

## Marcadores de estres oxidativo en pacientes hipertensos de una poblacion rural en provincia Habana

### Oxidative stress markers in hypertensive patients from a rural population in Havana province

Ela Céspedes <sup>1</sup>; Giovanni Ponte González <sup>3</sup>; Gretel Riverón Forment <sup>2</sup>; José A. Castillo Herrera <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García". Cuba.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas. Cuba.

<sup>3</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Cuba.

<sup>4</sup> Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Ciudad de la Habana. Cuba.

---

#### RESUMEN

El metabolismo celular genera especies reactivas deletéreas que están implicadas en la biología vascular. Dada la posible participación de estas especies en la hipertensión arterial, nos propusimos estudiar algunos marcadores lipídicos y del metabolismo oxidativo en hipertensos de un año de evolución procedentes de una zona rural del municipio de Artemisa. Provincia Habana. La concentración de triglicéridos resultó superior en las mujeres hipertensas en comparación con las normotensas. La HDLc fue más baja en los hipertensos y no se observaron diferencias en los productos de la peroxidación lipídica, ni para la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa y catalasa. En correspondencia con el índice de masa corporal los pacientes hipertensos tenían sobrepeso. Los resultados presentados no sustentan el papel del estrés oxidativo en el desarrollo de la hipertensión arterial, al menos, en el grupo poblacional estudiado.

**Palabras clave:** hipertensión arterial, estrés oxidativo, lípidos séricos

---

#### SUMMARY

The cellular metabolism generates reactive deleterious species that are involved in vascular biology. Due to the possible participation of these species in arterial hypertension, we proposed ourselves to study some lipid markers and oxidative metabolism markers in hypertensives with one year of evolution from a rural zone of Artemisa municipality, Havana Province . The triglyceride concentration proved to be higher in hypertensive females compared with the normotensive. HDLc was lower among hypertensives and no differences were observed neither in the products of lipid peroxidation nor in the activity of the antioxidant enzymes such as superoxide dismutase and catalase. In correspondence with the body mass index, the hypertensive patients were overweight. The results showed did not support the role of oxidative stress in the development of arterial hypertension, at least in the population group under study.

**Key words:** Arterial hypertension, oxidative stress, serum lipids.

---

## INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Arterial (HTA) es la más común de las condiciones que afectan la salud de los individuos y las poblaciones en todas partes del mundo. Representa por sí misma una enfermedad, como también un factor de riesgo importante para otras enfermedades, fundamentalmente para la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad cerebro vascular, insuficiencia renal y contribuye significativamente a la retinopatía.<sup>1,2</sup>

El impacto médico-social debido a esta entidad se refleja en función de la morbilidad y mortalidad asociadas a las complicaciones, fundamentalmente las que derivan del daño a los llamados "órganos diana". En Cuba, la HTA como enfermedad primaria se encuentra entre las tres primeras causas de muerte, por lo que constituye un problema de salud que se enfrenta con un enfoque multidisciplinario, tanto en la población urbana como rural, donde alcanza la prevalencia el 30% y el 15% respectivamente.<sup>3</sup>

Existen evidencias que fundamentan el papel de los radicales libres en la fisiopatología de la HTA, en particular en modelos experimentales; aunque el mecanismo exacto no está definido claramente.<sup>4,5</sup> La incuestionable ventaja evolutiva que supone desde el punto de vista energético la utilización del oxígeno molecular como último aceptor de electrones en la mitocondria, haciendo posible la síntesis de ATP, se contrapone a su alta potencialidad citotóxica, pues de su reducción univalente se generan productos intermedios más reactivos o especies reactivas (ERO). En particular el endotelio vascular es una fuente generadora de estas especies reactivas y diana del daño oxidativo en el paciente hipertenso.

El organismo dispone de mecanismos antioxidantes para controlar los posibles efectos adversos que derivan de la reactividad de las ERO. Entre ellos se describen péptidos como el glutatión reducido; enzimas como las superóxido dismutasas, catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión S transferasa, entre otras, y vitaminas como la E y la C.

Dados los diferentes estilos de vida en regiones urbanas y rurales, y teniendo en cuenta la posible participación de los radicales libres en la HTA en este estudio nos propusimos describir el comportamiento de algunos indicadores de estrés oxidativo en hipertensos de menos de un año de evolución que residen en una zona rural.

## MÉTODOS

Se realizó el estudio caso control en el área de salud del policlínico "27 de noviembre" del municipio Artemisa, en la provincia de La Habana. Se analizaron 50 sujetos, de ambos sexos, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio. La muestra se dividió en dos grupos de 25 sujetos cada uno: un grupo experimental (hipertensos) y un grupo control.

Se estableció como criterio de inclusión para el grupo de hipertensos:

1. Tensión arterial mayor o igual a 140/90, definida según el VII Reporte del Comité Nacional para la detección, la evaluación y el tratamiento de la hipertensión arterial.<sup>6</sup>
2. Edad: 18-60 años, ambos sexos.
3. Diagnóstico de hipertensión arterial en el último año.
4. No enfermedades inflamatorias, autoinmunes ni infecciosas.
5. No enfermedad coronaria isquémica, accidente vascular encefálico ni desorden renal.

El tratamiento fue suspendido 24 horas antes de la toma de la muestra. La presión sanguínea fue medida con un esfigmomanómetro de mercurio, con el paciente sentado, después de cinco minutos de reposo. Presión sistólica (TAS) y presión diastólica (TAD) (fases I y V de Korotkoff, respectivamente) se promediaron tres tomas de presión arterial realizadas cada 15 minutos.

En el grupo control fueron incluidos individuos normotensos, procedentes de la misma área de residencia, con criterios de salud aparente, y que cumplieron los criterios de inclusión 2, 4 y 5 mencionados anteriormente, seleccionados aleatoriamente.

El Comité de Ética del área clínica aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de los participantes.

Las muestras de sangre fueron tomadas de la vena cubital a los sujetos en ayunas de 12 horas y el plasma conservado con antioxidante (hidroxitolueno butilado) a -20 ° C hasta el momento de su procesamiento.

Se determinó el perfil lipídico mediante métodos enzimáticos comerciales, así como la concentración plasmática de productos reactivos al ácido tiobarbitúrico (TBARS) mediante una técnica colorimétrica basada en la reacción con el ácido tiobarbitúrico (TBA) previa desproteinización en medio ácido, extracción del complejo TBA-lipoperóxidos con n-butanol y lectura de la absorbancia de la capa orgánica a 532 nm. La concentración se expresa en nmol/mL.

La actividad de la superóxido dismutasa extracelular se detectó mediante la determinación de la inhibición de la formación del compuesto coloreado purpurogalina por lectura continua de la absorbancia a 420 nm. La actividad se expresa en U/mL.

La actividad de la catalasa se cuantificó mediante lectura continua del descenso de la absorbancia del peróxido de hidrógeno a 240 nm y se expresa en U/mL.

Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas según los procedimientos normativos operacionales del Centro de Investigaciones Biomédicas.

La significación estadística de las diferencias fue estimada mediante el test estadístico t-Student, ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se presentan las características de la población estudiada. La presión sistólica y diastólica resultó ser superior en los pacientes hipertensos en comparación con los normotensos ( $161.15 \pm 20.95$  vs  $116.57 \pm 12.65$  y  $104.54 \pm 10.63$  vs  $78.95 \pm 7.1$ , respectivamente). No se observaron diferencias en relación con la edad y la distribución por sexo. El índice de masa corporal (IMC) fue mayor en los pacientes hipertensos en ambos sexos ( $27.71 \pm 4.18$  /  $30.1 \pm 6.29$  kg/m<sup>2</sup> vs  $23.12 \pm 3.12$  /  $24.09 \pm 3.04$  kg/m<sup>2</sup>).

En relación con el perfil lipídico se detectó una mayor concentración de triglicéridos en las mujeres hipertensas, en correspondencia con su mayor IMC y una menor concentración de HDLc en los hipertensos en relación con los normotensos.

Los marcadores de estrés oxidativo estudiados se presentan en la [tabla 2](#). Como se observa, la concentración de TBARS, indicador de la peroxidación lipídica no difiere entre ambos grupos. La actividad de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa tienen similar comportamiento, aunque tiende a ser mayor en los normotensos

## DISCUSION

La concentración de HDL se cuantifica como colesterol de las HDL (HDLc) y se incluye en el perfil lipídico. Las HDL intervienen en el transporte reverso del colesterol, tienen efecto antioxidante y constituyen un factor protector del endotelio vascular, al intervenir en los mecanismos de regulación del tono vascular, la inflamación y la hemostasia.<sup>7-9</sup> Estudios en pacientes con desórdenes en el metabolismo de las HDL y en modelos animales modificados genéticamente sustentan la asociación entre bajo HDLc y enfermedad vascular aterosclerótica y se considera entonces que una baja concentración de HDLc es un factor de riesgo independiente de un evento coronario agudo.<sup>10-11</sup>

La menor concentración de HDLc en los hipertensos favorece la presencia de la disfunción endotelial en estos pacientes. Las HDL previenen la disfunción endotelial al estimular la producción de óxido nítrico en el endotelio. En este sentido se ha demostrado una correlación positiva entre la concentración de HDL y la vasodilatación coronaria dependiente de óxido nítrico en angiografías coronarias y análisis ecográficos vasculares. La administración de niacina a pacientes con baja HDL, produce incremento en HDL plasmático y de la vasodilatación mediada por óxido nítrico.<sup>12</sup>

La concentración de triglicéridos está aumentada en las mujeres hipertensas, en las cuales se observa que el índice de masa corporal es mayor. La obesidad y el sobrepeso constituyen causa principal del incremento de la concentración de triglicéridos séricos. Diversos estudios epidemiológicos reportan la posible asociación entre los niveles de triglicéridos séricos y la incidencia de enfermedades cardiocoronarias, aunque no siempre se ha identificado como un factor de riesgo independiente. Igualmente se ha encontrado asociación entre la hipertensión arterial, entidad considerada un factor de riesgo para la enfermedad cardiocoronaria y los niveles de triglicéridos séricos,<sup>13</sup> de manera que tanto el perfil lipídico como la hipertensión arterial deben ser cuidadosamente tratadas.

El predominio de especies reactivas puede obedecer a un incremento en su producción por los sistemas endógenos, o a una disminución de su detoxificación por acción de enzimas con función antioxidante, lo que favorece la disfunción endotelial a expensas de un incremento en el anión superóxido, una disminución en la biodisponibilidad del óxido nítrico y de la prostaciclina en la vasculatura, así como a la activación de endotelina 1. Además, la activación del sistema renina angiotensina se ha propuesto como un mecanismo mediador en la activación de la NADPH oxidasa, una de las fuentes principales de ERO en este sistema.<sup>14</sup>

Numerosos métodos se utilizan para la evaluación del estrés oxidativo en los sistemas biológicos. La cuantificación de productos reactivos al ácido tiobarbitúrico (TBARs) es uno de los marcadores más importantes en esta valoración debido a la presencia abundante de fosfolípidos de membrana en los sitios donde se forman radicales libres, lo que nos ofrece información acerca de la generación de peróxidos lipídicos que causan daño a estas membranas y por tanto, daño celular. Como se observa en la [tabla 2](#), la concentración de TBARs, indicador de la peroxidación lipídica, no difiere entre ambos grupos.

En modelos experimentales de hipertensión, marcadores de oxidación tales como malonildialdehído, TBARs, 8-isoprostaglandina F<sub>2α</sub> están incrementados en los vasos, el corazón y los riñones. Un incremento en la peroxidación lipídica, expresada por aumento en la concentración de malonildialdehído (MDA) en sangre de pacientes hipertensos fue observado por los diferentes grupos de Srinivas, Redón, y Kedziora.<sup>15-17</sup> El MDA está implicado en procesos citotóxicos y se supone que induce modificaciones oxidativas en las células, lo que favorece la disfunción endotelial y el riesgo cardiovascular.

Sin embargo, los resultados de este estudio discrepan en relación con el comportamiento de este marcador en los pacientes hipertensos en relación con los sujetos saludables. Este comportamiento es similar a lo que se ha encontrado en casos de hipertensión moderada, en los que la peroxidación lipídica no está incrementada. La cuantificación de 15-F<sub>2α</sub> isoprostanos, productos derivados del daño oxidativo a lípidos, en hipertensos de poco tiempo de evolución, no resultó diferente a la concentración encontrada en sujetos sanos, de manera que las ERO podrían no ser críticas en etapas tempranas de hipertensión arterial,<sup>18</sup> resultado que coincide con nuestro hallazgo.

Entre los mecanismos antioxidantes en respuesta a la generación de radicales libres se encuentran las enzimas superóxido dismutasas y catalasa. Una menor actividad de las enzimas antioxidantes SOD y CAT fue observada en hipertensos en los estudios de Botet, Redón y de Chavez y colaboradores.<sup>19-21</sup>

En la [tabla 2](#) se recoge la actividad de estas dos enzimas en el modelo estudiado, actividad que no es significativamente diferente entre los grupos. La superóxido dismutasa es una familia de enzimas que intervienen en la reducción univalente del

radical superóxido. La isoforma extracelular predomina en la circulación y se ha descrito por algunos autores que en la hipertensión se incrementa su actividad.<sup>22</sup> Sin embargo, Kashyap y colaboradores encontraron un descenso en la actividad de esta enzima en hipertensos esenciales.<sup>23,24</sup>

Resultados similares resultan del análisis de la actividad catalasa, hemoproteína que participa en la reducción del peróxido de hidrógeno a agua y oxígeno molecular. Una deficiencia de la actividad de esta enzima, reportada por algunos autores, favorece la acumulación de peróxido de hidrógeno y la formación de radical hidroxilo, especie altamente reactiva esta última.<sup>20</sup> La CAT se caracteriza por una elevada capacidad de reacción, pero relativamente baja afinidad por el sustrato, es decir, su actividad se incrementa en condiciones de alta concentración de peróxido de hidrógeno, lo que no se verifica en los pacientes.

Las alteraciones en el metabolismo oxidativo pueden afectar la función del endotelio, lo que conlleva a un desbalance entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Sin embargo; los resultados presentados no sustentan el papel del estrés oxidativo en la hipertensión arterial, al menos en etapas tempranas, al no verificarse diferencias entre los grupos estudiados. Es posible pensar que estas alteraciones pudieran ser más importantes en la hipertensión severa e inducir las complicaciones vasculares en el paciente hipertenso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Colectivo de autores del Programa y Comisión Nacional Asesora para la Hipertensión Arterial del MINSAP. Hipertensión Arterial. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Control de la Hipertensión Arterial . Guía para la atención médica. Editores: Delfín Pérez Caballero, Liliam Cordiés Jackson, Alfredo Vázquez Vigoa, Carmen Serrano Verdura. Ministerio de Salud Pública, 2004.
2. US Department of Health and Human Disease. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230. August 2004.
3. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de Hipertensión Arterial del MINSAP, Cuba. (Segunda Versión). Guía Cubana para la Prevención , Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial . Junio 2006.
4. Lassegue B, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Hypertension. An Update. Am J Hypertension 2004; 17:852–60.
5. Majid DSA, Kopkan L. Nitric oxide and superoxide interactions in the kidney and their implication in the development of salt-sensitive hypertension. Clinical Experimental Pharmacol Physiol 2007; 34 : 946–52.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr; et al. JNC 7: Complete Report: the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206.

7. Eisenberg S. High density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1984; 25: 1017-58.
8. Klimov A, Girevich VS, Nikiforiva AA, Shatilina SL, Kuzmin AA, Plavinsky S, et al. Antioxidative activity of high density lipoproteins *in vivo*. *Atherosclerosis* 1993; 100: 13-8.
9. Spady DK. Reverse cholesterol transport and atherosclerosis regression. *Circulation* 1999; 100: 576-8.
10. Gordon DJ, Rifkind BM. High density lipoprotein: the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-6.
11. Calabresi L, Gomarashi M, Franceschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins. From bench to bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1724-31.
12. Kuvin JT, Ramet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J* 2002; 144: 165-72.
13. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. 2004.
14. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? *Hypertension* 2004; 44: 248-52.
15. Srinivas K, Bhaskar MV, Kumari RA, Nagraj K, Reddi KK. Antioxidants, lipid peroxidation, and lipoprotein in primary hypertension. *Indian Heart J*. 2000; 52: 285-8.
16. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, Sáez GT. Antioxidant Activities and Oxidative Stress Byproducts Human Hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 1096-101.
17. Kedziora K, Czuczejko J, Pawluk H, Kornatowski T, Motyl J, Szadujkis L, et al. The markers of oxidative stress and activity of the antioxidant system in the blood of elderly patients with essential arterial hypertension. *Cell Mol Biol Letters* 2004; 9: 635-41.
18. 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: 286-8.
19. Botet PJ, Covas MI, Martin S, Rubies-Prat J. Decreased endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 343-5.
20. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 2003; 41(5): 1096-101.

21. Chaves FJ, Mansego ML, Blesa S, Gonzalez-Albert V, Jiménez J, Tormos MC, et al. Inadequate cytoplasmic antioxidant enzymes response contributes to the oxidative stress in human hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20(1):62-9.

22. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ Res* 1999; 85(1):23-8.

23. Kashyap MK, Yadav V, Sherawat BS, Jain S, Kumari S, Khullar M et al. Different antioxidant status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. *Mol Cell Biochem* 2005; 277:89-99.

24. Gongora MC, Oin Z, Laude K, Kim HW, McCann L, Folz JR, Dikalov S, Fukai T, Harrison DG. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(3):470-7.

Recibido: 4 de septiembre del 2007.

Aprobado: 19 de septiembre del 2007.

Dra. Ela Céspedes. Facultad de Ciencias Médicas "Calixto García". La Habana, CUBA.



**Tabla 1. Características de la población estudiada.**

|  | <b>Grupo hipertenso</b> | <b>Grupo normotenso</b> |
|--|-------------------------|-------------------------|
| n (masculino/ femenino)                          | 25 (12 /13)             | 25 (12 /13)             |
| Edad   | 54                      | 51                      |
| TAS (mm Hg)                                      | 161.15±20.95            | 116.57±12.65            |
| TAD (mm Hg)                                      | 104.54±10.63            | 78.95±7.1               |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )<br>(masculino/femenino) | 27.71±4.18 / 30.1±6.29* | 23.12±3.12 / 24.09±3.04 |
| colesterol (mmol/L)<br>(masculino/femenino)      | 3.93±0.56 / 5.33±1.28   | 4.23±0.72 / 5.29±0.91   |
| triglicéridos (mmol/L)<br>(masculino/femenino)   | 1.0±0.75 / 1.19±0.71*   | 0.93±0.38/0.59±0.23     |
| HDLc<br>(masculino/femenino)                     | 0.74±0.30* / 0.94±0.44* | 1.26±0.76/1.21±1.01     |
| LDLc<br>(masculino/femenino)                     | 2.8±0.78/3.84±1.23      | 3.61±0.52/3.94±0.92     |

Fuente: Datos primarios \* significación p<0.05

n: número de casos; TAS: presión arterial sistólica; TAD: presión arterial diastólica; IMC: índice de masa corporal; HDLc: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; LDLc: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

**Tabla 2. TBARs, actividad SOD y actividad CAT en los sujetos hipertensos y normotensos.**

|                         |           | <b>TBARs<br/>nmol/mL</b> | <b>SOD<br/>U/mL</b> | <b>CAT<br/>U/mL</b> |
|-------------------------|-----------|--------------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Grupo normotenso</b> | Femenino  | 1.53 ± 0.51              | 14.53 ± 11.57       | 151.71 ± 79.53      |
|                         | Masculino | 1.52 ± 0.51              | 12.44 ± 7.73        | 141.53 ± 97.90      |
|                         | Total     | 1.52 ± 0.505             | 12.44 ± 9.71        | 144.53 ± 107.4      |
| <b>Grupo hipertenso</b> | Femenino  | 1.44 ± 0.57              | 11.47 ± 4.48        | 135.28 ± 107.80     |
|                         | Masculino | 1.40 ± 0.58              | 10.58 ± 4.20        | 135.64 ± 112.41     |
|                         | Total     | 1.40 ± 0.61              | 10.58 ± 4.24        | 135.64 ± 107.21     |

Fuente: Datos primarios