

El estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con hipertensión

Oxidative stress in hypertension-related renal failure

MSc. Danay Heredia Ruiz, Lic. Douglas Fernández Caraballo, MSc. Jesús Alfonso Rodríguez, Dra. Marianela Ballesteros Hernández

Unidad de Investigaciones Biomédicas. Laboratorio de Química Sanguínea. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara, Cuba.

RESUMEN

En los últimos años, junto con los factores que podríamos llamar "clásicos" en el diagnóstico de la enfermedad renal (dígase anemia, hipertensión y diabetes), se considera que el estrés oxidativo sería otro factor a tener en cuenta en la patogénesis de la insuficiencia renal crónica progresiva. De hecho, el estrés oxidativo se ha señalado como un importante mediador patológico en muchas y muy diversas situaciones clínicas como la carcinogénesis, la arterioesclerosis, las enfermedades cardiovasculares y el envejecimiento. Esto parece ser debido a múltiples factores que incluyen un aumento de la producción de sustancias del metabolismo oxidativo y/o a una disminución de las defensas antioxidantes. Se realiza una revisión actualizada sobre el tema para evidenciar los cambios que puede provocar el estrés oxidativo en la insuficiencia renal asociada con la hipertensión, mostrando particularmente las serias alteraciones que provocan los radicales libres en la funcionalidad del riñón.

Palabras clave: estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno, insuficiencia renal, hipertensión.

ABSTRACT

In recent years oxidative stress has been viewed as one more of the factors involved in the pathogenesis of progressive chronic renal failure, alongside more "classical" causes, such as anemia, hypertension and diabetes. In fact oxidative

stress has been identified as an important pathological mediator in a large number and variety of clinical situations, namely carcinogenesis, arteriosclerosis, cardiovascular diseases and aging. This seems to be due to a multiplicity of factors including an increase in the production of oxidative metabolism substances and/or a decrease in antioxidant defenses. An updated review is conducted on the topic to identify the changes caused by oxidative stress in hypertension-related renal failure, paying special attention to the serious alterations in kidney function brought about by free radicals.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, renal failure, hypertension.

INTRODUCCIÓN

Se ha evidenciado que el estrés oxidativo (EO) está involucrado en varios estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, infecciosas, cáncer, diabetes y trastornos neurodegenerativos. Estas enfermedades tienen mayor incidencia en la uremia y en particular en los pacientes sometidos a diálisis, lo cual podría constituir una evidencia que apunta hacia la probable existencia de un aumento de la exposición a EO en el curso de un deterioro renal crónico.¹

Cuando se estudian los mecanismos fisiopatológicos básicos de los trastornos renales se aprecia que en todos están presentes factores que predisponen al desequilibrio oxidativo. Los fenómenos isquémicos o tóxicos que pueden dañar al túbulo de manera aguda, así como el daño glomerular de origen inmunológico, pueden acompañarse de la generación excesiva de especies reactivas del oxígeno (EROS).²

Brevemente diremos que el EO aparece en las células y tejidos cuando existe una perturbación del equilibrio entre las sustancias pro-oxidantes y antioxidantes a favor de las primeras. Las principales sustancias oxidantes en los sistemas biológicos son los radicales libres derivados del oxígeno que son especies intermedias de las reacciones químicas, y que se diferencian de otras especies químicas, en que tienen orbitales con electrones desapareados. Esto les hace ser extraordinariamente inestables y reactivas, y su avidéz por electrones para completar el orbital, es lo que provoca sus ataques a estructuras moleculares. Entre las principales EROS destacan el anión superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo (OH^\cdot), el oxígeno singlete (1O_2) y el ácido hipocloroso (HOCL).^{3,4}

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y particularmente los sometidos a tratamiento con hemodiálisis (HD), presentan un aumento del EO, producido por una disminución de las defensas antioxidantes y un aumento de los factores pro-oxidantes. Se han dado diversas explicaciones fisiopatológicas a este hecho; algunos lo atribuyen a malnutrición e hipoalbuminemia por presentar, en estos casos, una disponibilidad disminuida de grupos "tioles", otros al "estado urémico" *per se* con la retención de solutos que pueden potenciar su patogenicidad, y otros a la asociación de factores comórbidos como la edad avanzada, diabetes, fenómenos inflamatorios e infecciosos.⁵⁻⁸ Motivados por los múltiples trastornos que puede provocar el estrés oxidativo en la IRC asociada con la hipertensión (HTA), el objetivo general de este trabajo fue realizar una actualización sobre el tema

mostrando particularmente las serias alteraciones que conlleva la sobreproducción de radicales libres en la funcionalidad del riñón.

DAÑO AL RIÑÓN

Durante la última década se ha dedicado considerable esfuerzo a investigar el papel de los radicales libres en la patogenia de las enfermedades. En el caso del riñón, el estrés oxidativo representa un punto de convergencia del mecanismo de daño renal provocado por nefropatías resultantes de muy diversas etiologías. Así, el daño que puede sufrir el riñón expuesto a isquemia, agentes nefrotóxicos o infecciosos, como también a obstrucciones de la vía urinaria, se asocia con un predominio pro-oxidante en relación con las defensas antioxidantes. Un blanco frecuente del ataque de los agentes pro-oxidantes son los lípidos de las membranas de las células renales, que ocasionan la peroxidación de estos. Esta lipoperoxidación compromete la integridad de la membrana basal y del epitelio de los órganos, por lo que también puede afectar las funciones de transporte realizadas en el túbulo renal.^{9,10}

Todas las células que conforman la estructura renal tanto al nivel vascular (endoteliales y musculares lisas) como al nivel glomerular (endoteliales y mesangiales) o tubular (proximal, distal y colector), son capaces de producir y liberar EROs ante determinados estímulos del tipo de fármacos, hipertensión aguda (HTA), radiación o presión de oxígeno elevada.

También las células circulantes infiltrantes (granulocitos, monocitos-macrófagos y plaquetas) que están presentes en muchos procesos inflamatorios renales (glomerulonefritis, vasculitis, pielonefritis), son capaces de producir grandes cantidades de EROs, por lo que resulta imposible separar el papel de los radicales libres producidos por las células infiltrantes del papel de estos producidos por las células residentes a la hora de evaluar su acción en la patología renal.¹¹

DAÑO GLOMERULAR, TUBULAR Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El daño oxidativo puede alterar la estructura y función glomerular debido principalmente al efecto de las EROs sobre las células mesangiales y endoteliales. El glomérulo es considerablemente más sensible al daño oxidativo que otros segmentos del nefrón, tales como el túbulo proximal, inducido por hiperlipoproteinemia, principalmente asociado con acumulación glomerular de lipoproteínas de baja densidad (LDL).¹²

Subsecuentemente, la oxidación de LDL por las células mesangiales podría activar la vía apoptótica tanto de células endoteliales y mesangiales, tal y como lo demuestra un estudio de estas células humanas *in vitro*, y el efecto protector de los antioxidantes. El EO también puede estar involucrado en otras lesiones inflamatorias glomerulares causadas por una serie de mediadores, incluyendo citoquinas y quemoquinas, las cuales provocan la activación de leucocitos, producción de EROs y un incremento del daño glomerular. Estas moléculas causan inflamación en respuesta a varios estímulos que se originan de la infiltración leucocitaria, las cuales podrían ser producidas por células renales, tales como células mesangiales y endoteliales, células epiteliales del túbulo proximal y fibroblastos intersticiales.^{12,13}

Por lo tanto, las EROs podrían activar la secreción de moléculas inflamatorias y estas, a su vez, ejercer efectos mediados por radicales libres, originando un círculo vicioso que perpetúa la respuesta inflamatoria.¹⁴

Otro hallazgo constante en la enfermedad renal crónica (ERC) es el daño túbulo intersticial, indistintamente de la etiología o zona del riñón donde se origine la patología. En la IRC existe aparición de macromoléculas en el espacio urinario debido a que se pierde la selectividad del epitelio glomerular. Así, el epitelio del túbulo renal es expuesto al daño por especies químicas. Entre estas, tenemos las LDL oxidadas (LDLox), metales de transición, hemoglobina y mioglobina, o drogas potencialmente nefrotóxicas. La exposición de las células tubulares a LDL-ox podría resultar en daño túbulo-intersticial debido a la inducción de un ambiente pro-oxidante. Por otra parte, este estímulo oxidativo podría inducir la activación de la heme-oxigenasa, una enzima que cataliza la degradación del grupo *heme* de la hemoglobina y mioglobina, 2 hemopigmentos encontrados en el espacio urinario en numerosas glomerulopatías en las cuales la barrera glomerular está dañada.¹²⁻¹⁵

Posteriormente, la liberación de hierro resulta en la producción tubular de radicales hidroxilo (OH-) y lipoperóxidos. Este efecto citotóxico es atenuado mediante la administración de quelantes del hierro, o por depuradores de radicales hidroxilo. Durante la mioglobinuria, se ha documentado que las células tubulares muestran un incremento en la producción de peróxido de hidrógeno y una dramática depleción de glutatión. En este contexto, algunos estudios han implicado al electrón terminal de la cadena transportadora de electrones mitocondrial como el paso metabólico responsable del origen de radicales libres causantes de lipoperoxidación en el túbulo proximal durante la falla renal aguda inducida por el grupo heme de la proteína.¹⁶⁻¹⁸ Por lo tanto, se podría fundamentar que las EROs desempeñan un importante papel en la inflamación túbulo-intersticial asociada con nefropatías obstructivas.

Estudios recientes muestran que el incremento en la producción de EROs se ha asociado con la proliferación de las células musculares lisas del endotelio vascular y el desarrollo de hipertensión arterial.^{19,20}

Numerosos efectos de las EROs en la regulación de las funciones vasculares, principalmente vasodilatación, son mediadas por el óxido nítrico (NO).²¹ Este tiene una vida media corta e interactúa eficientemente con grupos sulfhidrilo de proteínas, *heme*-proteínas y EROs. El incremento de la producción vascular de superóxido puede provocar una reducción en la biodisponibilidad del NO e impediría la relajación del endotelio.²²

La fuente de producción vascular de anión superóxido es el endotelio, las células musculares lisas del endotelio, y los fibroblastos de la adventicia. La angiotensina II también puede estimular la producción de superóxido por las células del endotelio y del mesangio a través de la activación de la NADPH-oxidasa. Se sabe que el incremento del superóxido extracelular, aumentaría su afinidad por NO, el cual es removido rápidamente mediante su conversión en peroxinitrito.²³⁻²⁶

Las últimas evidencias sugieren que la liberación de NO desempeña un importante papel en la regulación fisiológica de la vasculatura renal, función que determina la respuesta vasomotora del riñón. Por lo tanto, el déficit de NO que se sabe que tienen los pacientes con IRC desde estadios iniciales de la enfermedad, va a hacer que aparezcan datos de disfunción endotelial por alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio, lo que favorece el desarrollo de aterosclerosis y posterior aparición de eventos cardiovasculares.^{27,28}

INDICADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO EN LA ENFERMEDAD RENAL ASOCIADA CON LA HIPERTENSIÓN

El EO y el daño producido por las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno (ERON) en la enfermedad renal, son reconocidas hoy como participantes principales de múltiples complicaciones, especialmente las de origen cardiovascular, relacionadas fundamentalmente con el aumento de la presión arterial (hipertensión), la dislipemia y la resistencia insulínica. Esto se acentúa cuando los pacientes se encuentran en tratamiento sustitutivo de la función renal (TSR).^{29,30}

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular muy importante y en el 90 % de los casos se desconoce el mecanismo que la inicia. La denominada hipertensión arterial esencial (HTAE) constituye la enfermedad crónica más frecuente en la sociedad moderna y es también uno de los factores de riesgo cardiovascular primario. Recientemente, se ha considerado que la HTAE es un síndrome de anomalías metabólicas y estructurales (genéticas y adquiridas); dentro de las alteraciones metabólicas han surgido evidencias que indican que las EROs desempeña un papel fisiopatológico preponderante en el desarrollo de la hipertensión.³¹

Esto se debe, en gran medida, al exceso de O_2^- y la disminución de la liberación de NO en la remodelación cardiovascular y en la vasculatura del riñón, mediado por los EROs. En la hipertensión humana, los marcadores biológicos del EO sistémico están elevados. Así, el tratamiento con superóxido dismutasa y otros antioxidantes análogos, mejoran las funciones vasculares y renales.³¹⁻³³

La IRC y el tratamiento hemodialítico son estados netamente pro-oxidantes, como consecuencia del aumento en la producción de oxidantes y de la caída pronunciada de las defensas antioxidantes. Esta caída se vincula con el consumo de los antioxidantes al neutralizar el estado oxidativo, y con la pérdida en diálisis de las sustancias antioxidantes de bajo peso molecular.³⁴⁻³⁶

Es válido recordar que existen sistemas antioxidantes endógenos y exógenos que limitan la actividad y la producción de EROs, y mantienen el sistema bajo control. Los sistemas antioxidantes endógenos más importantes son las enzimas superóxido dismutasa (SOD) que transforman el radical superóxido en peróxido de hidrógeno, la catalasa (CAT) que descompone el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno y glutatión peroxidasa (Gpx) que oxida el glutatión, reduciendo de esta manera el peróxido de hidrógeno. El sistema del glutatión como antioxidante, está constituido por el glutatión reducido (GSH) y por la actividad de la enzima glutatión reductasa (GRd), que se encarga de reducir sistemáticamente el glutatión oxidado; y la transferrina y la ceruloplasmina se consideran proteínas antioxidantes. Como antioxidantes exógenos es importante señalar las vitaminas A, C y E y algunos metales como el cobre y el selenio, este último al actuar como cofactor de la enzima glutatión peroxidasa.^{37,38}

Otro indicador que señala el daño que producen los radicales libres en las biomoléculas de lípidos son las determinaciones de malondialdehído (MDA), que resulta un marcador importante de la peroxidación lipídica.^{39,40}

Investigaciones realizadas en pacientes con HTAE evidencian una situación de EO, con incremento de la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), como indicador de peroxidación lipídica y reducción de las actividades antioxidantes de las enzimas SOD, Gpx y CAT, en sangre tota.⁴¹

Asimismo, estudios realizados por *Ward* y otros,⁴² encontraron una disminución de barredores de EROs, como la vitamina E y el GSH, que puede contribuir al daño oxidativo que se observa en la hipertensión en humanos.

El magnesio también afecta la presión arterial, modulando el tono muscular y la reactividad. Actúa como un antagonista del canal de calcio, estimula la producción de vasodilatadores como las prostaciclina y el ON, y altera las respuestas vasculares a los agonistas vasoactivos. La deficiencia de magnesio⁴³ ha sido implicada en la patogénesis de hipertensión con estudios epidemiológicos y experimentales, demostrando una correlación inversa entre presión arterial y niveles de magnesio sérico.

Las actividades de las enzimas de defensa antioxidante, como la SOD citosólica, que es la isoenzima dependiente de zinc y cobre, y la Gpx, dependiente de selenio, se encuentran disminuidas en los pacientes con HTAE.⁴⁴

Otra situación importante son los efectos que una sesión de hemodiálisis puede producir sobre el EO, constituyendo aún tema de controversia. Para algunos autores la HD agravaría el EO debido a la activación de células inflamatorias causada por el uso de membranas bioincompatibles^{45,46} y por pérdidas netas de antioxidantes solubles en agua o por una generación excesiva de radicales libres. En sentido contrario se señala la disminución de MDA con la HD y destacan los trabajos realizados por *Himmelfarb* y otros,⁴⁷ donde enfatizan que el efecto beneficioso de la HD sobre los principales aminotioles plasmáticos (cisteína, homocisteína, cistenil-glicina y glutatión), podría ser importante marcador de la oxidación.

En otro estudio realizado para evaluar el nivel de estrés oxidativo en individuos normales y compararlos con pacientes con IRC y dializados, se observó que en los enfermos con IRC, los niveles de vitamina C y tioles eran bajos, y que la relación radical libre (RL) ascorbilo/vitamina C, estaba elevada con respecto a los controles. En forma contraria, el estado antioxidante y los niveles de ácido úrico se encontraban más elevados en los pacientes con IRC. Luego de finalizada la diálisis, la relación RL ascorbilo/vitamina C se hallaba aún más aumentada, mientras que el estado antioxidante y la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) estaban disminuidos, lo cual influye en la patogénesis de la hipertensión y probablemente en las manifestaciones cardiovasculares precoces que se observan en la IRC.⁴⁸⁻⁵⁰

Podemos concluir que los experimentos en animales e investigaciones clínicas, que evidencian el daño oxidativo que provoca la sobreproducción de EROs en el riñón, son cada vez más numerosos, y constituyen importantes indicadores de la elevada incidencia de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas en los pacientes con IRC.

Aunque siguen siendo objeto de estudio los mecanismos mediante los cuales las células vasculares influyen decisivamente en el aumento de estas sustancias, las investigaciones futuras deberán encaminarse a delinear, de manera más precisa, el comportamiento cinético del complejo conjunto de componentes del equilibrio pro-oxidante/antioxidante a lo largo de la evolución del paciente con daño renal, lo cual permitiría diseñar estrategias específicas y seguras de intervención con moléculas antioxidantes que garanticen el restablecimiento del balance perdido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González Rico M, Puchades MJ, García Ramón R, Saez G, Tormos MC, Miguel A. Effect of oxidative stress in patients with chronic renal failure. *Nefrologia*. 2006;26(2):218-25.

2. Yung LM, Leung FP, Yao X, Chen ZY, Huang Y. Reactive oxygen species in vascular wall. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006;6(1):1-19.
3. Hicks JJ, Torres-Ramos YD, Sierra-Vargas MP. Estrés oxidante, concepto y clasificación. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14:223-6.
4. Valco M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Intern J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
5. Puchades Montesa MJ, González Rico MA, Solís Salguero MA, Torregrosa Maicas I, García IJ, Carrasco AM, et al. Estudio del estrés oxidativo en enfermedad renal avanzada. *Nefrología*. 2009;29(5):464-73.
6. Regano N, Iorio EL, Guglielmi A, Mazzuoli S, Francavilla A, Fregnan S, et al. The assessment of oxidative stress in clinical practice and its importance in nutrition. *Nutr Ther Metabolism*. 2008;26(4):149-62.
7. Schnwchenberg CHG. Oxigen radicals in cardiovascular-renal disease. *Current Opinion Pharmacology*. 2006;2:121-5.
8. Couchoud C, Moranne O, Frimat L, Labeeuw M, Allot V, Stengel B. Associations between comorbidities, treatment choice and outcome in the elderly with endstage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3246.
9. Ferretti G, Bacchetti T, Masciangelo S, Pallotta G. Lipid peroxidation in hemodialysis patients: effect of vitamin C supplementation. *Clin Biochem*. 2008;41:3816.
10. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, Iliadis S, Haidich AB, Sioulis A, et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2008;28:397404.
11. Rysz J, Banach M, Stolarek RA, Pasnik J, Ciatkowska-Rysz A, Markuszewski L, et al. TNF-alfa priming effect on polymorphonuclear leukocytes reactive oxygen species generation and adhesion molecule expression in hemodialyzed patients. *Arch Immunol Ther Exp*. 2006;54:209-15.
12. Granqvist A, Nilsson UA, Ebefors K, Haraldsson B, Nyström J. Impaired glomerular and tubular antioxidative defense mechanisms in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Oct;299(4):F898-904.
13. Jurek A, Turyna B, Kubit P, Klein A. LDL susceptibility to oxidation and HDL antioxidant capacity in patients with renal failure. *Clin Biochem*. 2006;39:19-27.
14. Tian N, Moore RS, Braddy S, Rose RA, Gu JW, Hughson MD, et al. Interactions between oxidative stress and inflammation in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Dec;293(6):H3388-95.
15. Hirose M, Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Shimizu H, Itoh Y, et al. Renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress induce calcium oxalate crystal formation in mouse kidney. *International Journal Of Urology: Official Journal Of The Japanese Urological Association*. *Int J Urol*. 2010 Jan;17(1):83-92.
16. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.

17. Izzet T, Osman K, Ethem U, Nihat Y, Ramazan K, Mustafa D, et al. Oxidative stress in portal hypertension-induced rats with particular emphasis on nitric oxide and trace metals. *World J Gastroenterol*. 2005;21(11):3570-3.24.25.26.
18. Myhal' Lla, Korol' LV, Dudar IO, Zheltovs'ka NI, Kindi- TV. Activity of tubular enzymes and lipoperoxidation processes in patients with progressive diabetich nephropathy. *Lik Sprava*. 2006;(1-2):18-22.
19. Cottone S, Mule G, Lorito MC. Oxidant stress inversely relates to renal function in hypertension [abstract]. *J Hypertens*. 2007;25(suppl 2):S64.
20. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11:1143 -60.
21. Patterson ME, Mouton CR, Mullins JJ, Mitchell KD. Interactive effects of superoxide anion and nitric oxide on blood pressure and renal hemodynamics in transgenic rats with inducible malignant hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F754F759.
22. Chen MF, Chang CL, Liou SY. Increase in resting levels of superoxide anion in the whole blood of uremic patients on chronic hemodialysis. *Blood Purif*. 2007;16:290-300.
23. Peixoto EB, Pessoa BS, Biswas SK, Lopes de Faria JB. Antioxidant SOD mimetic prevents NADPH oxidase-induced oxidative stress and renal damage in the early stage of experimental diabetes and hypertension. *Am J Nephrol*. 2009;29(4):309-18.
24. Sachse A, Wolf G. Angiotensin II induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2439-46.
25. Castilla P, Dávalos A, Teruel JL, Cerrato F, Fernández-Lucas M, Merino JL, et al. Comparative effects of dietary supplementation with red grape juice and vitamin E on production of superoxide by circulating neutrophil NADPH oxidase in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1053106.
26. Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol*. 2005;70:34354.
27. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):985-1002.
28. Schleicher E, Friess U. Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int*. 2007;72:S17-S26.
29. Farbom P, Wahlstrand B, Almgren P, Skrtic S, Lanke J, Weiss L, et al. Interaction between renal function and microalbuminuria for cardiovascular risk in hypertension: the Nordic diltiazem study. *Hypertension*. 2008;52:11522.
30. Morena M, Delosc S, Dupuy AM, Canaud B, Cristol JP. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation. *Hemodial Int*. 2005;9:37-46.
31. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: An epidemiologic perspective. *Kidney Intern*. 2006;70:2633.

32. Mc Intyre M, Borh DF, Dominicanak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion. *Hypertension*. 2006;34:539-45.
33. Rodríguez-Iturbe B, Zhan CD, Quiroz Y, Sindhu RK, Nosratola D. Vaziri. Antioxidant-rich diet relieves hypertension and reduces renal immune infiltration in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2003;41:341-6.
34. Rajasekaran NS, Sathyanarayanan S, Devaraj NS, Devaraj H. Chronic depletion of glutathione (GSH) and minimal modification of LDL in vivo: its prevention by glutathione mono ester (GME) therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1741:10312.
35. Merino A, Nogueras S, Buendía P, Ojeda R, Carracedo J, Ramirez-Chamond R, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis. *Contrib Nephrol*. 2008;161:83-88.
36. Dirican M, Sarandöl E, Serdar Z, Ocak N, Dilek K. Oxidative status and prevalent cardiovascular disease in patients with chronic renal failure treated by hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2007;68:144-50.
37. Dean PJ. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(9):1865-79.
38. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*. 2006;52:601-23.
39. De Vecchi AF, Bamonti F, Novembrino C, et al. Free and total plasma malondialdehyde in chronic renal insufficiency and in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2524-29.
40. Moradi H, Pahl MV, Elahimer R, Vaziri ND. Impaired antioxidant activity of high density lipoprotein in chronic kidney disease. *Transpl Res*. 2009;153(2):77-85.
41. Russo C, Olivieri O, Girelli D, Faccini G, Zenari MI, Lombardi S. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with hypertension. *J Hypertens*. 1998;16(9):1267-71.
42. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med*. 2004;36:226-32.
43. Sontia B, Touyz R. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys*. 2007;458(1):33-9.
44. Chakraborty I, Kunti S, Bandyopadhyay M, Dasgupta A. Evaluation of serum zinc level and plasma SOD activity in senile cataract patients under oxidative stress. *Indian J Clin Biochem*. 2007;22(2):109-13.
45. Morena M, Jaussent I, Chalabi L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Badiou S, et al. Biocompatibility of heparin-grafted hemodialysis membranes: impact on monocyte chemoattractant protein-1 circulating level and oxidative status. *Hemodialysis International. International Symposium on Home Hemodialysis. Hemodial Int*. 2010 Oct;14(4):403-10.

46. Takouli L, Hadjiyannakos D, Metaxaki P, Sideris V, Filiopoulos V, Anogiati A, et al. Vitamin E-coated cellulose acetate dialysis membrane: long-term effect on inflammation and oxidative stress. *Ren Fail.* 2010 Jan; 32(3): 287-93.
47. Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009 Nov-Dec; 22(6): 636-43.
48. Ming-Sheng Z, Hernández Schuman I, Jaimes EA, Raj L. Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF β and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: F53F59.
49. Cottone S, Nardi E, Mule G, Vadala A, Lorito MC, Riccobene R, et al. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2007; 67: 209-16.
50. Cottone S, Mulè G, Guarneri M, Palermo A, Lorito MC, Riccobene R, et al. Endothelin-1 and F2 isoprostane relate to and predict renal dysfunction in hypertensive patients. *Nephrol Dial Trasplant.* 2009; 24: 497- 503.

Recibido: 24 de febrero de 2012.

Aprobado: 26 de marzo de 2012.

Lic. *Danay Heredia Ruiz*. Edif. 109, apto 9, entre 6ta. y Doble Vía. Rpto. Vigía Sur. Santa Clara. Villa Clara, Cuba. Teléfono del trabajo: 273436. Correo electrónico: danayhr@ucm.vcl.sld.cu