) entre los grupos urémico y sano, también resultó muy significativa la diferencia entre los valores del IA con los de terapia sustitutiva, ya en el IB era manifiesto el daño renal con repercusión sobre el volumen de eritrocitos.

Tabla. Valores promedio para cada parámetro y grupo de pacientes

	PDIA	PDIB	DPI	HD	Control
Creatinina	235,1	882,7	948,8	851,5	93,7
Colesterol	5,6	4,9	3,8	3,7	4,0
Triglicéridos	1,6	2,3	1,9	1,7	2,4
Hematocrito	34,4	28,	22,9	23,9	40,3
MDA	0,24	0,47	0,34	1,10	0,11

PD: prediálisis, DPI: diálisis peritoneal intermitente, HD: hemodiálisis.

Los valores de creatinina sérica difieren significativamente en los grupos patológicos con respecto al control como es habitual.

En los valores de triglicéridos no se encontró diferencia significativa, aun cuando los valores del grupo control fueron altos con respecto a los valores de referencia; lo que puede deberse al incumplimiento de las 12 h de ayuno requeridas para el estudio lipídico, aunque otros autores¹⁶ reportan diferencias significativas entre los grupos enfermos y los controles.

El colesterol por su parte fue menor en pacientes en terapia sustitutiva que en PD, para una $p < 0,05$, que resulta un índice de mal pronóstico en el estado nutricional de los pacientes. Solo el grupo IA de PD mostró cifras por encima de las consideradas como referencia normal ($5,65 \pm 2,07$ mmol/L) que pueden relacionarse con la repercusión del daño renal sobre el metabolismo lipídico en sujetos que evolucionan en las primeras etapas de la IRC.

Los valores obtenidos del MDA-E son diferentes significativamente entre los grupos patológicos con los controles ($p < 0,0001$), también se ve como influye la progresión del daño renal sobre la PL, pues los valores del MDA-E están más elevados en los del grupo IB vs. IA, al aumentar la disfunción renal. Sin embargo, los pacientes tratados con DPI tienen valores inferiores a los del grupo IB, lo que resulta del aclaramiento o remoción del MDA libre por la diálisis peritoneal, como lo demuestran otros trabajos.^{16,17} El grupo de HD tiene valores superiores a los primeros, lo que habla de la influencia del método dialítico sobre la PL.

Al relacionar los valores de MDA-E con los lípidos estudiados, existe una gran correlación entre TG y MDA-E en el grupo IA ($p < 0,01$ y $r: 0,54$) y en el grupo HD ($p < 0,001$ y $r: -0,52$). Se demostró en este último que el daño oxidativo es a expensas de factores

externos, independiente de la concentración de lípidos al tener una relación inversamente proporcional. Esto demuestra que en etapas tempranas de la IRC el estrés oxidativo es a expensas de los lípidos y que este se exagera con el proceder dialítico. Sin embargo, el colesterol y el MDA-E no correlacionaron para ninguno de los grupos estudiados.

Se detectó correlación significativa ($r = 0,56$, $p < 0,005$) entre el MDA-E y el grado de disfunción renal en los pacientes en DPI, no así en los de HD, donde otros factores pueden estar incidiendo, entre ellos el método dialítico.

En general, se pudiera concluir considerando que la formación de FRO es un elemento importante en la fisiopatología de la IRC, que tiene como resultante la destrucción de tejido y células, secundarios a otros factores etiológicos implicados en la uremia y que están por determinar. Igualmente confirman que estas alteraciones son expresión del ambiente urémico, con importante influencia de la biocompatibilidad en los casos en HD. Si se considera que los principales eventos de la PL conducen a la destrucción de las fases lipídicas, gran consumo de oxígeno y generación de peróxidos lipídicos químicamente activos que pueden modificar otros componentes celulares, se podría comprender que es imprescindible una mejor comprensión y conocimiento de estos fenómenos y sus manifestaciones, teniendo en cuenta que la primera causa de morbilidad y mortalidad del paciente urémico la constituyen las alteraciones cardiovasculares, donde la aterosclerosis posee un papel relevante.

Se corroboró el estrés oxidativo al que están sometidos los pacientes renales crónicos desde etapas tempranas de la disfunción renal.

Se comprobó el significativo aumento del MDA-E como expresión de los eventos

oxidativos que acontecen durante la injuria renal.

Se evidenció la anemia multifactorial que afecta a los enfermos urémicos, el efecto de la peroxidación lipídica al nivel eritrocitario, posiblemente por mecanismo de hemodiálisis oxidativa.

Los pacientes crónicos terminales en hemodiálisis manifestaron altos niveles de MDA-E en comparación con el resto de los grupos, lo que confirmaría la hipótesis de que el proceder dialítico empleado pudiera exacerbar la formación de radicales libres.

SUMMARY

Known the chemical unbalance produced by lipid peroxidation (LP) and its proved presence in uremia, the oxidative stress was evaluated in 87 patients with chronic kidney failure (CKF) at different stages, determining the LP by means of the intraerythrocytic malonyldialdehyde (E-MDA) with the thiobarbituric acid reactive substances method (TBARS). The population was divided into groups for its study: predialysis, peritoneal dialysis, hemodialysis and a control group. Hematocrit, creatinine, cholesterol, triglycerides and E-MDA were determined in all patients. Those patients with chronic kidney failure had elevated levels of E-MDA compared with the control group. The statistical analysis of the results corroborated the relation between the increase of LP and the advance of the kidney damage. The hemodialysis group with the highest value of E-MDA presented the lowest lipid levels, which shows the independence of them. It was proved that chronic kidney patients are subjected to oxidative stress since early stages of the disease, a factor that probably takes part in multicausal anemia, inducing oxidative hemolysis, which brings about the disruption of the membranes, where the dialytic procedure plays an important role.

Subject headings: LIPID PEROXIDATION; UREMIA; KIDNEY FAILURE, CHRONIC; OXIDATIVE STRESS; FREE RADICALS; HEMODIALYSIS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nikiforova NV. Lipid peroxidation in the kidney of rats with nephritis induced by nephrotoxic serum and proteinuria induced by albumin overload. *Bull Eksp Biol Med* 1991;112(9):237-40.
2. Shishkin AN, Dobrokhotova EG, Shulutko BI. Disorders of oxidation-reduction processes in nephrotic syndrome. *Klin Lab Diagn* 1994;(6):12-3.
3. Neale TJ. Proteinuria in passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV Collagen. *J Clin Invest* 1994;94(4):1577-84.
4. Feng L, Xia Y, Seiffert D, Wilson CB. Oxidative stress-inducibile protein tyrosine phosphatase in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48(6):1920-8.
5. Witko-Sarsat V. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996;49(5):1304-13.
6. Maher ER. Increased free radical activity during hemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:169-71.
7. Marx JL. Oxygen free radicals linked to many diseases. *Science* 1987;235:529-31.
8. Lucchi L. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation? *Nephron* 1993;65(3):401-9.
9. Grinshtein I. Free radical oxidation and tubular dysfunctions in patients with chronic kidney failure. *Ter Arkh* 1991;63(6):62-5.
10. Ledwozyn A. The relationship between plasma triglycerides, cholesterol, total lipids and lipid peroxidation products during human atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1986;155:275-87.
11. Sevanian A, Hachstein P. Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems [review]. *Annu Rev Nutr* 1985;5:365-90.

12. Richard MJ. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1991;57:10-5.
13. Foote JW, Hinks LJ, Lloyd B. Reduced plasma and white blood cell Selenium levels in hemodialysis patients. *Clin Chim Acta* 1987;164:323-8.
14. Taccone-Galluci M. Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987;27:238-41.
15. Taccone-Galluci M. Red blood cell membrane lipid peroxidation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 1986;92-5.
16. Dasgupta A, Hussain S, Ahmad S. Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1992,60:56-9.
17. Fillit H. Thiobarbituric acid reactive material in uremic blood. *Nephron* 1981;29:40-3.

Lic. *Celia A. Alonso Rodríguez*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Padre Varela y San Lázaro, Centro Habana. Teléfono: 537 776055. Correo electrónico: lab@hha.sld.cu, celialon@infomed.sld.cu