

Marcadores de Desequilibrio en Reacciones de Reducción y Oxidación en la Sangre de Pacientes Hipertensos en una Comunidad del Noreste del Brasil

Sandra Mary Lima Vasconcelos^{1,2,4}, Marília Oliveira Fonseca Goulart^{1,2}, Maria Alayde Mendonça da Silva^{1,5}, Vanusa Manfredini⁶, Mara da Silveira Benfato⁶, Luiza Antas Rabelo^{1,3}, Gilberto Fontes^{1,3}

Universidade Federal de Alagoas-UFAL¹, Instituto de Química e Biotecnologia-IQB², Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde-ICBS³, Faculdade de Nutrição-FANUT⁴, Faculdade de Medicina-FAMED⁵; Maceió, AL-Brasil. Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS⁶; Porto Alegre, RS-Brasil.

Resumen

Fundamento: Estudios recientes describen la participación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno en la hipertensión.

Objetivo: Identificar el desequilibrio redox en la sangre de los hipertensos

Métodos: El Superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatióna peroxidasa (GPx), glutatióna (GSH), vitamina C, transferrina, ceruloplasmina, malondialdehído (MDA) y el grupo carbonilo, fueron cuantificados en la sangre de 20 hipertensos y 21 controles. Los individuos tenían un Índice de Masa Corporal de $\geq 18,5$ y ≤ 30 kg/m², glicemia ≤ 100 mg/dL, colesterol sérico ≤ 200 mg/dL, y eran mujeres no fumadoras, no grávidas y no lactantes, no usuarias de alopurinol y probucol, con hipertensos sometidos a medicación antihipertensiva. Todos los individuos fueron sometidos a un período preparatorio de cuatro semanas sin alcohol, suplementos vitamínicos, dexametasona y paracetamol.

Resultados: Niveles reducidos de CAT ($p = 0,013$), GSH ($p = 0,003$) y MDA ($p = 0,014$), y altos niveles de GPx ($p = 0,001$) y ceruloplasmina ($p = 0,015$) fueron obtenidos en el grupo de hipertensos, en comparación con los controles. Fue obtenida una correlación positiva entre la presión sistólica y el MDA en la presión de hipertensos y diastólica y CAT en los controles.

Conclusión: Los datos obtenidos son sugestivos de que los hipertensos presentaban desequilibrio en reacciones de reducción y oxidación, a despecho del posible efecto atenuante de su medicación antihipertensiva. (Arq Bras Cardiol 2011; 97(2) : 141-147)

Palabras clave: Hipertensión, marcadores biológicos, antioxidantes, estrés oxidativo, enzimas

INTRODUCCIÓN

La hipertensión viene siendo objeto de muchos estudios, en razón de la alta prevalencia y del gran impacto en la morbimortalidad: levantamientos poblacionales realizados en varias ciudades brasileñas indican su prevalencia en 22,3% a 43,9%¹.

Entre los factores asociados al desarrollo de la hipertensión, una cuestión extremadamente importante, compleja y actual es la participación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de especies reactivas de nitrógeno (ERN) en su patogénesis. De esa forma, la hipótesis oxidativa de hipertensión se basa en el hecho de que el endotelio vascular, el órgano central para la hipertensión, es el lugar donde ocurren numerosos

procesos de reducción y oxidación, especialmente por medio de las enzimas NAD(P) H oxidasa (P), xantina oxidasa (XO) y del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), que actúan aumentando la producción de anión radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), pero también por medio de fuerzas mecánicas que estimulan la producción de $O_2^{\bullet-}$. La producción excesiva de $O_2^{\bullet-}$ favorece la reacción con el óxido nítrico (*NO) y forma el peroxinitrito ($ONOO^-$), un intermediario reactivo particularmente peligroso, una vez que es capaz de formar el radical oxihidriilo (*OH), independientemente de la presencia de metales de transición. Entre otros fenómenos asociados, el desvío del *NO de su función vasodilatadora promueve el crecimiento de células endoteliales y de la vasoconstricción²⁻¹³. El estrés oxidativo puede ser determinado por medio de biomarcadores del equilibrio de reacciones de oxidación y reducción, que son cuantificables en fluidos biológicos¹⁴.

El principal objetivo de este estudio fue cuantificar algunos antioxidantes y marcadores de daño oxidativo en la sangre de un grupo de hipertensos y controles.

Correspondencia: Sandra Mary Lima Vasconcelos •
Av. Dr. Hamilton Falcão, 379 – Cond. Chácaras da Lagoa, quadra F, lote 13 -
Santa Amélia - 57063-250 – Maceió, AL, Brasil
E-mail: sandra-mary@hotmail.com
Artículo recibido el 10/06/10; revisado recibido el 14/12/10;
aceptado el 08/02/11.

Métodos

Selección de los participantes del estudio

Los individuos incluidos en el estudio eran residentes del municipio de Flexeiras, Alagoas (AL), Brasil, un pequeño municipio con un área de 316 kilómetros cuadrados, con una población de 11.881 habitantes, localizado en la región de la Zona de la Selva del Estado de Alagoas, en el Noreste del Brasil, a 60 kilómetros de distancia de la capital del Estado, Maceió. La principal fuente de ingresos de Flexeiras viene del monocultivo de la caña de azúcar, de acuerdo con el IBGE (<http://www.ibge.org.br>).

Individuos

Los participantes de este estudio fueron seleccionados de una muestra de 433 de los 803 hipertensos registrados por los equipos de salud de la familia del municipio de Flexeiras en 2005. Representaban 53,92% de los hipertensos con seguimiento por la salud pública local. Los 433 hipertensos fueron evaluados de enero a junio de 2005, con base en datos antropométricos (peso, altura, circunferencia de la cintura), datos clínicos (niveles de presión arterial, diagnóstico de diabetes, uso de medicamentos), datos bioquímicos (glicemia en ayuno, colesterol total y triglicéridos, después de 12 horas de ayuno), y estilo de vida (tabaco, sedentarismo). Los criterios de fueron: (1) pacientes con hipertensión¹; (2) 40 a 60 años; (3) no obesos, con Índice de Masa Corporal (IMC) ≤ 30 kg/m² y $\geq 18,5$ kg/m²; (4) con glicemia en ayuno ≤ 100 mg/dL y colesterol sérico ≤ 200 mg/dL; (5) mujeres no menopáusicas, no grávidas, no lactantes y no usuarias de anticonceptivos. Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, glicemia en ayuno > 100 mg/dL, colesterol > 200 mg/dL, usuarios de alopurinol y probucol y fumadores fueron excluidos.

Sesenta y tres individuos no hipertensos (grupo control), voluntarios, también moradores de Flexeiras, firmaron el formulario de consentimiento libre y aclarado y fueron sometidos a los mismos criterios de selección.

Los protocolos adhirieron a los principios de la Declaración de Helsinki y los pacientes que estaban en conformidad con los criterios de selección fueron incluidos después de lectura y firma del formularios de consentimiento libre y aclarado aprobado por el Comité de Ética en investigación de la Universidad Federal de Alagoas (UFAL), en proceso nº 009991/2004-79, de 20 de noviembre de 2005.

Datos socioeconómicos

Además de las informaciones citadas, hubo levantamiento de los individuos con relación a la clase social, con base en los Criterios de Clasificación Económica Brasil de la Asociación Brasileña de Empresas de Investigación de Mercado (ABEP), renta *per capita* y nivel de escolaridad.

Preparación para la colecta sanguínea

Los individuos seleccionados fueron orientados a interrumpir el uso de medicación interferente, como suplementos vitamínicos y minerales, paracetamol, dexametasona y bebidas alcohólicas cuatro semanas antes

de la colecta de la sangre. Durante ese período, los individuos fueron contactados sistemáticamente por medio de visitas domiciliarias y telefónicamente para garantizar que la fase preparatoria estaba siendo seguida.

Muestras sanguíneas y procedimientos analíticos

Análisis estadístico

El análisis estadístico envolvió inicialmente la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución Gaussiana. Para comparar los grupos, el test *t* de Student, el test del Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson y el test de Fischer fueron utilizados para las variables con distribución normal, y el test de Mann-Whitney y Spearman para las variables con distribución asimétrica. En todos los tests, se adoptó $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Características generales de la población estudiada

De los 433 hipertensos, 24 (5,5%) estaban en conformidad con los criterios de selección y 20 (4,6%) concluyeron el protocolo. En lo que toca al grupo de control, de los 63 voluntarios estudiados, 21 (33,33%) estaban en conformidad con los criterios de selección y concluyeron el protocolo. Por lo tanto, el estudio fue conducido con 20 hipertensos y 21 controles, cuyas características demográficas, socioeconómicas, antropométricas y bioquímicas fueron relatadas en la tabla 1.

Tratamiento con medicación antihipertensiva

Los hipertensos eran sometidos a la terapia antihipertensiva y eran usuarios regulares de medicación antihipertensiva (tabla 2). En ese grupo, 30% eran usuarios de diuréticos, 25% utilizaban un inhibidor de Enzima Conversora de Angiotensina (ACE) y 30% utilizaban una asociación de dos medicaciones.

Antioxidantes y biomarcadores de daño oxidativo

Los individuos hipertensos presentaron niveles disminuidos de SOD, CAT, GSH, transferrina y MDA en la sangre y niveles elevados de GPx, ascorbato, CER y carbonilo en la sangre, cuando fueron comparados a los controles. Mientras tanto, apenas de los niveles de CAT, GSH y MDA en sangre (disminuidos) y de GPx y CER (aumentados) presentaron diferencias significativas (tabla 3).

Correlación entre niveles presóricos y biomarcadores de daño oxidativo

Los tests de correlación de Pearson y Spearman revelaron una correlación positiva entre PAS y MDA ($r = 0,44$ y $p = 0,04$) en la población estudiada, y entre PAD y CAT ($r = 0,54$ y $p = 0,01$) en los controles. Entre los biomarcadores, una correlación negativa fue verificada entre MDA y GPx en los dos grupos ($r = -0,63$ y $p = 0,003$ en los hipertensos y $r = -0,63$ y $p = 0,004$ en los controles).

Discusión

Un estudio epidemiológico constató una asociación positiva entre el estrés oxidativo aumentado y la reducción del status antioxidante con factores de riesgo cardiovascular en la población en general^{15,16}. Estudios experimentales y clínicos demostraron un aumento en la producción de especies reactivas en pacientes con hipertensión esencial¹⁷⁻³⁶, algunos de los cuales son presentados en la tabla 4. Hay una elevada producción de $O_2^{\cdot-}$ en la hipertensión, que llevaría a la formación de ONOO⁻ (por reacción de $O_2^{\cdot-}$ con *NO), lo que ocurre a una tasa constante de $6,7 \times 10^9$ de mol L⁻¹ s⁻¹¹⁶, en cuanto la reacción de dismutación de $O_2^{\cdot-}$ por SOD ocurre a una tasa más lenta: 1.6×10^9 mol L⁻¹ s⁻¹⁴. Además de eso, la actividad del SOD es favorecida cuando la concentración de $O_2^{\cdot-}$ es baja y la de SOD es alta, lo que ocurre apenas en condiciones fisiológicas³. Esos aspectos explicarían, en parte, los fenómenos pro-oxidantes de la hipertensión^{3,4,16}. Además, la actividad de los sistemas antioxidantes sería reducida, lo que también favorecería el estrés oxidativo presente en la hipertensión.

Estudios clínicos demostraron una actividad de enzimas antioxidantes disminuida entre hipertensos cuando fue

comparada a los controles^{17,18}, pero aun no está claro si esa es una causa o una consecuencia de la condición hipertensiva. Así, el estrés oxidativo en un proceso crónico como la hipertensión podría consumir las reservas y perjudicar la actividad de enzimas antioxidantes.

En vista de lo que discutimos anteriormente, es posible prever niveles altos de daño oxidativo y niveles bajos de antioxidantes en hipertensos. Mientras tanto, en el presente estudio, el grupo de hipertensos presentó niveles más bajos apenas de los antioxidantes CAT y GSH, niveles más altos de GPx y CER, y niveles más bajos del marcador de daño oxidativo, MDA, en comparación con el grupo de control (tab. 3). De hecho, en lo que concierne a las enzimas antioxidantes, los estudios de hipertensos constataron niveles bajos de SOD, CAT y GPx¹⁷⁻¹⁹ (tab. 3), de manera semejante a este estudio, a excepción de la GPx, que se constató sorprendentemente alta aunque semejante a lo observado por Ide et al²⁰.

La catalasa puede ser inhibida en la presencia de $O_2^{\cdot-}$ removido inadecuadamente, generando ferroxicalasa, que no descompone H_2O_2 rápidamente¹⁰. Eso explicaría no sólo los niveles de CAT bajos, sino también los niveles de GPx altos, posiblemente indicando una mayor demanda de esa enzima, una vez que es capaz de reducir ONOO⁻ de manera eficiente, impidiendo, así, la oxidación de cadenas macromoleculares y la nitración de proteínas¹⁰. Además de eso, aunque no hayan sido constatadas diferencias significativas en la SOD, es posible considerar que los niveles reducidos de esa enzima eran probablemente debidos a la reacción de $O_2^{\cdot-}$ y *NO que es más rápida que la reacción de $O_2^{\cdot-}$ y SOD, además del hecho de que ella actúa de manera más eficiente en condiciones fisiológicas (baja concentración de $O_2^{\cdot-}$). Retornando a la CAT, se puede considerar que, con $O_2^{\cdot-}$ "desviado" para formar ONOO⁻, la producción de H_2O_2 por medio del SOD es menor o permanece en niveles normales, no exigiendo una actividad adicional. Además de eso, según fue mencionado anteriormente, esa enzima puede ser inhibida en la presencia de $O_2^{\cdot-}$ acumulado y su acción confinada a los peroxisomos de las células.

Tabla 1 - Características generales de los individuos de los controles y hipertensos

Variables	Individuos hipertensos (n = 20)	Controles (n = 21)	Valor de p
Edad, y†	49,95 ± 6,99	45,85 ± 6,31	NS
Sexo, M/F‡	14/6	15/6	NS
IMC, kg/m ² †	26 ± 2,45	26 ± 2,94	NS
Cintura, cm†	90,16 ± 8,02	93,25 ± 7,54	NS
PAS, mmHg†	139,28 ± 11,41	113,33 ± 12,30	< 0,0001*
PAD, mmHg†	95 ± 9,40	73,33 ± 8,87	< 0,0001*
Glucosa basal, mg/dL†	86 ± 10,14	81 ± 10,55	NS
Colesterol total, mg/dL†	170,85 ± 13,20	151,01 ± 23,66	NS
Clase social, C/D/Y§//	8/10/2	8/8/3	NS
Escolaridad, 0/1/2§//	9/6/5	8/5/7	NS
Renta per capita, US\$ ¶//	234,76 ± 182,34	354,73 ± 207,12	NS
Fumadoras	0	0	-
Menopausia	0	0	-

*Los Valores de P denotan diferencias entre hipertensos y el control, † test t de Student; ‡ Test X2 de Pearson; § test exacto de Fischer; // Criterios CCEB; ¶ 10 de noviembre de 2006. NS - No significativo.

Tabla 2 - Tratamiento con medicaciones antihipertensivas

Tratamiento con medicación antihipertensiva	Uso de medicación y dosaje (mg)	Pacientes (n, %)
Diurético	HCT [†] , 25 mg	6 (30%)
	Captopril 25 mg	3 (15%)
Inhibidor de ACE‡	Captopril 50 mg	2 (10%)
	HCT 25 mg + Captopril 25 mg	4 (20%)
Diurético + inhibidor de ACE	HCT 50 mg + Captopril 50 mg	2 (10%)
	HCT 25 mg + Captopril 25 mg + Atenolol 40 mg	1 (5%)
Ningún medicamento		2 (10%)
Total de pacientes		20 (100%)

† HCT Hidroclorotiazida; ‡ ACE - Enzima Conversora de la Angiotensina.

Tabla 3 - Antioxidantes y biomarcadores de estrés oxidativo en la población del estudio

Grupos de biomarcadores	Población del estudio y valores obtenidos (media ± DE y mediana)		Valor de p
	Hipertensos (H) (n = 20)	Controles (C) (n = 21)	
Enzimas antioxidantes			
SOD (U/gHb) †	1.498,85 ± 575,04 1.470,00	1.649 ± 407,43 1.722,00	NS
CAT (KU/gHb) †	68,00 ± 32,83 67,24	102,08 ± 49,36 102,48	0,013*
GPx (U/gHb) ‡	20,51 ± 9,42 21,51	7,77 ± 9,60 2,00	0,0001*
Antioxidante de baja masa molecular			
GSH (mM) ‡	5,33 ± 2,87 4,80	8,96 ± 5,19 7,00	0,003*
Ácido úrico (mg/dL) ‡	4,08 ± 1,33 3,80	3,49 ± 0,83 3,60	NS
Ascorbato (mmol/L) †	40,53 ± 12,93 37,63	34,58 ± 9,55 32,00	NS
Proteínas de transporte Fe^{2+/3+} Cu^{1+/2+}			
Transferrina (mg/dL) †	189,60 ± 32,96 188,00	194,14 ± 38,42 189,00	NS
Ceruloplasmina (mg dL) ‡	38,60 ± 8,61 37,00	33,86 ± 3,97 33,00	0,015*
Biomarcadores de daño oxidativo			
Malondialdeído (mmol/L) ‡	2,80 ± 4,49 1,42	8,51 ± 6,83 8,81	0,014*
Carbonila (nmol/gPtna) ‡	2,13 ± 1,66 1,71	1,91 ± 1,42 1,67	NS

*Los Valores de P denotan diferencias entre hipertensos y el control, † test t de Student; ‡ test de Mann-Whitney. NS - No significativo.

Con relación a la terapia farmacológica, las medicaciones antihipertensivas que actuaban como antioxidantes eran: (1) inhibidores de ACE y bloqueadores de receptores de AT₁, que actúan indirectamente por la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), una importante fuente de ERO en el endotelio^{3,4,7,8,11}; (2) betabloqueantes de tercera generación, por medio del aumento de la liberación de *NO y glutatión en la célula endotelial²¹; y (3) bloqueadores de los canales de calcio, con el aumento de la disponibilidad de óxido nítrico en la célula endotelial y aumento de la expresión de MnSOD en las células musculares lisas vasculares²².

En el grupo de hipertensos, el uso de un inhibidor de ACE (captopril) en 60% de los pacientes (40% con 25 mg/día y 20% con 50 mg/día) exige comentarios adicionales. El mecanismo antioxidante de esa medicación, aunque indirecto y sin una relación dosis-respuesta definida, envuelve la inhibición del RAAS por medio de la inhibición de la acción de la angiotensina II (ANG II), que corresponde a una ligación antioxidante y un potente estímulo para la producción de ROS en la célula endotelial, que es la ligación antioxidante y corresponde a un potente estímulo para la producción de ERO en la célula endotelial, aumentando la actividad de la oxidasa

de NADPH. Además de eso, la ANG II también suprarregula la actividad del eNOS, que es acompañada por la separación de la enzima, la reducción de la producción de *NO y el aumento de la producción de superóxido¹⁰. Ese efecto fue verificado en un estudio que encontró una asociación inversa entre el F₂-isoprostano y el número y tipo de medicación antihipertensiva [en la cual 46% correspondía al inhibidor de ACE tratado y 26%, a un bloqueador de receptor de angiotensina-1 (AT₁)],²³. Además de eso, la acción antioxidante de betabloqueantes y antagonistas de receptores de AT₁ también fue relatada en un estudio de hipertensos tratados con esos medicamentos, cuyos niveles de SOD, CAT y GPx aumentan y los niveles de 8-oxo-2'-desoxiguanosina y MDA reducen²⁴. En contraste, otro estudio²⁵ constató una capacidad antioxidante aumentada en el plasma de hipertensos utilizando diuréticos tiazídicos, pero no constató la misma correlación positiva con el inhibidor de ACE y el betabloqueante, a despecho de su acción antioxidante.

La correlación positiva evidenciada entre PAS y MDA en hipertensos es indicativa de la asociación entre la HAS y el estrés oxidativo, especialmente después de la relación negativa obtenida entre MDA y GPx en los dos grupos.

Como la glutatona actúa en conjunto con la GPx, los resultados fueron analizados en conjunto, considerando los dos fundamentales en la defensa contra la peroxidación lipídica. Cada unidad de GPx actúa por medio del consumo de dos moléculas de GSH, que es el antioxidante intracelular más importante y está presente en la célula predominantemente en la forma reducida (GSH), en detrimento de la forma oxidada (GSSG). La razón GSH/GSSG > 1, que es vital para la célula, es mantenida por un sistema de reciclado eficiente de GSH a partir de GSSG¹⁰.

En la hipertensión, fueron encontrados bajos niveles de GSH y la razón de GSH/GSSG < 1¹⁸. En este estudio, la GSSG no fue medida. Nuestros resultados de niveles bajos de GSH son coherentes con la literatura y serían explicados por el estrés oxidativo, una vez que la ERO oxida la GSH en GSSG, llevando a una caída en la GSH, lo que es agravado por la conversión de la GSH en GSSG en el proceso de desintoxicación del peróxido, por la acción de la GPx.

Con relación al ácido úrico y a la vitamina C, los niveles más elevados observados en el grupo de hipertensos no fueron estadísticamente diferentes, aunque se sepa que la hiperuricemia está asociada con la hipertensión²⁸ y la actividad antioxidante del urato envuelve diferentes reacciones (con R[•], ROO[•], ONOO⁻, y ONO₂[•])^{10,14} actuando de forma cíclica, una vez que puede ser recuperado por el ascorbato, entre otros. Además, es considerado un antioxidante plasmático potente, una vez que su concentración en el plasma es diez veces mayor que otros antioxidantes, como las vitaminas E y C¹³.

Los niveles de transferrina fueron semejantes en los dos grupos, pero los niveles de ceruloplasmina, que también es una ferroxidasa, fueron mayores en el grupo de hipertensos (tab. 3). Esa constatación también representa un importante factor de protección, en vista de la actividad de la ceruloplasmina en el transporte de cobre y ferro de oxidación para captura por medio de la transferrina, o sea, ella actúa sobre los metales de transición más importantes con relación a la capacidad de transferir electrones en su forma libre en los sistemas biológicos. Otros mecanismos antioxidantes incluyen el secuestro de O₂^{-•} y H₂O₂, la inhibición de la reacción de Fenton, protegiendo los tejidos biológicos de los efectos dañosos de la descompartimentación del hierro, la inhibición de la oxidación lipídica y el bloqueo de proteínas y los daños al DNA, siendo verificados por medio de la inhibición de la formación de carbonilo y protección de la célula contra daños y la disolución causada por la ERO^{11,27}. Mientras tanto, en situaciones de estrés oxidativo, la ceruloplasmina puede actuar como un pro-oxidante en el medio intravascular, una vez que ONOO⁻ y H₂O₂ pueden inducir la disociación de la ligación de Cu²⁺ libre de la proteína, favoreciendo su liberación en el medio intracelular, así como disminuyendo su actividad ferroxidasa²⁷. De hecho, diversos estudios constataron una correlación entre la ceruloplasmina y la enfermedad cardiovascular, y algunos estudios prospectivos y casos de control indicaron que constituye en un factor de riesgo cardiovascular²⁸, lo que corresponde a un biomarcador cuya actividad pro-oxidante parece predominar en determinadas circunstancias, incluyendo en la enfermedad cardiovascular.

Fue observada una disminución en el fenómeno de la peroxidación lipídica (LP) entre los hipertensos, ya que la

presencia del MDA (el aldehído reactivo más abundante de LP) en el suero de esos individuos era menor que en el suero de los controles (tab. 3). La presencia de grupos carbonilo en niveles semejantes, en ese caso, puede reforzar la premisa de que si el grupo de hipertensos estuviese en estrés oxidativo, el ONOO⁻ sería la especie reactiva prevaleciente, una vez que es un inductor débil de proteínas carbonilo³⁷. Cabe resaltar que, en la elección del marcador del estrés oxidativo, la naturaleza del estrés oxidativo en estudio desempeña una función de extrema importancia. Mientras tanto, la metodología disponible y la viabilidad de la aplicación de técnicas analíticas son de igual importancia, y fueron particularmente determinantes en las elecciones de este estudio.

Diversos estudios constataron una correlación positiva entre niveles elevados de MDA y las enfermedades cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión²⁹⁻³¹ en hipertensos sin terapia farmacológica¹⁸ y en hipertensos añosos utilizando medicación antihipertensiva³². A su vez, estudios envolviendo hipertensos que nunca fueron tratados³³ e hipertensos tratados^{23,34} no constataron diferencias entre hipertensos y controles en los niveles de F₂-isoprostano, otro marcador de peroxidación lipídica, a despecho de la acción antioxidante de los medicamentos antihipertensivos. Mientras tanto, otro estudio encontró una correlación positiva entre ese marcador de daño y marcadores de inflamación en hipertensos aun no sometidos a la terapia farmacológica³⁵. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase II a clase IV mostraron niveles disminuidos de MDA³⁶. Los resultados indican la posible asociación entre mecanismos de proteína de LP, tales como GPx y CER, que fueron encontrados en niveles elevados.

Es importante resaltar que, en la población del estudio, un sesgo existente era el uso de medicación. Entre tanto, la terapia farmacológica antihipertensiva (en especial medicaciones bloqueadoras de canales de calcio e inhibidores de la ECA) produce un aumento significativo del *NO, pero los niveles de enzimas antioxidantes permanecen bajos cuando son comparados a normotensos¹⁷. Otro aspecto significativo es la posibilidad de que el CER de inhiba la oxidación de proteínas, lo que fue verificado en un cultivo de células endoteliales, por medio de la formación de carbonilo en la presencia de ceruloplasmina³⁸.

El fenómeno del estrés oxidativo, así como el sistema antioxidante funcionan de forma integrada, con una serie de eventos relacionados. Esa característica y la complejidad de esos procesos necesariamente exigen una discusión no individualizada. Además de eso, es preciso tener en mente la dualidad del ambiente de reacciones de oxidación y reducción: niveles elevados de antioxidantes no son necesariamente deseables, y niveles bajos de antioxidantes, indeseables, una vez que los dos pueden resultar en estrés oxidativo.

Aunque no sea claro si el estrés oxidativo en la hipertensión es una causa o un efecto, la ocurrencia de estrés oxidativo en la hipertensión fue verificada en este estudio, corroborando las constataciones publicadas anteriormente.

La función del estrés oxidativo en la hipertensión ya está clara y bien fundamentada. Mientras tanto, aunque

varios estudios señalen hacia la disfunción endotelial y el desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y a las defensas antioxidantes, no es posible definir si el desequilibrio en reacciones de reducción y oxidación es una causa o una consecuencia de la homeostasis de la presión arterial. Este estudio reveló estrés oxidativo en la hipertensión. No obstante, son necesarios estudios adicionales para elucidar los mecanismos que llevan su génesis y de otras situaciones clínicas caracterizadas por disfunción endotelial envolviendo desequilibrio en reacciones de reducción y oxidación. De ese modo, nuestro grupo de investigación está actualmente desarrollando estudios sobre los biomarcadores del desequilibrio en reacciones de reducción y oxidación en pacientes con síndrome metabólica, hipertensión refractaria y diabetes mellitus que, como la hipertensión, son enfermedades cuyo denominador común es la disfunción endotelial.

Conclusión

Por fin, se puede concluir que, con relación a antioxidantes y marcadores de daño oxidativo, los niveles de CAT y GSH disminuidos y los niveles elevados de ceruloplasmina encontrados en pacientes hipertensos indican que ellos se encuentran en estrés oxidativo, a despecho del posible efecto atenuante de su medicación antihipertensiva. Niveles altos de GPx y MDA también pueden surgir del estrés oxidativo, una vez que (1) la enzima estaría sujeta a una mayor demanda en la presencia de ONOO⁻ en exceso,

una especie reactiva característica de la hipertensión, y (2) debido a su acción significativa en el ROO⁻, habría una disminución en la LP, con la consecuente reducción de MDA. Así, el estrés oxidativo de la hipertensión, en lo que concierne a esos biomarcadores, sería explicado por un mecanismo alternativo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes y voluntarios que participaron de este estudio de manera tan útil.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

FAPEAL, CNPq, CAPES, CAPES/COFECUB, CNPq/PADCT, BNB e FAPEAL/SESAU-AL, MS/DECIT-PPSUS financiaron el presente estudio.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de Doctorado de Sandra Mary Lima Vasconcelos por la Universidade Federal de Alagoas con análisis de biomarcadores redox en asociación con la Universidade Federal de Rio Grande do Sul.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Hipertens. 2010;17(1):1-66.
2. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. Curr Hypertens Rep. 2000;2(1):98-105.
3. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. Circulation. 2003;108(16):1912-6.
4. Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: animal and humans studies. Circulation. 2003;108(17):2034-40.
5. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension. What is the clinical significance? Hypertension. 2004;44(3):248-52.
6. Touyz RM, Schiffrin EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. Histochem Cell Biol. 2004;122(4):339-52.
7. Portaluppi F, Boari B, Manfredini R. Oxidative stress in essential hypertension. Curr Pharm Design. 2004;10(14):1695-8.
8. Sampaio WO, Santos RAS. Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Sistema renina-angiotensina: bases fisiopatológicas. Rev Bras Hipertens. 2004;11:67-70.
9. Paravicini TM, Touyz RM. Redox signaling in hypertension. Cardiovasc Res. 2006;71(2):247-58.
10. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical in biology and medicine. 4 ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
11. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Silva MAM, Gomes ACM. Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma mini-revisão. Rev Bras Hipertens. 2004;14:269-74.
12. Kuklinska AM, Mroczko B, Muzial WJ, Usowicz-Szarynska M, Borowska H, Knapp M, et al. Diagnostics biomarkers of essential hypertension: the value of prostacyclin, nitric oxide, oxidize-LDL, and peroxide measurements. Int Heart J. 2009;50(3):341-51.
13. Pinho RA, Araujo MC, Ghisi GLM, Benetti M. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. Arq Bras Cardiol. 2010;94(4):549-55.
14. Vasconcelos SML, Goulart MOFG, Moura JBF, Manfredini V, Benfato MS, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, antioxidantes e marcadores de estresse oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. Quim Nova. 2007;30:1323-38.
15. Trevisan M, Brown R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. Am J Epidemiol. 2001;154(4):348-56.
16. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000;87(10):840-4.
17. Khullar J, Relan V, Sherawat BS. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. Hypertension. 2004;43(2):e7-8.
18. Rédon J, Oliva MR, Tormo C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. Hypertension. 2003;41(5):1096-101.
19. Pedro-Botet J, Covas MI, Martin S, Rubies-Prat J. Decrease endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. J Hum Hypertens. 2000;14(6):343-5.
20. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M, et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22(3):438-42.
21. Kalinowski L, Dobrucki L, Szczepanska-Konkel W, Jankowski M, Martyniec L, Angielski S, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. Circulation. 2003;107(21):2747-52.

22. Berkels R, Egink G, Marsen TA, Bartels H, Roesen R, Klaus W. Nifedipine increases endothelial nitric oxide bioavailability by antioxidative mechanisms. *Hypertension*. 2001;37(2):240-5.
23. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft D. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med*. 2004;36(2):226-32.
24. Sáez GT, Tormos C, Giner V, Chaves J, Lozano JV, Iradi A, et al. Factors related to the impact of antihypertensive treatment in antioxidant activities and oxidative stress by-products in human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(9):809-16.
25. Skalska A, Gasowski J, Stepniewski M, Grodziki T. Antioxidative protection in hypertensive patients treated with diuretics. *Am J Hypertens*. 2005;18(8):1130-2.
26. Johnson RJ, Rodríguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005;18(3):431-40.
27. Shukla N, Maher J, Masters J, Angelini GD, Jeremy JY. Does oxidative stress change ceruloplasmin from a prospective to a vasculopathic factor? *Atherosclerosis*. 2006;187(2):238-50.
28. Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(12):1735-44.
29. Pucheu S, Coudray C, Vanazetto G, Favier A, Machecourt J, De Leiris J. Assessment of radical activity during the acute phase of myocardial infarction following fibrinolysis: utility of assaying plasma malondialdehyde. *Free Radic Biol Med*. 1995;19(6):873-81.
30. Diaz-Vélez CR, García-Castañeiras S, Mendoza-Ramos E, Hernández-López E. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1996;131(1):146-52.
31. Ghiadoni L, Magaga A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension*. 2003;41(6):1281-6.
32. Kedziora-Kornatowska K, Czuczejko J, Pawluk H, Kornatowski T, Motyl J, Szadujkis-Szadurski 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 Lett*. 2004;9(4A):635-41.
33. 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.
34. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Degan M, Menapace L, Tommasoli R, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation*. 2002;106(22):2800-5.
35. Cottone S, Mulè G, Nardi E, Vadalà A, Guarneri M, Briolotta C, et al. Relation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension. 36. Sundal S, Sharma M, Negi PC, Katoch SS. Oxidative stress and antioxidant profile in patients of heart failure. *Asian J Exp Sci*. 2005;19:41-58.
37. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev*. 2000;32(3-4):307-26.
38. Krsek-Staples JA, Webster RO. Ceruloplasmin inhibits carbonyl formation in endogenous cell proteins. *Free Radic Biol Med*. 1993;14(2):115-25.