

MARCADORES DE INFLAMACIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN NIÑOS CON INFECCIÓN BACTERIANA.

M^a Fátima Garcés (1), Adriana Rivas (2), Carolina Paiva (2), Sonia Sifontes (3),
Hilda Stekman (1), Josefa Villasmil (4), Andrés Gerardi(1).

Recibido: 23-7-10
Aceptado: 19-11-10

RESUMEN

La aterosclerosis comienza en etapas tempranas de la vida y la disfunción endotelial se reconoce como el acontecimiento inicial dominante en su desarrollo.

Objetivo: Estudiar marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección bacteriana.

Métodos: se estudiaron 36 niños (6 meses-10 años 11 meses) hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana. Se tomó sangre venosa en tres fases: I (fase aguda infección, ingreso), II (convalecencia, 1 semana post-admisión), III (recuperación, 1 mes post-admisión).

Grupo control: 32 niños sanos de la consulta. En todos los pacientes y controles se determinó: colesterol total y fracciones, triglicéridos, proteínas totales y fraccionadas, PCR ultrasensible (PCRus), sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, óxido nítrico.

Resultados: En los niños con infección se encontró: 1) niveles de colesterol total elevados: aumento en las fracciones de LDL-C y LP(a)-C en la fase I con el pico en fase II y disminución con la recuperación del niño, 2) aumento del perfil inflamatorio mediado por IL-6, con el subsecuente aumento de la PCRus y alfa 2 globulinas, las cuales disminuyen en la fase de recuperación. Los marcadores de disfunción endotelial sVCAM-1 e sICAM-1 aumentan en la fase I y disminuyen con la recuperación. Los marcadores de inflamación (IL-6, PCRus) mantienen correlación positiva con los marcadores de disfunción endotelial (sVCAM-1 e sICAM-1). Los niveles de óxido nítrico estuvieron disminuidos en las tres fases.

Conclusión: La infección aguda bacteriana en la niñez se asocia al aumento de los marcadores inflamatorios, lo cual apoya el papel potencial de éstos en la patogénesis de la aterosclerosis temprana.

Palabras clave: Niños, infección bacteriana, inflamación, disfunción endotelial

SUMMARY

Markers of inflammation and endothelial dysfunction in children with bacterial infections.

Atherosclerosis begins early in life and endothelial dysfunction is recognized as the key initiating event in the development of atherosclerosis.

Objective: to study biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in children with bacterial infection.

Methods: the study included 36 children (6 months-10 years 11 months) hospitalized with the diagnosis of bacterial infection. Venous blood was extracted in three phases: I (acute phase of infection, entry), II (convalescence, 1 week post-admission), III (recovery, 1 month post-admission). 32 children who attended the healthy children outpatient clinic were the control group. The following parameters were assessed in all patients and controls: cholesterol and its fractions, triglycerides, total and fractionated proteins, high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), sICAM-1, sVCAM-1, IL-6, nitric oxide.

Results: children with infection had high total cholesterol levels with increased LDL-C and Lp (a)-C fractions in phase I, rising to a peak in phase II and decreasing as the child recovers. Infected children also had an increased inflammatory profile mediated by IL-6, with the subsequent increase in hsCRP and alpha 2 globulin, which decrease as the child recovers. Endothelial dysfunction markers sVCAM-1 and sICAM-1 increase at admission and decrease as the child recovers. Inflammation markers (IL-6, hsCRP) correlate positively with markers of endothelial dysfunction (sVCAM-1 and sICAM-1). Nitric oxide levels are decreased in all three phases.

Conclusion: Acute infection in childhood is associated with damage to the endothelium. These results support the potential role of inflammatory stimuli in the pathogenesis of early atherosclerosis.

Key words: children, bacterial infection, inflammation, endothelial dysfunction.

INTRODUCCIÓN

En el hombre se puede desarrollar el proceso aterosclerótico desde edades muy tempranas de la vida, ocasionando

alteraciones que pudiesen ser irreversibles y llegar a la muerte (1). Según diversos estudios, se ha determinado que los procesos infecciosos (bacterianos o virales) y los hábitos de las personas como la dieta, el sedentarismo, el cigarrillo, el alcoholismo, entre otras, favorecen el proceso de formación de la placa de ateroma. Este proceso comienza a desarrollarse por estímulos constantes (aumento de la lipoproteína de baja densidad (LDL), disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL), aumento de los triglicéridos, infecciones a repetición, entre otras); en los niños, las infecciones son muy comunes por su sistema inmune menos desarrollado, y éstas pueden llegar a ser mucho más severas que en un adulto, dado que ocasionan un aumento de proteínas reactantes de fase aguda e inducen la secreción de mediadores pro-inflamatorios, los cuales crean un ambiente molecular favorable

- 1.- Profesora de Bioquímica, Laboratorio de Investigaciones Básicas y Aplicadas, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas. (mariafatimagarcés@hotmail.com)
- 2.- Licenciada en Bioanálisis. Hospital "Dr. Domingo Luciani"
- 3.- Médico Adjunto del Servicio de Medicina II. Hospital de Niños "J.M de los Ríos".
- 4.- Profesor de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas.

**Premio Guido Tatá en el
LVI Congreso Venezolano de Pediatría**

Correspondencia:
M^a Fátima Garcés mariafatimagarcés@hotmail.com
Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina,
Universidad Central de Venezuela, Caracas

para la formación de la placa y la aparición de los primeros indicios del ateroma (1-7).

Diversos estudios epidemiológicos han sugerido una estrecha relación entre aterosclerosis, infección e inflamación. Pacientes con infecciones por: *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*, infecciones dentales, bronquitis crónica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y psoriasis han sido asociadas con incremento en el riesgo a sufrir aterosclerosis (8-16). Otros estudios han sugerido que algunos agentes infecciosos específicos juegan un papel directo en la formación de lesiones ateroscleróticas en la pared del vaso (17). Ambos, infección e inflamación están acompañados por una respuesta sistémica del hospedero conocida como Respuesta de Fase Aguda (RFA). Los cambios asociados con la RFA podrían ser un mecanismo que aumenta la susceptibilidad a la aterogénesis. La RFA característicamente induce cambios en la concentración de proteínas plasmáticas específicas, las cuales pueden proteger al huésped de un fuerte daño a nivel tisular y facilitar el proceso de reparación (18). Los niveles de proteínas de fase aguda positiva (proteína C reactiva y amiloide A) aumentan durante la RFA, mientras que los niveles de proteínas de fase aguda negativa (albúmina y transferrina) disminuyen (18).

Las proteínas de fase aguda modulan la respuesta inflamatoria, neutralizando agentes extraños, disminuyendo la extensión del daño tisular y participando en la regeneración tisular. Sin embargo, si estos cambios metabólicos se mantienen por períodos prolongados, traen consecuencias perjudiciales para el individuo (18). Existen evidencias de que ocurren una variedad de cambios en el metabolismo lipídico durante la infección y la inflamación (19-21). Asimismo, es ampliamente reconocido que las citoquinas, tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e interleuquina 6 (IL-6) que median la respuesta inmune del huésped durante los procesos inflamatorios e infecciosos, modulan cambios en el metabolismo lipídico y en la expresión de moléculas de adhesión vascular soluble 1 (sVCAM-1) y moléculas de adhesión intercelular soluble 1 (ICAM-1), las cuales promueven el desarrollo de la aterosclerosis (22). Dentro de estos cambios se observan hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, cambios en la composición de lípidos y apolipoproteínas asociadas a las lipoproteínas, modificaciones en las características físicas de las lipoproteínas (tamaño, densidad y movilidad electroforética) y disminución en la expresión y la actividad de enzimas que participan en el metabolismo lipídico. Todos estos cambios son producto del efecto de las citoquinas sobre el metabolismo de los lípidos en el hígado y tejidos periféricos (23-27).

Las infecciones agudas y las re-infecciones, pueden contribuir con la aterogénesis, al aumentar la respuesta inflamatoria de la pared arterial e incrementar la RFA y las alteraciones de las lipoproteínas. En el plasma sanguíneo, la fosfolipasa A2 (sPLA2) puede modificar las lipoproteínas en circulación e inducir la formación de partículas de LDL pequeñas

y densas, las cuales están asociadas con un incremento a desarrollar aterosclerosis (28). En los países tropicales en desarrollo como el nuestro, la frecuencia de infecciones en niños es muy alta. Esto sugiere que, a lo largo de su crecimiento, nuestros niños pudiesen estar expuestos a numerosos ciclos de alteraciones del metabolismo de los lípidos, lo cual pudiera aumentar la frecuencia de las lesiones ateroscleróticas, favoreciendo la aparición de factores de riesgo que contribuyen a una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (5,6).

La significancia clínica de la aterosclerosis y la relación de este proceso con enfermedades cardiovasculares, así como la morbi-mortalidad producida como consecuencia de este proceso, obliga a la población perteneciente al área de la salud a revisar y entender la enfermedad cardiovascular, con el fin de considerar nuevas estrategias en el campo de diagnóstico temprano, con el objetivo de detener el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas iniciales, así como el desarrollo de nuevos mecanismos de prevención y tratamiento.

En el presente estudio se evaluaron los parámetros lipídicos favorecedores de la aterosclerosis (colesterol, triglicéridos, VLDL-C, LDL-C, HDL-C) en niños con diversas infecciones. Además, se evaluó el perfil inflamatorio (PCR ultrasensible, IL-6), de activación endotelial (sVCAM-1, sICAM-1, Oxido Nítrico). De esta manera, podremos dilucidar cuáles podrían ser los posibles factores que son liberados por el tejido vascular y células inflamatorias que podrían relacionarse con la aterosclerosis en niños.

MÉTODOS

El presente trabajo corresponde a un estudio clínico descriptivo y prospectivo de un grupo de niños hospitalizados con diagnóstico de infección bacteriana.

Normas bioéticas: El protocolo del estudio se realizó bajo las normas de ética de la Organización Mundial de la Salud (OMS), contó con la aprobación del comité de bioética de la institución y el consentimiento informado de los padres y/o representantes de los niños (29).

Pacientes: Se estudiaron 36 niños con edades comprendidas entre 6 meses y 10 años 11 meses de edad, ingresados en el Hospital "Dr. Domingo Luciani" entre noviembre 2009-Abril 2010, con diagnóstico de infección bacteriana. Durante la hospitalización se les ofreció alimentación hospitalaria balanceada.

Criterios de exclusión: Niños desnutridos, con infecciones agudas o crónicas durante los seis meses previos a la hospitalización, y evidencia de inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Evaluación y diagnóstico nutricional antropométrico: Todos los niños fueron pesados y tallados siguiendo las técnicas de antropometría del Programa Internacional de Biología (30). Para la evaluación antropométrica del déficit nutricional se consideraron los siguientes índices: peso/edad, peso/ talla y talla/ edad. La intensidad de dicho déficit

se determinó con el indicador peso/edad para menores de 2 años y el indicador peso/talla en los mayores de 2 años. La ubicación de estas variables se realizó en los gráficos correspondientes a las tablas de la OMS, adaptadas para Venezuela por el Instituto Nacional de Nutrición (INN) (31).

Evaluación socioeconómica: Se estimó la condición socio económica de las familias de procedencia de los niños empleando el método Graffar-Méndez (32).

Recolección y procesamiento de muestras sanguíneas: Las muestras sanguíneas para las diversas pruebas se tomaron en tres fases: 1) fase aguda de la infección, admisión en el hospital (fase I), 2) fase de convalecencia, 7 días post-admisión (fase II), 3) fase de recuperación, 30 días post- admisión (fase III). Además se incluyeron 32 niños que asistieron a la consulta del niño sano del mismo centro hospitalario (grupo control). Se obtuvo cada muestra sanguínea con un ayuno de 8 a 10 horas, por punción venosa periférica, en un tubo con EDTA, se dejó reposar 20 min, a 25 °C, luego se centrifugó a 3.500 rpm por 20 min, para obtener plasma, que fue almacenado a -70°C hasta el momento de su procesamiento.

Determinaciones de laboratorio: hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas (SYSMEX XE-2100 de ROCHE Diagnostics), colesterol total, triglicéridos y proteínas totales (MODULAR Analytics de ROCHE Diagnostics), Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRus) (DRG International, Marburg, Alemania), Albúmina, -2 globulina y fracciones del colesterol por electroforesis (Helena Laboratories, Texas, USA). sICAM-1, sVCAM-1, Interleukina-6 (IBL, Hamburg, Germany), óxido nítrico (Oxford Biomedical Research, USA)

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como media ± una desviación estándar (X ± DS), se empleó el programa Excel 5.0 (Copyright Microsoft Office, Washington, USA) para estadística descriptiva. Las comparaciones entre variables se hicieron empleando la prueba “t” de Student; se considera la diferencia como estadísticamente significativa cuando p<0,05.

RESULTADOS

De los treinta y seis (36) niños estudiados, 22 (61,1%) fueron del sexo masculino y 14 (38,8%) del sexo femenino. Las edades del grupo estudiado van desde los 6 meses hasta los 10 años 11 meses. Dieciséis (16) fueron lactantes menores de 1 año (44,4%), seis (6) lactantes entre 1 y 2 años (16,7%), once (11) preescolares (30,6%) y tres (3) escolares (8,3%). Según el diagnóstico clínico se obtuvieron los siguientes resultados: 28 niños con diagnóstico de neumonía (77,8%), 4 niños con sepsis (11,1%) y 4 niños con meningitis bacteriana (11,1%). La clasificación por estratos socioeconómicos según Graffar-Méndez muestra 34 niños

(94,44%) provenientes de familias del estrato IV y 2 (5,66%) del estrato V.

El Cuadro 1 presenta los valores para los marcadores de la reacción de fase aguda al ingreso (fase I), convalecencia (fase II) y recuperación (fase III). Podemos observar que la PCRus y la fracción 2 globulinas se encuentran aumentadas de manera significativa en las tres fases con respecto al grupo control. La cuenta de glóbulos blancos se encontró elevada significativamente en la fase I y II con respecto al grupo control. En contraste, se observó que la fracción de albúmina se encontraba disminuida en todas las fases estudiadas al comparar con el control.

Cuadro 1

Marcadores de fase aguda en niños con infección bacteriana

*p=<0,05 con respecto al grupo control

Parámetros	Fase I	Fase II	Fase III	Control
PCRus (mg/dL)	8,40±7,33*	3,19 ± 3,79*	0,23± 0,32*	0,07 ± 0,11
a2 globulinas (g/L)	0,94 ± 0,28*	0,88± 0,28*	0,79± 0,22*	0,67± 0,18
Glóbulos blancos (103/uL)	14,70 ± 3,74*	10,85±3,53 *	7,39 ± 1,07	5,50 ± 1,07
Albúmina (g/L)	3,46 ± 0,58	3,66 ± 0,49	3,83 ± 0,45	4,06± 0,44

En el Cuadro 2 se muestran los marcadores de inflamación y disfunción endotelial. Se observa que los valores de IL-6 se encontraron significativamente elevados en la fase I y II de la infección. Por otra parte, los resultados obtenidos para sVCAM-1 e sICAM-1 muestran que estos marcadores se encuentran elevados en las tres fases con diferencias significativas con respecto al grupo control. En relación a los valores de Óxido Nítrico (NO) se observó que en las tres fases se encontraban disminuidos significativamente, en comparación al grupo control.

Cuadro 2

Marcadores de inflamación y disfunción endotelial en niños con infección

Parámetros	Fase I	Fase II	Fase III	Control
IL-6 (pg/ml)	141 ± 43,18***	141 ± 44,78***	7,0 ± 1,12	8 ± 1,20
sVCAM-1 (ng/ml)	2452 ± 507***	1972 ± 268***	1208 ± 146**	675 ± 100
sICAM-1 (ng/ml)	403 ± 112***	402 ± 151***	387 ± 114**	275 ± 95
óxido nítrico (µM)	32,83 ± 18,66*	29 ± 14,1**	25,48 ± 10,16***	40,84 ± 14,85

El Cuadro 3 muestra los parámetros lipídicos en niños con infección. Los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL-C, LP(a) se encontraron elevados significativamente en las tres fases en estudio al compararlos con el grupo control.

Cuadro 3

Parámetros lipídicos en niños con infección. Determinación

Determinación mg/dL	Fase I	Fase II	Fase III	Control
Colesterol total	144 ± 37*	154 ± 33*	136 ± 24*	100 ± 25
Triglicéridos	120 ± 80*	122 ± 49*	89 ± 34*	80 ± 36
VLDL-C	17 ± 12	14 ± 8	16 ± 9	12 ± 6
LDL-C	90 ± 29 *	88 ± 20 *	85 ± 20 *	74 ± 23
LP(a)	4 ± 4 *	6 ± 4 *	3 ± 3 *	1 ± 1
HDL-C	33 ± 16	32 ± 18	33 ± 14	32 ± 9

*p<0,05 con respecto al grupo control.

El Cuadro 4 muestra la correlación entre los marcadores de inflamación y los de disfunción endotelial. Se obtuvo una correlación de Spearman positiva entre la IL-6 con: PCRus (r= 0,667; p< 0,0001), sICAM-1 (r= 0,267; p< 0,05) y sVCAM-1 (r= 0,518; p< 0,001). Igualmente se encontró una correlación positiva de PCRus con sVCAM-1 (r= 0,291; p< 0,05).

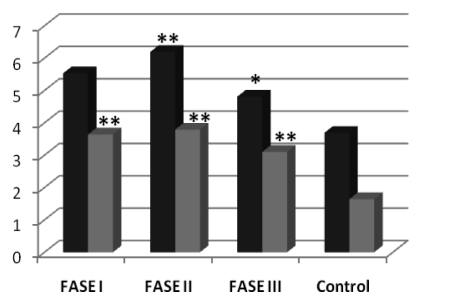
Cuadro 4

Correlación entre los marcadores de inflamación y los de disfunción endotelial (correlación de Spearman)

	IL-6		PCRus	
	r	p	r	p
IL-6	-	-	0,667	0,0001
PCRus	0,667	0,0001	-	-
sICAM-1	0,267	0,05	0,122	0,305
sVCAM-1	0,518	0,001	0,291	0,05

La figura 1 muestra las relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con infección. Con respecto a la relación colesterol/HDL se encontró elevada en la fase II y III al compararla con el grupo control, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, la relación LDL/HDL se encontró con valores elevados extremadamente significativos en todas las fases estudiadas con respecto al control.

Relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con Infección Bacteriana



* P < 0,05 con respecto al grupo control.

** P < 0,001 con respecto al grupo control.

■ Col/HDL
■ LDL/HDL

Figura 1

Relaciones Col/HDL y LDL/HDL en niños con infección

DISCUSIÓN

La aterosclerosis es la principal causa de la enfermedad cardíaca coronaria y se inicia a edad muy temprana de la niñez (33). El tiempo en el que se inicia el desarrollo de la aterosclerosis no está claro. Sin embargo, ha surgido la hipótesis de que existe una amplia variedad de estímulos agudos perjudiciales que promueven el desarrollo de la lesión vascular aguda, que se resuelve sólo parcialmente después de que cesan estos estímulos. La exposición subsecuente a nuevos estímulos causaría un daño vascular adicional. El efecto sumado

de varios daños vasculares agudos y de recuperaciones incompletas, podría llevar en última instancia al desarrollo de la placa aterosclerótica (34).

El posible papel que juegan las infecciones en el desarrollo de la aterosclerosis todavía está en discusión. Varias investigaciones sugieren que las infecciones pudieran ofrecer un amplio panorama para el desarrollo de la aterosclerosis (35-39). Los seres humanos experimentan, a edad temprana en la niñez, infecciones agudas a repetición. Las infecciones crónicas que experimenta un mismo individuo causan recaídas, que son acompañadas por reacciones inflamatorias agudas (40). Estos procesos parecen ser los factores claves en la patogénesis de la aterosclerosis. Numerosos estudios han evidenciado que los organismos capaces de generar infecciones a repetición como lo son: *Chlamydia pneumoniae*, *cytomegalovirus*, *Helicobacter pylori*, virus de herpes, hepatitis, han sido los más relacionados con el desarrollo de la placa aterosclerótica (41-43).

Los hallazgos encontrados en este estudio evidencian, que en los niños con infección ocurre un aumento de los reactantes de fase aguda, entre los que consideramos la PCRus y la fracción 2 globulina. La PCRus es una proteína de fase aguda que suele aumentar, tanto en procesos inflamatorios como infecciosos. Estas proteínas disminuyen a medida que el niño supera dicho proceso, y pueden ser empleadas como un marcador de recuperación. Los resultados encontrados son comparables a los descritos en estudios previos (44-46).

Al estudiar la IL-6 como marcador de inflamación, se observó que los valores obtenidos están elevados significativamente en la fase I y II en los niños con infección con respecto al grupo control. Estos valores descienden a medida que ocurre la recuperación del paciente (fase III) y se correlacionan con el aumento de la PCRus.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son comparables a los descritos en estudios previos, donde se ha demostrado el incremento de estos marcadores en diversos procesos infecciosos e inflamatorios. Uno de los mecanismos de la respuesta inmune innata del individuo, involucrados en la defensa contra las infecciones, es la elevación de las proteínas de fase aguda (18,44,46,47). La PCR tiene actividad proinflamatoria: al activar el complemento aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales (ICAM-

1, VCAM-1, E-selectina), inhibe la expresión endotelial de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOs), estimula la liberación de la IL-8, aumenta la expresión y actividad del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno y aumenta la liberación de IL-1, IL-6, IL-18 y TNF- α (44,45,48,49).

Debido a su importante papel en los estadios iniciales de la aterosclerosis, se ha investigado el valor de las moléculas de adhesión celular (sICAM-1 y sVCAM-1) como predictivas del riesgo cardiovascular en individuos aparentemente saludables. Después de la activación con citoquinas, las moléculas de adhesión celular pueden ser liberadas de las células endoteliales y leucocitos en forma soluble, generando un aumento en los niveles circulantes de estas moléculas. De esta manera, la determinación sérica de ellas puede ser utilizada como marcador de la activación endotelial y de inflamación vascular (50,51). Los resultados del presente estudio demuestran un significativo incremento de estas moléculas al momento del ingreso del niño (fase I), las cuales permanecen elevadas en el transcurso de la fase II (7 días post-admisión), observándose una progresiva disminución con la recuperación de la infección. Sin embargo, en la fase III todavía se encuentran elevadas, reflejando que el endotelio no se ha repuesto del daño producido por el proceso infeccioso e inflamatorio.

El endotelio vascular activado expresa moléculas que inician la migración local de leucocitos (50,51). La molécula ICAM-1 en su forma soluble puede ser liberada específica e inespecíficamente por el endotelio dañado o inflamado, como consecuencia de una proteólisis inespecífica (43). Esta observación podría explicar la elevada concentración de ICAM-1 que se encontró en los niños del presente estudio. Por otro lado, la elevación encontrada de la molécula de adhesión celular (sVCAM-1), constituye un reflejo de la activación endotelial. Esto sugiere que podría ser empleada como molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular, clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (51,52). Al analizar la correlación entre los marcadores de inflamación y disfunción endotelial se encontró una correlación positiva entre IL-6 y sVCAM-1 e sICAM-1, lo cual refuerza la teoría de que el proceso aterosclerótico cursa con varios marcadores de inflamación que están estrechamente relacionados (48,53).

Otro componente importante de la función del endotelio es el óxido nítrico. Este radical libre es un vasodilatador liberado por el endotelio para regular el tono vascular, que puede inhibir pasos claves en el proceso de aterogénesis tales como: adhesión de monocitos, agregación de plaquetas, y proliferación de células musculares lisas (54,55). Por otro lado, el NO es un potente antioxidante, que en presencia de anión superóxido (O₂⁻) es rápidamente inactivado en forma de peroxi nitrilo (ONOO⁻), el cual se convierte en un potente oxidante. Por lo tanto, el NO es también un agente pro oxidante que incrementa la oxidación de las LDL. En este estudio se observó que los niños con infección tienen

una disminución del NO en las tres fases, al compararlo con el grupo control y que, a medida que el niño se recupera, descienden los niveles de este radical (Cuadro 2). Bajo la influencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular, la célula endotelial empieza a activarse y “dañarse”, adoptando el fenotipo disfuncional, principalmente caracterizado por una reducida biodisponibilidad de óxido nítrico. Esto promueve el reclutamiento y la acumulación de células inflamatorias y LDL modificadas en la pared del vaso (1,4). Se ha descrito que en pacientes con sepsis, los niveles de óxido nítrico disminuyen como un factor protector para el endotelio, debido a que existe un aumento de los radicales libres, que podrían transformar el NO en radical ONOO⁻ que es muy tóxico para el endotelio. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual el NO ejerce su efecto protector previamente reportado por otros autores, no está totalmente dilucidado (56,57,58,59).

Los hallazgos en el presente estudio revelan que el perfil inflamatorio y de disfunción endotelial está acompañado de alteraciones en el metabolismo lipídico en los niños con infección. Los niveles de colesterol total y triglicéridos se encontraron aumentados significativamente en los tres periodos con respecto al grupo control, como lo reportan otros autores (23-27, 38, 47).

Con respecto a los valores de colesterol asociados a cada una de las fracciones de lipoproteínas se pudo observar que el aumento en el nivel de colesterol total se distribuye entre las fracciones de LDL-C y LP(a)-C, precisamente las fracciones de lipoproteínas aterogénicas (Cuadro 3).

Por otro lado, las partículas de HDL-C no muestran cambios en los tres periodos; sin embargo, al analizar los índices aterogénicos Col/HDL-C, y LDL-C/HDL-C se observa que están aumentados en las tres fases. Cuando la relación Col/HDL, conocida como índice de Castelli, se encuentra entre 3,4 y 4,5 indica que la concentración de HDL-C es suficiente para cumplir eficientemente el transporte reverso del colesterol, mientras que cuando esta relación está por encima de los valores mencionados, indica que ese colesterol no puede ser removido completamente y podría depositarse en la pared de los vasos sanguíneos en forma de LDL-C y VLDL-C remanente. Por otra parte, otro índice aterogénico muy empleado es la relación LDL-C/HDL-C; esta relación tiene un valor predictivo mayor que el anterior, debido a que emplea el LDL-C; es decir la lipoproteína más aterogénica. Cuando este índice se encuentra entre 2,5 y 3,0 indica que el equilibrio está desplazado hacia la lipoproteína antiaterogénica, por lo tanto ofrece un menor riesgo a desarrollar aterosclerosis. Este índice se emplea cuando los niveles de triglicéridos son menores de 300 mg/dL, ya que de lo contrario se subestimaría el VLDL-C, esto fue demostrado en Helsinki Heart Study (60).

En los pacientes estudiados, la relación Col/HDL y LDL/HDL se encuentra por encima del rango de riesgo (5 y 3,5 respectivamente) en las tres fases con respecto al grupo

control; por lo tanto, en el caso de los niños con infección, existe un desbalance entre el colesterol transportado por las lipoproteínas aterogénicas y las lipoproteínas antiaterogénicas o protectoras. Esto se debe a que existe un incremento en el componente aterogénico contenido en el numerador, y una disminución del componente antiaterogénico contenido en el denominador, o ambos (60). Por lo tanto, el exceso de colesterol que no puede ser removido eficientemente por las HDL se estaría depositado en la íntima de la pared arterial, contribuyendo así a la formación del ateroma. Estos resultados se corresponden con lo reportado por otros autores en niños con infección (36-39,46,47,48). Por otro lado, otros investigadores han encontrado que la HDL en la infección es rica en triglicéridos, pobre en colesterol y se encuentra oxidada, lo que indica que es una HDL enferma que no puede cumplir eficientemente con su papel que es el transporte reverso del colesterol (20,25,38,39).

La disfunción endotelial que ocurre en los niños con infección y que se mantiene durante un mes después de la infección, habla a favor de que en estos niños se esté formando la estría grasa. Al ocurrir un daño al endotelio debido al proceso inflamatorio que acompaña la infección, las LDL-C que se encontraron aumentadas en los niños con infección, podrían depositarse en la íntima de la arteria, uniéndose así a los proteoglicanos de la matriz extracelular. De esta manera, estas LDL podrían convertirse en sustrato de reacciones por radicales libres formando así LDL oxidadas, provocando su agregación y posterior fagocitosis por los macrófagos residentes, con la consecuente formación de células espumosas. Los resultados del presente estudio apoyan el papel potencial de estímulos inflamatorios en la patogénesis de la aterosclerosis temprana. Sin embargo, esta necesidad de la especulación debe ser probada en modelos apropiados *in vitro*, e idealmente *in vivo*.

AGRADECIMIENTOS

El proyecto fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad Central de Venezuela N° PG 09-00-7065-2007 y la Coordinación de Investigación, Facultad de Medicina, UCV. Agradecemos al Laboratorio de Producción y Control de Calidad, Corpodiagnostica C.A., a Grupo Evo-Lab C.A. y al Hospital "Dr. Domingo Luciani" en particular a la Dra. Ileana Rojas, Adjunto de Pediatría.

REFERENCIAS

- 1.- Charakida M, Deanfield JE, Halcox JP. Childhood origins of arterial disease. *Curr Opin Pediatr* 2007;19(5):538-545.
- 2.- Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006;118(4):1683-1691.
- 3.- Crimmins EM, Finch CE. Infection, inflammation, height, and longevity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(2):498-503.
- 4.- Napoli C, Pignalosa O, Gallo L, Graziano G, Carotenuto F, Fiorito C et al. Childhood infection and endothelial dysfunction: a potential synergistic link in atherosclerosis. *Recent Prog Med* 2005;96(10):474-477.
- 5.- Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106(2):184-190.
- 6.- Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation* 2009;119(7):1005-1012.
- 7.- Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. *Circulation* 2009;119(24):3133-3141.
- 8.- Didion SP. *Chlamydia pneumoniae* and endothelial activation: the smoke that precedes the fire of atherosclerosis? *Circ Res* 2008;102(8):861-863.
- 9.- Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278.
- 10.- Melnick JL, Adam E, Debaeky ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1993;14:30-38.
- 11.- Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-439.
- 12.- De Stefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-691.
- 13.- Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. *Lancet* 1996;348:567-572.
- 14.- Monson RR, Hall AP. Mortality among arthritics. *J Chronic Dis* 1976;29:459-467.
- 15.- George J, Harats D, Gilburd B, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Atherosclerosis related markers in systemic lupus erythematosus patients: the role of humoral immunity in enhanced atherogenesis. *Lupus*. 1999;8:220-226.
- 16.- McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99:469-475.
- 17.- Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;96:2144-2148.
- 18.- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-454.
- 19.- Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, Tobias P, Feingold KR. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res* 1999;40:245-252.
- 20.- Cabana V, Rardon C, Wei B, Lukens J, Getz G. SAA-only HDL formed during the acute phase response in apo A +/+ and apo A -/- mice. *J Lipid Res* 1999;40:1090-1103.
- 21.- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:207-215.
- 22.- Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin on lipid metabolism. *Biochem Soc Trans* 1995;23:1013-1018.
- 23.- Khovidhunkit W, Memon R, Feingold K, Grunfeld C. Infection and Inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181:S462-472.
- 24.- Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986;32:142-145.

- 25.- Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkilä E, Taskinen M. Changes in Serum Lipoprotein Pattern by Acute Infections. *Metabolism* 1988;37:859-865.
- 26.- Feingold K, Funk J, Moser A, Shigenaga J, Rapp J, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995;63:2041-2046.
- 27.- Cabana V, Siegel J, Sabesin S. Effects on the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39-49.
- 28.- Rosengren B, Peilot H, Umaerus M, Jonsson-Rylander AC, Mattsson-Hulten L, Hallberg C et al. Secretory phospholipase A2 group V: lesion distribution, activation by arterial proteoglycans, and induction in aorta by a Western diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1579-1585.
- 29.- Organización Mundial de la Salud. Bases técnicas para las recomendaciones de la OPS/OMS sobre el tratamiento de la neumonía en el nivel primario de salud. OMS Ginebra 1996.
- 30.- Cusminsky M, Lejarraga H, Mercer R, Martell M., Fescina R. Evaluación del Crecimiento del Niño. Manual de Crecimiento y Desarrollo del niño Organización Panamericana de Salud. OMS Washington DC 1993:23-52.
- 31.- Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y el adolescente. Evaluación del Crecimiento. *Arch Ven Puer Ped* 2004; 67(1).
- 32.- Méndez H, de Méndez M. Estratificación Social y Biología Humana. Método Graffar modificado para Venezuela. *Arch Ven Puer Ped* 1986;49(3 y 4): 93-104.
- 33.- Stary HC. Macrophages, macrophages foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*. 1987;64:91-108.
- 34.- Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976;295:369-377.
- 35.- Leinonen M, Saikku P. Infections and atherosclerosis. *Scand Cardiovasc J* 2000;34:12-20.
- 36.- Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998;148:937-948.
- 37.- O'Connor S, Taylor C, Campbell L, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerg Infect Dis* 2001;7:780-788.
- 38.- Garcés MF, Gerardi A, López F, Martini V, Salas S, Sifontes S et al. Evolución de las alteraciones de Lipoproteínas en niños con Neumonía. *Arch Ven Puer Ped* 2005;68:150-157.
- 39.- Liuba P, Persson J, Luoma J, Ylä-Herttua S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of the carotid intima-media. *Eur H J* 2003;24:515-525.
- 40.- Libby P, Ridker P, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
- 41.- Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000;102:833-839.
- 42.- Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda Ei, Hashimoto H, Ohno M et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 2002;195:1028-1030.
- 43.- Chiu B, Viira E, Tuckler V, Fong IW. *Chlamydia pneumoniae*, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997;96:2144-2148.
- 44.- Edward TH. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004;109:11-14
- 45.- Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y et al. Circulating levels of advanced glycation end products (AGE) and interleukin-6 (IL-6) are independent determinants of serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with septic shock. *Pharmacol Res* 2009;60(6):515-518.
- 46.- Goyo L, López A. Perfil lipídico en niños con neumonía. (Trabajo especial de investigación para optar al título de especialista en Pediatría y Puericultura). 1996 Hospital Pediátrico "Dr. Elias Toro". Universidad Central de Venezuela, Caracas.
- 47.- Sifontes S, Gerardi A, Garcés MF, Goyo L. Niveles séricos de lípidos en niños con neumonía. *Arch Ven Puer Ped* 2001; 64(3):129:138.
- 48.- Charakida M, Donald AE, Terese M, Leary S, Halcox JP, Ness A, et al. ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) Study Team. Endothelial dysfunction in childhood infection. *Circulation* 2005;111(13):1660-1665.
- 49.- Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
- 50.- Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium, and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl 3):S62-66.
- 51.- Ikeda U, Takahashi M, Shimada K. Monocyte-endothelial cell interaction in atherogenesis and thrombosis. *Clin Cardiol* 1998;21:11-14.
- 52.- Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol* 1991;147:3788-3793.
- 53.- Lares M, Castro J, Brito S, Obregon O. Evaluación de un marcador de inflamación vascular VCAM-1 y su asociación con factores protrombóticos en una población normal y otra con Diabetes Tipo 2. *Arch Ven Farmacol Terap* 2006;25(2):92-95
- 54.- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-1847.
- 55.- Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-3095.
- 56.- Violi F, Marino R, Milite MT, Loffredo L. Nitric oxide and its role in lipid peroxidation. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:283-288.
- 57.- Burgner D, Rockett K, Kwiatkowski D. Nitric oxide and infectious diseases. *Arch Dis Child* 1999;81:185-188.
- 58.- Brovkovich V, Dobrucki L, Brovkovich S, Dobrucki I, Kalinowski L, Kiechle F et al. Nitric oxide Measurements during endotoxemia. *Clinical Chemistry* 2001;47(6):1068-1074.
- 59.- Russo G, Leopold J, Loscalzo J. Vasoactive substances: Nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Vascular Pharmacology* 2002;38:259-269.
- 60.- Millan J, Pinto X, Muñoz A, Zuñiga M, Rubies-Prat J, Pallardo L et al. *Vascular Health and Risk Management* 2009;5:757-765.