



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

29-01-00

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**Concentración sanguínea de elementos trazas Se, Zn, Cu, Fe y
Hg en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE PATOLOGIA CLINICA**

PRESENTA FACULTAD DE MEDICINA

Dr. Héctor Marrufó Ortega, Sec. de Servs. Escolares

Asesores:

MAR 15 2000

Dr. Martín Horacio Garrido Garduño.

Dr. René Rosiles.

Dra. Rosa María García Escamilla.



IMSS

México D.F.

Febrero 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Concentración sanguínea de elementos trazas Se, Zn, Cu, Fe
y Hg en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática.**

Vo.Bo.

Dr. Rubén Argüero Sánchez

Director

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

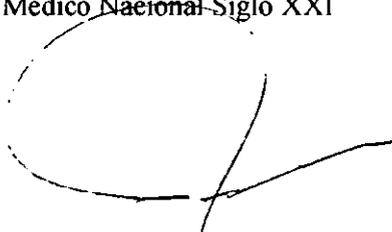


Vo.Bo.

Dr. Juan Carlos Necoechea Alba.

Jefe de la División de Educación Médica e Investigación.

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI



Vo.Bo.

Dr. Alonso Peña González

Subjefe de la División de Educación Médica e Investigación.

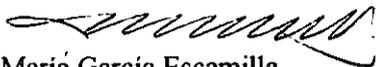
Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Vo.Bo.

Dra. Rosa María García Escamilla.

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Patología Clínica.

Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI



AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberme permitido ser quien soy y por darme la capacidad de seguir disfrutando de la compañía de mi familia y seres queridos.

A mi Papa y Mama:

Creo que sin su ayuda no hubiera podido con esto, gracias por su entrega, apoyo y su paciencia, por todo los valores y enseñanzas que han dejado en mi, por ayudarme a ser cada día mejor y sobre todo por entregarme lo mejor de ustedes que es su amor y su ejemplo. No los defraudare.

A mis hermanos:

Alejandro, Edith, Rosalba e Ivan, les agradezco por permitirme amarlos y por esperar tanto de mi y recibir tan poco, por tenerme paciencia y sobre todo por aceptarme como soy con mis defectos que creo que son mas que mis virtudes. Incluyo a mis cuñados Verónica, Felipe y Jaime (bueno ya casi) que siempre han estado ahí, a nuestro lado compartiendo momentos hermosos e instantes difíciles, por demostrar entrega, lealtad y por hacer suyo lo que es nuestro y permitimos hacer nuestro lo de cada uno de ustedes. Gracias

A mis sobrinos:

Alejandro, Regina y Felipito por darnos a todos un motivo mas para seguir adelante, por cambiar nuestras vidas desde que llegaron, por dejarnos demostrarles y expresar lo que como personas somos. Los amamos.

A mis hermanos del D.F:

Creo que estos años que he vivido con ustedes me ha dejado mucho, he aprendido, he crecido y he madurado. Gracias por ser mas que amigos y ser mis hermanos: Felipon, Padre y Vicente.

A mis compañeros:

Gabriel, Elisa y María de los Angeles por compartir todos estos años y ayudarme a ser mejor profesionista. A Rudy y Toño, gracias por ofrecerme su amistad y por mostrarme lo que es la lealtad. No tengo palabras para expresarles lo importante que es contar con el cariño y el apoyo de personas como ustedes. Gracias Rocío y Reyna, siempre estarán en mi corazón.

A la Dra. Rosa Ma. García Escamilla:

Por todo lo aprendido, por ser tan paciente conmigo y por considerarme su amigo.
Gracias doctora

A mis tutores:

Por su tiempo y su dedicación y en especial al Dr. Rene Rosiles y al personal laboratorio de Toxicología de la FMVZ de la UNAM por su apoyo para la realización de este trabajo.

Pero en especial a ti por enseñarme lo que es amar de manera incondicional y entregarse totalmente a otra persona, a ti por cambiar mi vida, a ti por tu comprensión y cariño, por enseñarme tantas y tantas cosas, por ser quien eres y por ser alguien mas por quien luchar. Te amo Criss.

RESUMEN

Se realizó un estudio transversal analítico teniendo como universo pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI con una muestra total de 10 debido a la poca cantidad de pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada idiopática.,

El 70% del sexo masculino y el 30% del sexo femenino con un promedio de edad de 40.8 años (rango de 16-60 años), se utilizó la clasificación clínica de la New York Heart Association (anexo II) para valorar el estado clínico de los pacientes encontrándose que el 50% de los pacientes se clasificaron en la etapa II, 30% en la I y el 20% en la III (Figura I) Ninguno de los pacientes contaba con antecedentes de exposición laboral a los elementos investigados ni con patología alguna asociada.

Se estableció un grupo control con un número similar al grupo de pacientes (10 en total), formado por personas sanas cuyo promedio de edad se encontraba entre los 29.9 años (rango de 22-40), el 60% eran del sexo masculino y el 40% del sexo femenino.

A ambos grupos, una vez establecidos los criterios de selección, se les realizó la medición de elementos traza. En el grupo I, el promedio en los niveles de selenio (Se) de 38.35 ng/g con un rango que va desde 17 a 80.20, mientras que en el grupo II el promedio fue de 54.27 con un rango que va desde 42.7 a 69.7. Se aplicó la prueba de "t de student" encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($T = 2.42$, $p = 0.030$), lo que concuerda con lo reportado en la literatura internacional

No se encontró relación alguna entre los niveles de selenio y la clase funcional de la NYHA (figura II), esto es que no se asocia el deterioro clínico de los pacientes con una menor cantidad de selenio sanguíneo.

Con respecto al cobre (Cu), el promedio en el grupo I y II fue de 0.97 y 1.245 microg/g respectivamente con un rango para el primero de 0.63-1.50 y de 1.11-1.50 para el segundo., existiendo además una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($T = 2.93$, $p = 0.012$).

Marrufo y cols

2001

Encontramos discrepancia entre lo encontrado por otros autores y los resultados que arroja nuestro estudio con respecto a los niveles de cobre, ya que se han reportado niveles incrementados de este elemento en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática mientras que en nuestro grupo de pacientes presenta valores sanguíneos disminuidos y una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los controles sanos, por lo que es importante implementar otro tipo de estudios para tratar de determinar el porqué de estas alteraciones y si guarda o no relación con la enfermedad.

El promedio en los niveles del Zn para el grupo de enfermos fue de 6.17 microg/g mientras que para el grupo de personas sanas fue de 5.87, los rangos encontrados para estos grupos fue de 4.90-8.11 para el I y de 4.90-7.05 para el II. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($T=0.78$, $p=0.44$)

Para el hierro, el promedio en los niveles encontrado para el grupo I y II fue de 319.62 y 408.00 microg/g respectivamente los rangos fueron de 260-376.4 para el grupo de pacientes y 216.1-408 para los sanos. No se encontró diferencias significativas entre ambos grupos para este elemento ($T=0.93$, $p=0.36$)

En cuanto al mercurio, se encontraron en ambos grupos niveles inferiores a 5 ng/g. Esto debido a la lectura reportada por el equipo como "ruido" la cual es secundaria a la presencia de cantidades mínimas en la muestra lo que se traduce como niveles inferiores a los reportados o ausencia.

Con este trabajo se describe por primera vez los niveles de elementos traza en pacientes cardiopatas, concordando resultados con lo expuesto en la literatura internacional. Se requiere de implementar nuevos estudios para tratar de establecer asociación directa en nuestro medio, entre niveles de minerales trazas y la cardiomiopatía dilatada idiopática o la búsqueda de un marcador de daño celular relacionado entre estas dos variables.

Es necesario establecer los valores de referencia en nuestra población de elementos como el Se, Zn, Cu, Hg y Fe tomando en cuenta las características propias de nuestro medio.

CONTENIDO:

INTRODUCCION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS.

HIPOTESIS.

MATERIAL Y METODOS.

- | | |
|------------|-----------------------------------|
| I | TIPO DE ESTUDIO. |
| II | UNIVERSO DE TRABAJO. |
| III | CRITERIOS DE INCLUSION |
| IV | CRITERIOS DE NO INCLUSION. |
| V | CRITERIOS DE EXCLUSION. |
| VI | METODOLOGÍA. |

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA.

ANEXO I

ANEXO II

ANEXO III

Introducción:

La cardiomiopatía dilatada idiopática es una enfermedad de etiología desconocida que afecta principalmente al miocardio. El diagnóstico se establece por la presencia de dilatación de ventrículo izquierdo y disfunción sistólica en ausencia de enfermedad cardíaca congénita, coronaria, valvular, hipertensiva o pericárdica, pero se han involucrado en su fisiopatología factores familiares (genéticos), inmunes, virales, tóxicos etc. (1,3,4)

En nuestro país no existen datos precisos sobre la incidencia de esta enfermedad, pero de acuerdo a autores americanos se presentan 5 y 8 casos por cada 100,000 habitantes en los Estados Unidos y con una mortalidad aproximada de 10,000 muertes por año, sin embargo, tal vez exista una subestimación debido a la presencia de casos asintomáticos que no son reconocidos (3)

La disfunción y dilatación cardíaca puede ser resultado de múltiples factores tanto adquiridos como hereditarios por lo que es importante distinguirlos de la forma idiopática en donde no se ha encontrado asociación alguna. Dentro de las causas conocidas de cardiomiopatía dilatada se encuentran toxinas (como el etanol, agentes quimioterapéuticos, cobalto, mercurio, monóxido de carbono), anomalías metabólicas como deficiencias nutricionales (tiamina, selenio, carnitina), alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo, acromegalia, feocromocitoma, diabetes mellitus), enfermedades infecciosas por virus (coxsackie B, citomegalovirus, VIH), bacterianas (Difteria), parasitarias (enfermedad de Chagas, toxoplasmosis), enfermedades de la colágena, sarcoidosis, alteraciones neuromusculares etc. Esto es importante debido a sus implicaciones terapéuticas y a su pronóstico, siendo muchas de estas reversibles. (3)

La cardiomiopatía dilatada idiopática tiene una presentación y un curso clínico variable, los pacientes con este problema están entre los 20 y 50 años de edad, la manifestación clínica inicial puede ser falla cardíaca (75-80%), los síntomas predominantes son

Marrufó y cols

2001

secundarios a la falla cardiaca izquierda con disminución de la capacidad para el ejercicio, disnea progresiva (86% de los pacientes), palpitaciones en un 30% edema periférico en un 29% Cardiomegalia asintomática se puede presentar en un 4 a 13% de los casos. Las arritmias ventriculares son comunes pero el síncope y la muerte súbita son raros como manifestaciones iniciales.(2,3)

La progresión desde la disfunción ventricular izquierda asintomática hacia el inicio de los síntomas de falla cardiaca es desconocido (2,3), los pacientes con síntomas generalmente tienen un pobre pronóstico, con una mortalidad reportada de 25-30% al primer año y un 50% a los 5 años. (3). Dentro de las alteraciones morfológicas observadas en pacientes con cardiomiopatía dilatada se encuentra la dilatación de ambos ventrículos, trombo mural, aumento del peso del corazón lo que indica una hipertrofia con aumento en el grosor de la pared libre del ventrículo izquierdo siendo el septum normal la mayoría de las veces. Los hallazgos microscópicos reportados incluyen hipertrofia y degeneración de miocitos, diferentes grados de fibrosis e infiltrados de linfocitos. (1,5)

Las investigaciones sobre la patogénesis de la enfermedad se han enfocado en cuatro mecanismos: factores genéticos y familiares, alteraciones citotóxicas y virales, alteraciones inmunológicas y anomalías metabólicas o energéticas. Dentro de los factores genéticos relacionados se menciona la transmisión de manera autosómica dominante en la mayoría de los casos en donde hay historia familiar (aproximadamente en un 25%) se describe además una asociación entre HLA clase II (DR4 y DQw4) y cardiomiopatía dilatada idiopática. Datos que apoyan el origen viral establecen una relación importante con el virus coxsackie B3 al encontrarse títulos elevados en Ac en pacientes con esta enfermedad, además se ha propuesto la existencia de fenómenos de autoinmunidad. (2,3,4)

Se han encontrado alteraciones inmunológicas tanto a nivel celular como humoral en pacientes con cardiomiopatía dilatada, hay una disminución de la actividad de células NK (natural killer) y linfocitos supresores. La asociación importante con las moléculas HLA clase II encargados de la presentación de antígenos (Ag) establece un defecto en la presentación de moléculas virales a células citotóxicas con una alteración en la producción de anticuerpos (Ac) que cruzan contra Ag como receptores adrenérgicos y Ag mitocondriales.(3)

Existen múltiples estudios que señalan la asociación entre alteraciones metabólicas y el desarrollo de cardiomiopatía dilatada idiopática, por ejemplo se menciona el rol que existe entre micronutrientes minerales (elementos trazas) y el metabolismo miocárdico, dando pie al desarrollo de trabajos de investigación sobre esta relación. Se ha identificado un papel importante en la presentación de la enfermedad y la deficiencia o aumento de determinados micronutrientes. Frustaci et al encontraron un incremento de mercurio, antimonio, cobalto y cromo en biopsias de miocardio de pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática en comparación con grupo control, señalan que existe una alteración en la actividad celular al inducir la formación de radicales libres de oxígeno inhibiendo el transporte a nivel de membranas lo que se traduce en daño mitocondrial y en miocitos por microscopía. (7).

Auzepy et al encontraron niveles de selenio sanguíneo disminuidos en pacientes con infarto del miocardio y en pacientes con cardiomiopatía (8). Smetana y Glogar (9) reportan concentraciones séricas de cadmio y magnesio disminuidos y niveles de calcio incrementados con niveles de cadmio urinario elevados y con calcio y magnesio urinario disminuidos en pacientes con cardiomiopatía dilatada. En una población en Taiwan, Chou y cols. encontraron en muestras de pacientes con cardiomiopatía dilatada disminución en los niveles de selenio por encima de grupos controles sanos con un incremento en los niveles de cobre y hierro. (10)

Existen múltiples estudios en donde se menciona una asociación importante entre la deficiencia de selenio y el desarrollo de cardiomiopatía dilatada, sobre todo después del reporte de casos en regiones en donde el aporte o ingesta de este micronutriente es bajo, por ejemplo la enfermedad de Keshan, entidad reportada en regiones de China (8). Pero Lockitch y Tylor reportaron un caso de cardiomiopatía dilatada asociada a deficiencia de selenio en una paciente de 17 años originaria de Canadá. (11)

Existe evidencia reportada en la literatura de la importancia de los elementos trazas en el organismo, sin duda alguna el selenio parece jugar un papel fundamental al formar parte de selenoproteínas con actividades enzimáticas. Interviene en fenómenos redox por ejemplo la selenoenzima tiroredoxin reductasa que reduce nucleótidos en la síntesis de DNA y ayuda en el control de las reacciones redox a nivel celular, siendo la reducción de peróxido de hidrogeno y fosfolípidos hidroperóxidos en productos como agua o alcoholes vía glutatión peroxidasa dependiente de selenio la enzima mejor estudiada. Esta función permite mantener la integridad de la membrana, al protegerla de la producción de prostaciclina y del daño oxidativo de lípidos, lipoproteínas y DNA. Es catalizador en la producción de hormonas tiroideas a través de la iotironina deiodinasa dependiente de selenio que transforma T4 en T3, es necesario además para funciones del sistema inmune como inmunostimulante permitiendo la expansión clonal y para la movilidad de espermatozoides.(12)

A nivel cardiovascular el selenio parece ser un elemento de protección en contra del desarrollo de enfermedades, hipotéticamente se ha postulado la habilidad de selenoenzimas como la GPx (glutatión peroxidasa) en prevenir la oxidación de lípidos y reducir la agregación plaquetaria. La GPx4 reduce hidroperóxidos de fosfolípidos y ésteres de colesterol asociados con lipoproteínas y disminuye la acumulación de lipoproteínas de baja densidad oxidadas en las paredes de los vasos sanguíneos.

También las GPx son necesarias para el metabolismo de hidroperóxidos generados en la síntesis de eicosanoides por la vía de las ciclooxigenasas y lipooxigenasas, que en casos de deficiencia de selenio estos hidroperóxidos inhiben a la enzima prostaciclina sintetasa que es responsable de la producción de vasodilatadores por el endotelio, estimulando así la producción de tromboxanos los cuales producen vasoconstricción e incrementan la agregación plaquetaria.(12,13). Esto fue observado por Oster y cols. al señalar que la presencia de peróxidos de lípidos en la célula cardiaca alteran el transporte de calcio provocando una acumulación intracelular favoreciendo la activación de fosfolípidos e incrementando la formación de ácido araquidónico favoreciendo la producción de proagregantes plaquetarios. (14)

No solamente el selenio interviene como protector en contra de enfermedades cardiovasculares por lo analizado anteriormente, también posee un papel como agente antioxidante y antiinflamatorio vía GPx al disminuir la presencia peróxido de hidrogeno, superóxido y otros de radicales libres de oxígeno, modulando el estallido respiratorio, además de que reduce los hidroperóxidos intermediarios en la producción prostaglandinas disminuyendo aquellas con actividad inflamatoria y la formación de leucotrienos. (12)

Existen otros elementos trazas con importancia en el metabolismo celular, tal es el caso del hierro que interviene en el transporte de oxígeno y en la cadena respiratoria por el sistema citocromo oxidasa, el zinc que forma parte de enzimas encargadas de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas como la RNA polimerasa y en la deshidrogenasa alcohólica necesaria para degradación de alcohol. El cobre que interviene en la síntesis de hemoglobina y forma parte de enzimas que actúan en reacciones redox como la superóxido dismutasa.(15)

Marrufó y cols
2001

El papel del cobre y zinc en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares no es claro, pero existe evidencia de la asociación entre patología cardíaca y alteraciones en los niveles de estos elementos como en el trabajo reportado por Oster y cols. en un estudio realizado en Alemania, en donde se encontró altas concentraciones de cobre y niveles séricos de zinc bajos en pacientes con cardiomiopatía dilatada comparados con controles sanos (16)

En la bibliografía internacional existen múltiples casos de la asociación de elementos trazas con cardiomiopatía dilatada por ejemplo lo reportado por Jarvis y cols (17) y Seghizzi y cols (18) en donde encontraron niveles elevados de cobalto en pacientes, atribuyendo un efecto de toxicidad directa a la célula cardíaca, pero sobre todo en personas con antecedentes de exposición a este elemento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha establecido una relación importante entre alteraciones en los niveles séricos de elementos trazas y la cardiomiopatía dilatada idiopática. Según lo informado por múltiples autores del extranjero existen alteraciones a nivel celular ante la ausencia de elementos como Selenio (Se), Zinc (Zn), Hierro (Fe) y niveles incrementados de Cobre (Cu) y Mercurio (Hg), principalmente en sistemas de transporte y permeabilidad de membranas secundario al acumulo de radicales tóxicos del oxígeno y sustancias proinflamatorias. En México es poca la información que se tiene sobre el papel de estos micronutrientes y su impacto en nuestra población además de que no existen reportes sobre el estado en que se encuentran y su relación con patología alguna.

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI, hospital de concentración nacional, da atención a pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática por lo consideramos importante conocer en que estado se encuentran o que papel juegan estos elementos trazas en el desarrollo de la enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar los niveles séricos de elementos trazas: Selenio (Se), Cobre (Cu), Zinc (Zn) , Fierro (Fe), y Mercurio (Hg) en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática derechohabientes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Objetivos específicos:

- 1.-Comparar los niveles séricos de elementos trazas de pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática con los niveles de estos elementos en sujetos sanos.
- 2.-Establecer una relación entre los niveles de metales trazas en sangre y la cardiomiopatía dilatada idiopática.

DEFINICION DE VARIABLES.

Variable independiente:

Cardiomiopatía dilatada idiopática.

Variable dependiente:

Elementos trazas : Selenio, Cobre, Mercurio, Zinc y fierro.

Definición operacional de las variables:

Variable Independiente:

Cardiomiopatía dilatada idiopática: Enfermedad miocárdica primaria, de causa aún desconocida, caracterizada por dilatación de ventrículo izquierdo o ambos y por una alteración en la contractilidad miocárdica, con hallazgos ecocardiográficos para el diagnóstico que incluyen dilatación de ventrículo izquierdo, dimensión septal normal o reducida, hipoquinesia global y fracción de eyección menor del 55%, sin antecedentes de cardiopatía isquémica, hipertensiva etc.

Variable Dependiente:

Elementos trazas: Micronutrientes minerales necesarios para el desarrollo de múltiples funciones celulares en las que se destaca la actividad enzimática y metabólica:

Selenio (Se): Elemento perteneciente al grupo de los metales con función antioxidante, que juega un papel crítico como componente de enzimas oxidoreductasas y tranferasas, con funciones identificadas a nivel del metabolismo celular. Niveles sanguíneos normales 120-130 microg/l

Cobre (Cu): Metal micronutriente constituyente de metaloenzimas con actividad oxidoreductasa y de proteínas, que intervienen en el metabolismo de la hemoglobina y en fenómenos redox. Niveles sanguíneos normales en adultos:70-140 microg/dl

Marrufó y cols

2001

Fierro (Fe): Elemento perteneciente al grupo de los metales que interviene en el transporte de oxígeno, en la cadena respiratoria y en mecanismos de oxidación celular. Niveles sanguíneos normales en adultos: 60-150 microg/dl

Zinc (Zn): Elemento que forma parte de enzimas encargadas de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas como la RNA polimerasa y en la deshidrogenasa. Niveles sanguíneos normales 50-150 microg/dl

Mercurio (Hg): Metal traza Valores normales 1-5 microg/dl

Variables de confusión:

Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI)

Fracción de expulsión del ventrículo derecho (FEVD)

Clasificación funcional según la NYHA (CF)

Estado Nutricional.

Escala de medición de las variables:

Variable Independiente:

Nominal, dicotómica.

Variable Dependiente:

Nominales, cuantitativa continua.

HIPOTESIS

Hipótesis general:

H₀: Existe alteración en los niveles séricos de elementos trazas en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática respecto a controles sanos.

H₁: No existe variación en los niveles séricos de elementos trazas en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática respecto a controles sanos.

Hipótesis específicas:

Existe una disminución en los niveles sanguíneos de selenio, zinc, hierro, mercurio y cobre, en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática respecto a controles sanos.

Existe un aumento en los niveles sanguíneos de selenio, zinc, hierro, mercurio y cobre, en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática respecto a controles sanos.

MATERIAL Y METODOS:

I. Tipo de Estudio:

Se realizó un estudio transversal analítico.

II. Universo de trabajo:

Este protocolo se llevó a cabo en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y el análisis de las muestras en el laboratorio de Toxicología de la facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la UNAM participando pacientes con las siguientes características:

III Criterios de inclusión:

- 1.-Pacientes hombres o mujeres.
- 2.- Pacientes entre 15-75 años.
- 3.- Paciente con diagnóstico establecido de cardiomiopatía dilatada idiopática.

Los pacientes que reúnan estos criterios se designaran como grupo I

El grupo control: se designara como grupo II e incluirá a pacientes con las siguientes características:

- 1.-Personas de ambos sexos
- 2.-Disponentes de sangre humana con fines terapéuticos (disponentes), que hayan cumplido los requisitos establecidos por la NOM-003-SSA2-1993 para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
- 3.-Sin antecedentes de exposición laboral a metales.

IV Criterios de No Inclusión:

- 1.-Pacientes con negativa de entrar al estudio.
- 2.- Pacientes con enfermedades genéticas
- 3.-Pacientes con enfermedades hepáticas, pulmonares, hematológicas y oncológicas.
- 4.-Pacientes embarazadas.
- 5.-Pacientes con diabetes mellitus complicada y de larga evolución.

6.-Pacientes con trasplante cardiaco.

7.-Sin antecedentes de exposición laboral a metales.

V Criterios de Exclusión:

1.-Pacientes con expediente clínico incompleto.

2.-Paciente en los que se presenten dificultades técnicas preanalíticas (toma de muestra) y/o analíticas .

VI Metodología:

Los pacientes fueron captados de la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que reunían los criterios de selección. Previo autorización escrita para ambos grupos, el de pacientes con cardiomiopatía dilatada y el grupo de donadores sanos; se les aplico un cuestionario (anexo III) para conocer algunos antecedentes además se les tomo una muestra 5-10 mL de sangre venosa previa asepsia y antisepsia de la región elegida, se usaron tubos libres de metales sin anticoagulante. Una vez rotulado e identificada cada muestra se proceso en el laboratorio de Toxicología de la FMVZ de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Preparación de muestras : Se realizo digestión ácida en sistema cerrado con digestor de microondas transformando todo materia orgánica en CO₂ y agua dejando exclusivamente los elementos trazas (metales) para su análisis. Se hizo la lectura en un espectrofotómetro de absorción atómica acoplado con generador de hidruros para Hg y Se y con flama para Fe, Cu y Zn .

Las lecturas de los elementos traza determinados se referirán a un peso exacto de un volumen determinado de sangre . La concentración de los elementos descritos se informaran para Hg ,Se, Fe, Zn y Cu en ppb y ppm respectivamente con la transformación posterior a microg/dl . Se realizaron mediciones en controles y estándares acorde a lo establecido por el manual de procedimientos del equipo.

Marrufo y cols

2001

RESULTADOS:

Se realizó un estudio transversal analítico teniendo como universo pacientes de la clínica de insuficiencia cardiaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI con una muestra total de 10 debido a la poca cantidad de pacientes con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada idiopática., siendo el 70% del sexo masculino y el 30% del sexo femenino con un promedio de edad de 40.8 años (rango de 16-60 años), se utilizó la clasificación clínica de la New York Heart Association (anexo II) para valorar el estado clínico de los pacientes encontrándose que el 50% de los pacientes se clasificaron en la etapa II, 30% en la I y el 20% en la III (Figura I) Ninguno de los pacientes contaba con antecedentes de exposición laboral a los elementos investigados ni con patología alguna asociada. Se estableció un grupo control con un número similar al grupo de pacientes (10 en total), formado por personas sanas cuyo promedio de edad se encontraba entre los 29.9 años (rango de 22-40), el 60% eran del sexo masculino y el 40% del sexo femenino.

A ambos grupos, una vez establecidos los criterios de selección, se les realizó la medición de elementos traza los cuales se reportan en las tablas I y II. En el grupo I, el promedio en los niveles de selenio (Se) de 38.35 ng/g con un rango que va desde 17 a 80.20, mientras que en el grupo II el promedio fue de 54.27 con un rango que va desde 42.7 a 69.7. El análisis estadístico efectuado a los resultados obtenidos, se muestra en la tabla III. Se aplicó la prueba de "t de student" encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($T=2.42$, $p=0.030$),

TABLA III
ANÁLISIS ESTADÍSTICO
SELENIO

GRUPO	N	X	S	S ²	CV
Enfermos	10	38.35	18.66	346.40	48.67
Sanos	10	54.27	9.06	82.13	16.69

*X = promedio, S = desviación Standard, S² = varianza, CV = coeficiente de variación

Marrufo y cols

2001

No se encontró relación alguna entre los niveles de selenio y la clase funcional de la NYHA (figura II), esto es que no se asocia el deterioro clínico de los pacientes con una menor cantidad de selenio sanguíneo.

Con respecto al cobre (Cu), el promedio en el grupo I y II fue de 0.97 y 1.245 microg/g respectivamente con un rango para el primero de 0.63-1.50 y de 1.11-1.50 para el segundo., existiendo además una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($T= 2.93$, $p=0.012$)

TABLA IV
ANALISIS ESTADISTICO
COBRE

GRUPO	N	X	S	S ²	CV
Enfermos	10	0.974	0.26	0.071	27.35
Sanos	10	1.245	0.11	0.014	9.58

*X= promedio, S = desviación Standard, S² = varianza, CV = coeficiente de variación

El promedio en los niveles del Zn para el grupo de enfermos fue de 6.17 microg/g mientras que para el grupo de personas sanas fue de 5.87, los rangos encontrados para estos grupos fue de 4.90-8.11 para el I y de 4.90-7.05 para el II. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($T=0.78$, $p=0.44$)

TABLA IV
ANALISIS ESTADISTICO
ZINC

GRUPO	N	X	S	S ²	CV
Enfermos	10	6.17	0.97	0.95	15.84
Sanos	10	5.87	0.72	0.51	12.25

*X= promedio, S = desviación Standard, S² = varianza, CV = coeficiente de variación

Marrufo y cols

2001

Para el hierro , el promedio en los niveles encontrado para el grupo I y II fue de 319.62 y 408.00 microg/g respectivamente los rangos fueron de 260-376.4 para el grupo de pacientes y 216.1-408 para los sanos. No se encontró diferencias significativas entre ambos grupos para este elemento ($T=0.93$, $p=0.36$)

TABLA VI
ANALISIS ESTADISTICO
HIERRO

GRUPO	N	X	S	S ²	CV
Enfermos	10	319.62	33.26	1106.25	10.40
Sanos	10	337.72	51.29	2630.90	15.18

*X = promedio, S = desviación Standard, S² = varianza, CV = coeficiente de variación

En cuanto al mercurio, se encontraron en ambos grupos niveles inferiores a 5 ng/g . esto debido a la lectura reportada por el equipo como "ruido" la cual es secundaria a la presencia de cantidades mínimas en la muestra lo que se traduce como niveles inferiores a los reportados o ausencia.

DISCUSION

Se encontraron diferencias significativas en los niveles sanguíneos de selenio entre ambos grupos, lo que concuerda con lo reportado en la literatura internacional. No se observó relación directa entre los niveles bajos de selenio y el estado clínico de los pacientes como lo muestra en la figura II en donde se encontraron los niveles más bajos en pacientes cuya clasificación de la NYHA era clase I, esto es sin ninguna manifestación clínica ante la actividad física, por lo que no podemos considerar, en nuestro trabajo, al estado que guarda el selenio como un factor a analizarse para demostrar progresión de la enfermedad, requiriéndose de la medición de otras sustancias como marcadores de daño celular entre los que se encuentran las enzimas en donde participan estos elementos trazas y otros antioxidantes.

Encontramos discrepancia entre lo encontrado por otros autores y los resultados que arroja nuestro estudio con respecto a los niveles de cobre, ya que se han reportado niveles incrementados de este elemento en pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática mientras que en nuestro grupo de pacientes presenta valores sanguíneos disminuidos y una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los controles sanos, por lo que es importante implementar otro tipo de estudios para tratar de determinar el porqué de estas alteraciones y si guarda o no relación con la enfermedad.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los valores de Zn, Hg y Fe.,

CONCLUSIONES

*Se encontraron niveles disminuidos de selenio en los pacientes con cardiomiopatía dilatada idiopática de la clínica de insuficiencia cardíaca del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI en comparación con sujetos sanos.

*Encontramos niveles bajos de cobre en el grupo de pacientes en comparación el grupo control.

*No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a los niveles de Zn, Hg y Fe.

*Con este trabajo se describe por primera vez los niveles de elementos traza en pacientes cardiopatas, concordando resultados con lo expuesto en la literatura internacional

*Se requiere de implementar nuevos estudios para tratar de establecer asociación directa en nuestro medio, entre niveles de minerales trazas y la cardiomiopatía dilatada idiopática o la búsqueda de un marcador de daño celular relacionado entre estas dos variables.

*Es necesario establecer los valores de referencia en nuestra población de elementos como el Se, Zn, Cu, Hg y Fe tomando en cuenta las características propias de nuestro medio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Schlant RC. The cardiomyopathies and myocarditis. ACC J Rev. 1998;7(3):36-41
2. Mahon NG, Hamid S and McKenna WJ. Prevalence and natural history of dilated cardiomyopathy. In J Card 2000;75(2):158-159.
3. William DG, Fuster. Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994;331(23):1564-1575.
4. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E y cols. Report of the 1995 WHO/ISC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. Circulation 1996;93:841-842.
5. Ferrans V. Pathologic anatomy of the dilated cardiomyopathies. Am J Cardiol 1989;64:9C-11C.
6. McKennan CJ, Sugrue DD, Kwon Hm, Sangiorgi G. Histopathologic changes in asymptomatic relatives of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Card 1999;83(2):281-283.
7. Frustaci A, Magnavita N, Chimenti C, Caldarulo M, Sabbioni E, Pietra R, Cellini C, Possati GF. Marked elevation of myocardial trace elements in idiopathic dilated cardiomyopathy compared with secondary cardiac dysfunction. JACC 1999;33(6):1578-83.
8. Auzepy M, Blondeau Ch, Richard D, Pradeau P, Theronc P and Thuong T. Seruma selenium deficiency in myocardial infarction and congestive cardiomyopathy.
9. Smetana R, Glogar D, Gemeiner M. Heavy metal and trace element concentrations in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Wei Klin Wochen 1985;97(17):697-701.
10. Chou HT, Yang HL, Tsou SS, Pai PY. Status of trace elements in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in central Taiwan. Chinese med J 1998;61(4):193-8.

11. Lockitch G, Taylor GP, Wong LT, Davison AG, Dison PJ, Riddell D, Massing B. Cardiomyopathy associated with nonendemic selenium deficiency in a caucasina adolescent. *Am J Clin Nutr* 1990;53(3):572-7
12. Rayman Mp. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356(9225):233-241.
13. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review. *Rev Food Sci Nutrition* 1997;37(3):211-28.
14. Oster O, Prellwitz W. Selenium and cardiovascular disease. *Biol Trace Elem Res* 1990;24(2):91-103.
15. Malcolm J. Diagnosis and detection of deficiencies of micronutrients: minerals. *BMJ* 1999;55(3):634-42.
16. Oster O. Trace element concentration (Cu, Zn, Fe) in sera from patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Chim Acta* 1993;214(2):109-18.
17. Jarvis JQ, Hammound E, Meier R, Robinson C. Cobalt cardiomyopathy. A report of two from mineral assay laboratories and review of the literature. *J Occup Med* 1992;34(6):620-6.
18. Seghizzi P, D'Adda F, Borleri D, Barbic F, Mosconi G. Cobalt myocardiopathy. A critical review of literature. *Sci Total Environ* 1994;150(1):105-9.

CLASE FUNCIONAL NYHA

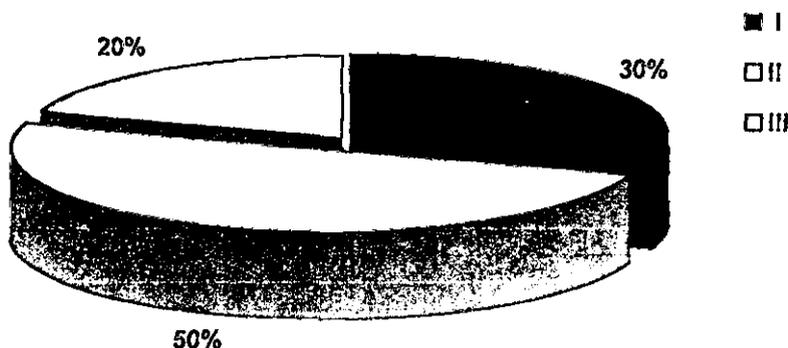


TABLA I

Niveles de elementos trazas en pacientes (I)				
Nº	Se	Cu	Zn	Fe
1	45.7	0.98	6.8	338.5
2	51.7	0.81	5.9	332.7
3	31.3	0.83	8.11	349.5
4	80.2	1.5	7.25	376.4
5	22.6	1.11	4.9	260.0
6	34.5	0.85	5.5	293.0
7	20.0	0.77	5.36	305.0
8	35.8	1.32	6.5	335.7
9	17.0	0.63	5.85	304.1
10	44.7	0.94	5.62	301.3

*Hg no se reporta por no haber lectura en cada análisis por lo que no existe tal elemento en la muestra

**Unidades de medida: Se y Hg en nanog/g, Zn, Fe y Cu en microg/g

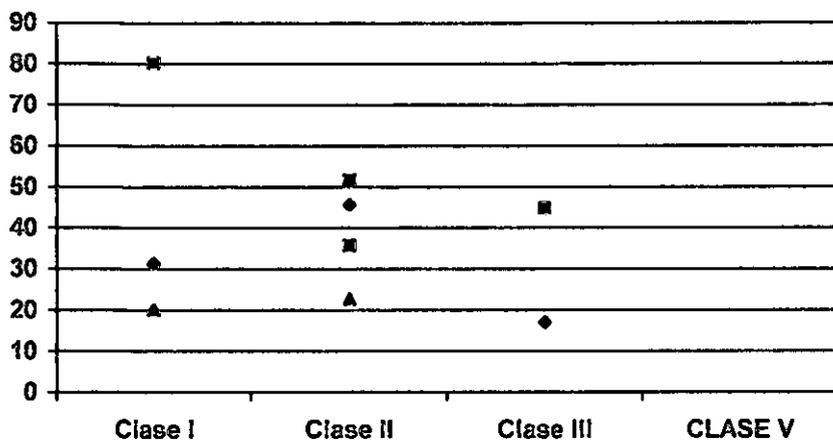
TABLA II

Niveles de elementos trazas en el grupo control (II)				
N°	Se	Cu	Zn	Fe
1	50.6	1.5	6.9	216.1
2	60.9	1.16	7.05	356.1
3	44.0	1.17	5.15	326.6
4	59.8	1.11	5.7	342.1
5	51.3	1.27	6.0	333.1
6	50.2	1.23	6.27	360.1
7	65.0	1.32	5.75	386.9
8	69.7	1.33	5.14	408
9	42.6	1.25	4.9	315.3
10	48.5	1.11	5.92	332.9

*Hg no se reporta por no haber lectura en cada análisis por lo que no existe tal elemento en la muestra

**Unidades de medida: Se y Hg en nanog/g, Zn, Fe y Cu en microg/g

FIGURA II
RELACION ENTRE NIVELES DE SELENIO Y CLASIFICACION NYHA



Marrufo y cols
2001

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO II

Clasificación Funcional de la New York Heart Association	
CLASE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
I	Paciente con enfermedad cardiaca pero sin limitación para realizar actividad física
II	Paciente con enfermedad cardiaca pero con ligera limitación para realizar actividad física.
III	Paciente con enfermedad cardiaca pero con moderada limitación para realizar actividad física. Desarrolla síntomas como fatiga, palpitaciones, disnea o angina con menos de la actividad física normal
IV	Paciente con enfermedad cardiaca con incapacidad para realizar actividad física. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de angina se pueden presentar en estos pacientes aun durante el reposo.

ANEXO III
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS.

Grupo: _____

Fecha: _____ No folio _____

Nombre del paciente (iniciales): _____

No. De afiliación _____

Diagnostico: _____

Antecedentes patológicos de importancia: _____

Antecedentes laborales: _____

Antecedentes de exposición a metales: _____

FEVI: _____

Clasificación Funcional NYHA

Grado funcional: _____

Elementos Trazas: _____

