

EDITORIAL

ESTRÉS OXIDATIVO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL. EVIDENCIAS Y REFLEXIONES

Descriptor DeCs: HIPERTENSION; ESTRES OXIDATIVO.

La segunda mitad del presente siglo, que ya cabalga hacia su fin, ha sido pródiga en evidencias acerca de la génesis de la hipertensión arterial (HTA) esencial, cuya multifactorialidad per se, la hace blanco de un especial interés científico en el nivel mundial, nos referimos a la enfermedad cardiovascular más extendida y principal responsable de los estimados 12 000 000 de accidentes cardíacos y vasculares diagnosticados cada año en el mundo.

En 1954, la investigadora argentina Rebeca Gerschman sugirió por primera vez que los radicales libres (RL) eran agentes tóxicos, generadores de patologías y definió el estrés oxidativo (EO) como el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes, el cual produce los efectos tóxicos y se relaciona con la génesis de diversas afecciones.

Denominamos RL o especies reactivas del oxígeno, a las moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, que le da una configuración espacial y genera una alta inestabilidad. Los RL son 4: O_2^- -anión superóxido; H_2O_2 -peróxido de hidrógeno; $HO\cdot$ -radical hidróxilo y 1O_2 -oxígeno singulete.

Todos los seres vivos que utilizan el oxígeno para generar energía liberan RL y esto sería incompatible con la vida de no existir el sistema de defensas antioxidantes, se considera así a cualquier sustancia que al hallarse presente a bajas concentraciones con respecto a las de un sustrato oxidable (biomoléculas), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato. Se clasifican como exógenos los antioxidantes que ingresan a través de la cadena alimentaria y endógenos los que son sintetizados por la célula.

Recientemente se ha considerado que la HTA esencial es un síndrome de anormalidades metabólicas y estructurales (genéticas y adquiridas); dentro de las

metabólicas han surgido evidencias de la participación del EO en la génesis de esta enfermedad.

El doctor Kristal argumentó, en 1998, que el EO y la inflamación están vinculados al daño endotelial en pacientes con HTA esencial. En su artículo se refiere a la participación periférica de los leucocitos polimorfonucleares en el EO y la inflamación en dichos pacientes; demostró que en aquéllos con HTA esencial no tratados, el EO sistémico era 2 veces mayor y a su vez, el número de leucocitos polimorfonucleares mostraba una correlación lineal con la liberación de superóxido, dicho número en sujetos con HTA esencial, aun cuando estuviese dentro del rango de lo normal, siempre fue superior al de los casos controles; lo anterior sugiere que esos enfermos están expuestos a un estímulo constante que finaliza en EO (la activación periférica de estos leucocitos daña el endotelio vascular a través de la liberación de RL y enzimas proteolíticas que provocan lesión y necrosis en este nivel, también son reclutadas otras células inflamatorias). Todo lo anterior resulta en daño endotelial y aterosclerosis.

En ese mismo año, el doctor Griendling, en Atlanta, dio a conocer el resultado de una investigación acerca de la función de los RL del oxígeno en el control de la proliferación del músculo liso vascular tanto in vivo como in vitro. Planteó que el EO incrementa la proliferación celular, es un mediador en la hipertrofia inducida por hormonas e induce apoptosis en algunas circunstancias. Demostró que las células del músculo liso vascular contiene una reducida cantidad de nicotinamida adenin dinucleótido y de la enzima fosfatooxidasa de nicotinamida adenin dinucleótido, todo lo cual es responsable de la mayoría del superóxido producido en la pared vascular. Consideró que altos niveles de EO están involucrados en la patogénesis de trastornos vasculares como la HTA y la aterosclerosis; lo anterior llama a reflexionar en nuevas estrategias terapéuticas.

Casi al unísono, el doctor Taddei en la Universidad de Pisa, Italia, planteó que en la HTA del ser humano, la disfunción endotelial ha sido bien documentada desde hace varios años en la macrocirculación periférica y la microcirculación periférica, coronaria y en la circulación renal. Pero la existencia de un trastorno en la vasodilatación endotelio dependiente asociado a la HTA esencial parece ser el fenómeno primario, pues dicho trastorno no muestra correlación con el valor de tensión arterial per se y no se normaliza solamente con la reducción de las cifras tensionales. Consideró que el fenómeno responsable de la disfunción endotelial en hipertensos esenciales es la activación de una vía alternativa que involucra la ciclooxigenasa (COX), la cual reduce la disponibilidad del óxido nítrico por el EO.

En septiembre de 1998, el doctor Hamaty, de la Universidad de Wayne, en su investigación ratificó que la HTA está asociada a una variedad de anormalidades metabólicas como la insulinoresistencia, la dislipidemia, el incremento de la

coagulación, la disminución de la actividad fibronolítica del plasma, la microalbuminuria, las anomalías de la función plaquetaria y la disfunción endotelial. Destacó el papel de la obesidad visceral como el más común y predictivo factor subyacente de todas estas anomalías metabólicas que acompañan a la HTA e incrementan el riesgo para otras enfermedades cardiovasculares. Resaltó la importancia del EO, que de hecho está incrementado en este grupo de pacientes (se refiere al daño vascular endotelial en la diabetes y la HTA) e hizo consideraciones en cuanto a la terapéutica.

El año 1998 aportó resultados importantes acerca de este tema en el nivel mundial, el doctor Carrizo, en la Universidad de Buenos Aires, acerca del papel fisiopatológico del óxido nítrico en el EO, señaló que dicho compuesto reacciona con el anión superóxido para producir peroxinitrito (ion citotóxico) y que el balance superóxido/peroxinitrito determina la producción de ONOO⁻ lo cual es fundamental en el desarrollo de la HTA esencial, la aterosclerosis, las enfermedades neurodegenerativas, las infecciones virales, la isquemia-reperusión y el cáncer.

En la Universidad de Verona, Italia, el doctor Russo publicó, en el mismo período, una investigación acerca del estado antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes con HTA esencial y concluyó que la última está asociada con un incremento en la lipoperoxidación y un desbalance del estado antioxidante, lo cual sugiere que el EO es importante en su patogénesis y/o en el daño arterial relacionado con ella.

En el año 1999 no nos ha escatimado evidencias; en enero, el doctor Prasad, en Canadá, concluyó una investigación acerca de la función de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo independiente para la aparición de enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, AVE, aterosclerosis y tromboembolismo arterial y venoso), consideró que la interacción de hiperhomocisteinemia con la HTA y el hábito tabáquico es fuerte y que el efecto combinado de la homocisteinemia y el colesterol es aditivo. La homocisteína elevada provoca EO y daño de las células endoteliales que se traduce en disfunción endotelial.

En abril, el doctor Pierdomenico, en Italia, finalizó una investigación acerca de la caída nocturna de la tensión arterial y el estrés oxidativo en pacientes con HTA esencial, destacó la función de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad en la patogénesis de la aterosclerosis y sus resultados sugieren que los individuos considerados como non dippers (caída nocturna de la tensión arterial < 10 %), especialmente las mujeres, muestran mayor riesgo aterogénico que los dippers (caída nocturna de la tensión arterial > 10 %); el estudio estuvo balanceado en género y edad, así como en índice de masa corporal. Esto abrió nuevas rutas en el abordaje terapéutico de la HTA en los años 1998 y 1999.

Schnackenberg, de la Universidad de Georgetown en Washington, demostró que la administración durante 2 sem de tempol (4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl), el cual es un scavenger de superóxido, reduce la tensión arterial y el EO.

Taddei, en Italia, aseguró la función de los calcio antagonistas dihidropiridínicos, los cuales actúan en la vía del óxido nítrico mediante un mecanismo relacionado probablemente con actividad antioxidante.

Destacamos anteriormente la importancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo cardiovascular y su relación con la HTA, por lo tanto, su tratamiento es beneficioso en los pacientes afectos, en estos casos se destaca el uso de ácido fólico, vitaminas B₆ y B₁₂. Prestigiosos autores aseveran el valor de los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y de los bloqueadores del receptor de angiotensina para el tratamiento de la HTA y el EO, sólo existen demostraciones fehacientes en el caso del captopril.

La producción de RL mediada por la xantino oxidasa (XO) está estimulada en el endotelio cardiovascular de los hipertensos. Se demostró que la nicardipina reduce la expresión de gamma GCS-mRNA, la cual, por el contrario, es inducida por los RL producidos por la XO. Todo lo anterior justifica el uso de la nicardipina no sólo como tratamiento de la HTA, sino también del EO en hipertensos.

Otros fármacos hipotensores como el carvedilol (bloqueador beta1¹, beta2 y alpha1) tienen comprobado efecto antioxidante, su acción se destaca en la muerte celular por apoptosis.

Considero oportuno resaltar la función preventiva de los antioxidantes y oligoelementos. Dentro de ellos destacamos a las vitaminas E y C por la ausencia de toxicidad y efectos colaterales. Entre los oligoelementos el selenio, el manganeso y el cobre a dosis apropiadas, son los más recomendados.

Se vislumbra una luz (EO) entre el espeso follaje de la patogenia y el tratamiento de la HTA esencial, que en modo alguno sustituye los preceptos bien establecidos para esta entidad, sino por el contrario, se suma un elemento más a considerar con vistas a lograr un abordaje clínico más integral de estos enfermos.

Dra. Lizette Elena Leiva Suero
Especialista de I Grado en Medicina Interna