

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

COMPORTAMIENTO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENZIMA CATALASA EN NIÑOS
HIPERTENSOS DEL MUNICIPIO DE SANTA CLARA

Por:

MSc. Jesús Alfonso Rodríguez¹, Lic. Danay Heredia Ruiz², Lic. Douglas Fernández Carballo³, MSc. Mildrey Vales Almengor⁴, Dra. Marianela Ballesteros Hernández⁵ y Dr. C. Emilio González Rodríguez⁶

1. Máster en Bioquímica General. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: jesusar@ucm.vcl.sld.cu
2. Licenciada en Tecnología de la Salud. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Instructora UCM-VC. e-mail: danayhr@ucm.vcl.sld.cu
3. Licenciado en Bioquímica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Instructor. Aspirante e Investigador. UCM-VC. e-mail: douglasfc@ucm.vcl.sld.cu
4. Máster en Química Analítica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: mildreyva@ucm.vcl.sld.cu
5. Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC. e-mail: marianelabh@ucm.vcl.sld.cu
6. Doctor en Ciencias Técnicas. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Profesor Titular UCLV. e-mail: eglez@uclv.edu.cu

Resumen

Introducción: El estrés oxidativo está presente en la fisiopatología de la hipertensión arterial, considerada el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis. Esta enfermedad comienza desde la infancia y la adolescencia. El sistema antioxidante de niños que se diagnosticaron hipertensos pudiera estar afectado. **Objetivo:** Determinar el comportamiento de la enzima antioxidante catalasa en niños normotensos, prehipertensos e hipertensos. **Métodos:** Se utilizó una muestra de 226 menores (104 niños y 122 niñas) con edades entre 8 y 11 años: 182 de piel blanca y 44 de piel no blanca pertenecientes a dos escuelas primarias del municipio de Santa Clara, Villa Clara, a los cuales se les estudió la tensión arterial para su clasificación en: normales (146) prehipertensos (64) e hipertensos (16), y se determinó la actividad de la catalasa en el suero de los niños. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis perteneciente al paquete estadístico SPSS. **Resultados:** La actividad enzimática de la catalasa disminuyó en los niños hipertensos, en relación con los normotensos. Resultados similares se obtuvieron cuando se analizó el comportamiento de la enzima, al estudiarse esta según el sexo y el color de la piel. No se encontró diferencia significativa en ninguno de los grupos analizados. **Conclusiones:** Se consideró que el peróxido de hidrógeno pudiera desempeñar una función clave en los mecanismos que promueven enfermedades vasculares y desempeñar un papel crítico en el

proceso de aterogénesis, por lo que la disminución de la actividad de la catalasa puede afectar el sistema antioxidante en los niños hipertensos.

Descriptor DeCS:

ACTIVACION ENZIMATICA
ESTRÉS OXIDATIVO
HIPERTENSION

Subject headings:

ENZYME ACTIVATION
OXIDATIVE STRESS
HYPERTENSION

Introducción

Cada vez son mayores las evidencias del papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de muchas enfermedades, como la aterosclerosis, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), las enfermedades coronarias y neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, entre otras¹. Normalmente, la célula está produciendo especies oxidantes, como son las especies reactivas del oxígeno (ERO) como el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH), y las especies reactivas del nitrógeno (ERN) entre las que se halla el anión peroxinitrito (ONOO). Entre las principales fuentes de las ERO están las enzimas NADPH oxidasa, la xantina oxidasa, así como la sintetasa del óxido nítrico endotelial (SONe), cuando esta se encuentra desacoplada, y la cadena transportadora de electrones en la mitocondria^{2,3}. En concentraciones fisiológicas, estas especies reactivas funcionan como moléculas de señalización dentro de la célula⁴, pero cuando las concentraciones son mayores, estas actúan como moléculas oxidantes, provocan la oxidación de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos y carbohidratos y alteran funciones importantes en la célula⁵. Los organismos presentan mecanismos que permiten recolectar el exceso de especies oxidantes. Estos están constituidos por los sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos, y los principales del primer mecanismo son las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), y del segundo mecanismo, las vitaminas E, A y C y el glutatión reducido (GSH)⁶. En condiciones normales o fisiológicas, la célula garantiza un balance entre la producción y la recolección de las especies reactivas. Cuando este favorece la producción de los oxidantes, ya sea por aumento en su producción o por disminución de las defensas antioxidantes, aparece lo que se conoce como estrés oxidativo (EO). Existen múltiples evidencias de que la aterosclerosis comienza desde los primeros años de vida; esto ha sido confirmado por estudios clínicos, epidemiológicos y patológicos⁷. La HTA es considerada el principal factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV), como enfermedades coronarias, infartos cerebrales, daños renales, entre otras⁸. Varios autores plantean la presencia del EO en el mecanismo fisiopatológico de la HTA. Segura, al estudiar la HTA en jóvenes, encontró un aumento del EO. Chaplau⁸ señala que numerosos estudios han demostrado que un aumento en la producción de ERO en los vasos sanguíneos y el riñón en la HTA aportan evidencias de que el EO en estos órganos causa o contribuye al aumento de la presión sanguínea. Por otra parte, estudios experimentales en animales o humanos *in vitro* sostienen como hipótesis que un incremento en el EO pudiera desencadenar la remodelación vascular, así como un aumento de la presión arterial⁹. La HTA se asocia con la disfunción endotelial, en la que desempeña un papel importante el EO y un estado proinflamatorio⁴.

El objetivo de este trabajo fue determinar el comportamiento de la actividad de la enzima antioxidante catalasa en niños normotensos, prehipertensos e hipertensos.

Métodos

Este estudio forma parte del Proyecto del Centro de Desarrollo de Electrónica (PROCDEC) que se ejecuta por la Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara y el Sectorial Provincial de Salud de Villa Clara, el cual desarrolla un pesquiasaje para la detección temprana de niños prehipertensos e hipertensos para realizar un estudio integral y de intervención en ellos en las escuelas primarias del municipio de Santa Clara, Villa Clara.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres de los niños involucrados en la investigación, se les explicó en qué consistía el estudio que se les iba a realizar a sus hijos, la importancia de este y el beneficio que recibiría cada uno de ellos.

En nuestra muestra participaron 226 menores (104 niños y 122 niñas) entre las edades de 8 y 10 años: 182 de piel blanca y 44 de piel no blanca, pertenecientes a las escuelas primarias “María Dámaso Jova” y “José Martí” de Santa Clara, Villa Clara, a los cuales se les estudió la tensión arterial (TA) para su clasificación en hipertensos, prehipertensos y normales.

En la medición de la TA en los niños, se utilizaron brazaletes del tamaño adecuado a la circunferencia del brazo, de tal forma que la bolsa neumática interna abarcara más del 50 % de la circunferencia del brazo medida en el punto medio entre el acromion y el olécranon. El estetoscopio utilizado fue de tamaño pediátrico.

Para la medición de la TA, el niño permaneció al menos 10 minutos en estado de reposo, sentado y con el antebrazo apoyado sobre una mesa. Las mediciones se efectuaron en tres ocasiones, como mínimo, con un intervalo de tiempo de cinco minutos entre una y otra.

Para la evaluación de los percentiles, se utilizó la tabla para la edad, sexo y talla de niños americanos, ya que no existen las tablas cubanas.

Se consideraron hipertensos aquellos niños que tuvieron cifras de TA por encima del 95 % del percentil para su edad, sexo y talla; se clasificaron como prehipertensos los que tuvieron un percentil entre 90 % y 95 %, y como normales aquellos con menos del 90 % de percentil¹⁰.

A cada niño se le realizó la extracción de 5 ml de sangre con jeringuilla desechable en la condición de ayuno, con previo consentimiento de sus padres o tutores. Las muestras de sangre fueron procesadas, se les separó el suero de los glóbulos mediante centrifugación, y se les determinó la actividad de la enzima. La actividad de la catalasa se efectuó por el método de Aebi¹¹, basado en la descomposición del H₂O₂ en agua y oxígeno. La cantidad de H₂O₂ como sustrato descompuesto es directamente proporcional a la concentración de la enzima. Se mide la variación de la densidad óptica (DO) a 240 nm que tiene lugar durante la descomposición del sustrato por la enzima. La concentración del frasco original de H₂O₂ debe estar entre 8,9 y 9,8 M. La técnica se basó en mezclar en una cubeta de cuarzo 950 µl de solución amortiguadora de fosfato a pH de 7,0, 500 µl de solución de H₂O₂ y 50 µl de muestra o solución amortiguadora, para la muestra o el blanco respectivamente; se midió la DO a los 10 segundos y posteriormente a los 70 segundos. Las proteínas totales se determinaron por el método de Lowry¹². Se utilizó la prueba estadística no paramétrica para muestras independientes Kruskal-Wallis, perteneciente al paquete estadístico SPSS para determinar si existía diferencia estadística entre los grupos estudiados, con un intervalo de confianza de p < 0,05.

Las determinaciones fueron realizadas en un espectrofotómetro Génesis 10 UV, en el Laboratorio de Química Sanguínea de la Universidad Médica de Villa Clara. Los reactivos utilizados son de alta calidad y pertenecen a la firma MERCK y SIGMA.

Resultados

En la tabla 1 se plantean las actividades enzimáticas de la catalasa, según la clasificación de los niños en normotensos, prehipertensos e hipertensos. La actividad enzimática fue similar en los niños prehipertensos y disminuyó en los hipertensos. En la tabla 2 se observó la disminución de la actividad de la catalasa en los niños prehipertensos e hipertensos. Las niñas hipertensas también tuvieron menor actividad de la catalasa que las normotensas, no sucedió así en las prehipertensas (tabla 3). En los niños de piel blanca, la actividad de la enzima fue menor en los hipertensos, no así en los clasificados como prehipertensos, donde la actividad aumentó ligeramente (tabla 4). En la tabla 5 se señala que la actividad enzimática disminuyó en los niños de piel no blanca prehipertensos e hipertensos. No se encontró diferencia significativa en ninguno de los grupos estudiados.

Tabla 1 Actividad de la catalasa según la clasificación de los niños.

| Clasificación | No. | % | Actividad enzimática ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min/g proteína}$) $\bar{x} \pm \text{DE}$ | Nivel de significación |
|----------------|-----|-------|--|------------------------|
| Normal | 146 | 64,6 | 1,149 \pm 1,59 | - |
| Prehipertensos | 64 | 28,3 | 1,141 \pm 1,48 | p > 0,05 |
| Hipertensos | 16 | 7,0 | 0,796 \pm 0,62 | p > 0,05 |
| TOTAL | 226 | 100,0 | 1,028 \pm 1,23 | - |

Fuente: Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Tabla 2 Actividad de la catalasa en el sexo masculino según la clasificación de los niños.

| Clasificación | No. | % | Actividad enzimática ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min/g proteína}$) $\bar{x} \pm \text{DE}$ | Nivel de significación |
|----------------|-----|-------|--|------------------------|
| Normal | 67 | 64,3 | 1,366 \pm 2,09 | - |
| Prehipertensos | 31 | 29,8 | 1,004 \pm 1,31 | p > 0,05 |
| Hipertensos | 6 | 5,7 | 0,828 \pm 0,92 | p > 0,05 |
| TOTAL | 104 | 100,0 | 1,06 \pm 0,92 | - |

Fuente: Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Tabla 3 Actividad de la catalasa en el sexo femenino según la clasificación de los niños.

| Clasificación | No. | % | Actividad enzimática ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min/g proteína}$) $\bar{x} \pm \text{DE}$ | Nivel de significación |
|----------------|-----|-------|--|------------------------|
| Normal | 79 | 64,7 | 0,966 \pm 0,958 | - |
| Prehipertensos | 33 | 27,0 | 1,275 \pm 1,643 | p > 0,05 |
| Hipertensos | 10 | 8,1 | 0,777 \pm 0,413 | p > 0,05 |
| TOTAL | 122 | 100,0 | 1,006 \pm 0,413 | - |

Fuente: Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Tabla 4 Actividad de la catalasa en los niños de piel blanca según su clasificación.

| Clasificación | No. | % | Actividad enzimática ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min/g proteína}$) $\bar{x} \pm \text{DE}$ | Nivel de significación |
|----------------|-----|-------|--|------------------------|
| Normal | 119 | 65,3 | 1,077 \pm 1,35 | - |
| Prehipertensos | 51 | 28,0 | 1,159 \pm 1,62 | p > 0,05 |
| Hipertensos | 12 | 6,59 | 0,747 \pm 0,39 | p > 0,05 |
| TOTAL | 182 | 100,0 | 0,99 \pm 1,12 | - |

Fuente: Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Tabla 5 Actividad de la catalasa en los niños de piel no blanca según su clasificación.

| Clasificación | No. | % | Actividad enzimática ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min/g proteína}$) $\bar{x} \pm \text{DE}$ | Nivel de significación |
|----------------|-----|-------|--|------------------------|
| Normal | 27 | 61,3 | 1,467 \pm 2,37 | - |
| Prehipertensos | 13 | 29,5 | 1,083 \pm 0,784 | p>0,05 |
| Hipertensos | 4 | 9,0 | 0,944 \pm 1,152 | p>0,05 |
| TOTAL | 44 | 100,0 | 1,164 \pm 1,435 | - |

Fuente: Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas.

Discusión

La hipertensión primaria es la causa más común de hipertensión en los adultos, no así en los niños, en los que hasta hace poco tiempo se consideraba una rareza¹³. En los últimos 10 años, la HTA en la infancia se ha incrementado de 1 al 5 %, enfermedad que comienza a desarrollarse desde la infancia y la adolescencia^{14,15}. El estudio de la HTA en la niñez es muy importante, pues se considera el mejor predictor de esta enfermedad en las personas adultas. En nuestro estudio, la tendencia que se encontró fue la disminución de la actividad de la enzima catalasa en los niños hipertensos, lo que coincide con los resultados obtenidos por otros autores al estudiar la actividad antioxidante en adultos hipertensos y en animales de experimentación^{7,8}. Las niñas diagnosticadas como hipertensas (12,2 %) duplicaron los niños detectados con esta afección (6,2 %). Estos resultados difieren del trabajo de Douglas y colaboradores, quienes encontraron que en una muestra de 158 infantes estudiados con una edad promedio de 11,2 años, el porcentaje de niños y niñas diagnosticados como hipertensos fue aproximadamente de un 50 % para cada género¹⁶. Varios autores están de acuerdo en que el porcentaje de niños con HTA primaria se incrementa con la edad. En este estudio, la edad de los niños se mantuvo en un rango constante de 9 a 10 años. El 9,09 % de los niños de piel no blanca se diagnosticaron como hipertensos, y fue mayor que los niños de piel blanca, pues solo el 6,59 % de estos fueron clasificados como hipertensos. En relación con este factor, Dekkers y colaboradores informaron una mayor presión sanguínea sistólica en niños de piel no blanca, en comparación con los niños de piel blanca en un estudio de pesquiasaje para detectar niños hipertensos¹⁷. La CAT es una proteína que se encuentra en los peroxisomas, es una enzima antioxidante tetramérica que contiene un grupo hemo que tiene un papel importante en la protección contra el EO¹⁸. Una parte del O₂⁻, principal ERO altamente reactiva que se produce en la hipertensión, es transformada a H₂O₂ a través de la SOD y este es un compuesto menos reactivo que el O₂⁻. Este último, al igual que el H₂O₂, tiene una función fundamental en la fisiopatología de la HTA. La tendencia, de forma general, a la disminución de la actividad de CAT en nuestros resultados puede provocar un aumento en los niveles de H₂O₂, lo que incrementaría el riesgo de enfermedades para las cuales el EO es un factor contribuyente, como ocurre en la HTA y la DM. El incremento en los niveles de H₂O₂ puede estimular la actividad de la enzima NADPH Oxidasa, una de las principales fuentes de O₂⁻ que se localiza en las membranas de las células vasculares; además, reduce los niveles de tetrahidrobiopterina, uno de los cofactores que participan en la reacción catalizada por la sintetasa de óxido nítrico endotelial (SONe), y provoca lo que se conoce como el desacoplamiento de esta enzima; ambas acciones conducen a un aumento en la producción del O₂⁻, este último, unido al H₂O₂, aumenta su actividad vasoconstrictora; lo anterior es reforzado por la inducción de la angiotensina II, lo que puede favorecer la disfunción vascular en los niños hipertensos¹⁹. Debido a ello, se considera que el H₂O₂ posee un papel clave en los mecanismos que promueven enfermedades vasculares. Por otro lado, el incremento del H₂O₂, al igual que el O₂⁻, reduce la síntesis del ON y las respuestas dependientes del endotelio mediada por él, y son afectadas las funciones vasodilatadora, vasoprotectora y anti-aterogénica de este factor relajante. Numerosas cascadas de señales son activadas por el H₂O₂, lo que conduce a cambios en la función vascular, entre los que se encuentran: el crecimiento endotelial, la proliferación e hipertrofia del músculo liso, la inducción de proteínas inflamatorias, la remodelación vascular y la activación de la proteína cinasa activadora

mitogénica²⁰, son procesos moleculares que están relacionados con el de aterogénesis. Es por ello que se considera que el H₂O₂ parece tener un papel crítico en el proceso de aterogénesis y de mayor connotación que el anión superóxido. Estos cambios moleculares confirman lo planteado por varios autores, acerca de que la aterogénesis comienza desde edades muy tempranas⁶, por lo que la tendencia al decrecimiento de la actividad de la catalasa en los niños hipertensos pudiera limitar en ellos el funcionamiento del sistema antioxidante endógeno.

Summary

Introduction: Oxidative stress is present in hypertension physiopathology, considered as the main risk factor of cardiovascular diseases such as atherosclerosis. This illness begins since infancy and adolescence. According to this study antioxidant system of children who were diagnosed as hypertensive could be affected. **Objective:** To determine the manifestation of the catalase antioxidant enzyme in normotensive, prehypertensive and hypertensive children. **Methods:** A sample of 226 infants (104 boys and 122 girls) between 8 and 11 years old: 182 white skin and 44 non white skin from two primary schools of Santa Clara municipality, Villa Clara was used, their blood pressure was studied for their classification in: normal (146), pre-hypertensive (64) and hypertensive (16), and it was also determined catalase activity in children's serum. Kruskal- Wallis Test was used, which belongs to the SPSS statistical package. **Results:** Enzymatic activity of catalase decreased in hypertensive children in relation to normotense children. Similar results were obtained when it was analyzed enzyme manifestation according to sex and skin color. **Conclusions:** It was considered that hydrogen peroxide could develop an important role in the mechanisms that promote vascular diseases and could have a critical role in atherogenesis process that is the reason why catalase activity decrease could affect antioxidant system in hypertensive children.

Referencias bibliográficas

1. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species and Hypertension Clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008;31(suppl. 2):S170-S80.
2. Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Münzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiopterin, oxidative stress, and endothelial dysfunction in hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(6):1115-26.
3. Fukay T. Mitochondrial Thioredoxin. Novel Regulator for NADPH Oxidase and Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):224-5.
4. Wu-Wong JR. Endothelial dysfunction and chronic kidney disease: Treatments options. *Current Opinion in Investigational. Drugs*. 2008;9(9):970-82.
5. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
6. Shamir R, Kassis H, Kaplan M, Naveh T, Shehadeh N. Glicemic Control in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus improves lipid serum levels and oxidative stress. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(2):104-9.
7. Chemla D, Antony I, Plamann K, Abastado P, Nitenberg A. Hypertension, Prehypertension and Blood Pressure related Diseases. *Inmun Endoc Metab Agents Med Chem*. 2006;6(4):319-30.
8. Chappleau MW. The Continuing Saga of Neuronal Oxidative Stress in Hypertension Nox, Nox-Who's There, and Where?. *Hypertension*. 2007;50(4):600-2.
9. Cracowski JL, Baguet JP, Ormezzano O, Bessard J, Stanke-Labesque F, Bessard G, *et al*. Lipid Peroxidation Is Not Increased in Patients With Untreated Mild-to-Moderate Hypertension. *Hypertension*. 2003;41(2):286-8.
10. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):555-76.
11. Aebi H. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6.
12. Lowry OM, Rosebrough NI, Farr AL, Fast DM, Bayse DD. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-75.
13. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(7):961-6.

14. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA*. 2007;298(8):874-9.
15. Marras AR, Bassareo PP, Ruscazio M. The Prevalence of paediatric, emphasising the need to use specific population references: the Sardinian Hypertensive Adolescents Research Programme Study. *Cardiol Young*. 2009 Jun;19(3):233-8.
16. Silverstein DM, Champoux E, Avile DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(6):820-7.
17. Dekkers JC, Snieder H, Van Den Oord EJ, Treiber FA. Moderators of blood pressure development from childhood to adulthood: a 10-year longitudinal study. *J Pediatr*. 2002;141(4):770-9.
18. Ekanayake PM, Mahanama DS, Hyun-Sil K, Qiang W, Youngheun J, Youn-Ho L, *et al*. Cloning, characterization and tissue expression of disk abalone. *Fish & Shellfish Immunol*. 2008;24(3):267-78.
19. Chrissobolis S, Didion SP, Kinzenbaw DA, Schrader LI, Dayal S, Lentz SR, *et al*. Glutathione Peroxidase-1 Plays a Major Role in Protecting Against Angiotensin II-Induced Vascular Dysfunction. *Hypertension*. 2008;51(4):872-7.
20. Cai H. NAD(P)H Oxidase-Dependent Self-Propagation of Hydrogen Peroxide and Vascular Disease. *Circ Res*. 2005;96(8):818-22.

Recibido: 25 de noviembre de 2010

Aprobado: 16 de marzo de 2011