



**ISSN: 1561-3194**

**Rev. Ciencias Médicas. agosto 2003; 7(2): 1-4**  
**EDITORIAL**

## **Hipertensión arterial, angiotensina II y stress oxidativo**

### **Hypertension, angiotensin-II and oxidative stress**

La hipertensión renovascular es una forma potencialmente curable de hipertensión secundaria generalmente debida a aterosclerosis o a displasia fibromuscular de una o ambas arterias renales. El elemento crítico que promueve la hipertensión en esta afección es la perfusión arterial reducida en uno o ambos riñones. Conduciendo a un aumento en la producción de renina que eleva los niveles de angiotensina II en la circulación. El Estado hipertensivo con renina elevada resultante está vinculado con un incremento moderado o severo de la presión sanguínea con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular y pérdida progresiva de la función renal<sup>1-2</sup>

El tratamiento de la hipertensión renovascular con angioplastia, con stents o con cirugía brindada una oportunidad para disminuir la tensión arterial y así prevenir la progresión de disfunción renal y enfermedad cardiovascular Higashi y sus colegas<sup>3</sup> han reportado que pacientes con hipertensión renovascular unilateral muestran deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio de la arterial braquial y que esta alteración se corrige mediante angioplastia o administrando un antioxidante, el ácido ascórbico (Vitamina C). Aún más la mejoría en la función endotelial se correlaciona con dos índices de estrés oxidativo; estos autores sugieren que los pacientes con estenosis de arteria renal unilateral tienen una forma de hipertensión que es caracterizada por incremento sistémico y vascular del sistema renina angiotensina. Como se detalla en una revisión de Dzau<sup>4</sup>, la activación del sistema reninaangiotensina en el tejido cardiovascular a menudo acompaña a una activación sistemática de este sistema y puede presentar el principal contribuidor de la enfermedad cardiovascular. Verdaderamente en el reporte de Higashi y colaboradores<sup>3</sup> la angioplastia redujo significativamente la actividad de renina plasmática y de angiotensina II así como la presión sanguínea y el stress oxidativo. Existe evidencia acumulada de que la angiotensina II incrementa el stress oxidativo vascular así como la vasoconstricción<sup>5,7</sup>.

La activación del sistema renina-angiotensina en el tejido<sup>3-4</sup>, así como el aumento sistema renina angiotensina sistémico eleva la producción vascular de especies reactivas de oxígeno, en parte a través de la unión de la membrana con NADH y con el NADPH oxidasa<sup>7</sup>. Estas enzimas oxidadas están presentes en las células

endoteliales, en las células musculares lisas vasculares, en los fibroblastos y en las células mononucleares fagocíticas. La actividad vascular aumentada de NADH y NADPH oxidasa incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno por varias vías, incluyendo el aumento en la activación de la xantina -oxidasa, la autooxidación del NADH y la inactivación de la superóxido dismutasa<sup>7</sup>.

Existe evidencia de que el incremento resultante en la degradación del óxido nítrico o la inactivación por las especies reactivas de oxígeno más que reducir la producción de óxido nítrico por sí mismo, juega el papel principal en el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio en la Diabetes Mellitus y en otras enfermedades vasculares, caracterizadas por el aumento de la activación tisular del sistema renina angiotensina<sup>8-11</sup>. De esta forma, la producción elevada de especies reactivas de oxígeno causan una pérdida de la biodisponibilidad del óxido nítrico, que deteriora la vasodilatación endotelio dependiente<sup>9-10</sup>. La reacción de los radicales de oxígeno con el óxido nítrico conduce a la producción de peroxinitrito<sup>11</sup> un oxidante potente que posteriormente contribuye a la vasoconstricción y al daño vascular<sup>12</sup>. En el estudio de Higashi y colaboradores, la infusión de ácido ascórbico, un antioxidante mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio del antebrazo, antes pero no después de la angioplastia<sup>3</sup>. Otros<sup>13</sup> han planteado que la vasoconstricción inducida por una infusión aguda de angiotensina II puede ser atenuada mediante la infusión simultánea de ácido ascórbico, una observación compatible con el planteamiento de que la angiotensina II induce la vasoconstricción, en parte a través de la activación de NADPH oxidasa y del aumento en la producción de aniones superóxidos; estas observaciones proveen evidencia adicional del papel del estrés oxidativo inducido por la angiotensina II mediando en el deterioro de la vasodilatación endotelio dependiente en la hipertensión renovascular<sup>14</sup>. El rol fundamental de la angiotensina II en generar especies reactivas de oxígeno en el lecho vascular a través de la activación de las NADPH oxidasas se evidencia posteriormente por la observación de que este efecto puede ser experimentalmente<sup>15</sup> por los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II y en la hipertensión arterial esencial empleando dichos bloqueadores de los receptores de la angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.<sup>15</sup>

Aunque la reducción en los marcadores del stress oxidativo y la mejoría asociada en la vasodilatación endotelio dependiente después de angioplastia<sup>3</sup> puede deberse a reducciones en los niveles circulantes y tisulares de angiotensina II, la reducción de la presión arterial después de la angioplastia puede jugar también un importante papel<sup>9-15</sup>. Estudios en animales con hipertensión y en seres humanos con hipertensión arterial esencial han demostrado que la disfunción endotelial está asociada con un exceso de radicales de oxígeno y un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno.

Se ha sugerido<sup>9</sup> que en la hipertensión esencial existe un desbalance entre el incremento en la producción de radicales de oxígeno y la disminución en la actividad antioxidante. Verdaderamente los niveles de "basureros" de radicales libres, tales como el glutatión, la superóxido dismutasa y la Vitamina E están deprimidos en los pacientes hipertensos<sup>11</sup>.

Aún más, el ácido ascórbico normaliza la función endotelial restableciendo la vasodilatación del endotelio mediada por el óxido nítrico en pacientes con hipertensión esencial. Adicionalmente las fuerzas mecánicas generadas por la hipertensión son capaces de estimular los sistemas renina-angiotensina autocrino y paracrino dentro del vaso. La angiotensina II es producida en la pared arterial en respuesta al aumento de la tensión de la pared arterial<sup>4</sup>. Este estrés mecánico también incrementa los niveles de proteína del receptor de la angiotensina II tipo I. Así en el estudio de Higashi y col reducciones en la presión sanguínea después de la

angioplastia de la arteria renal pueden disminuir posteriormente el sistema vascular local de renina angiotensina, contribuyendo a mejorar la vaso dilatación endotelio-dependiente. Por ende algo de la mejoría en la función endotelial y las reducciones asociadas en el estrés oxidativo después de la angioplastica debe ser debido a la disminución de la presión sanguínea aunque los cambios no fueron estadísticamente correlacionados. Se necesitarán más estudios para determinar la importancia del sistema vascular renina-angiotensina comparado con el de la presión sanguínea en promover estrés oxidativo y disfunción endotelial en pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Welck WJ. La fisiopatología de la liberación de renina en la hipertensión renovascular. *Semin. Nephrol.* 2000; 20: 394-401.
2. Lerman LO, Rodríguez-Porcel M et al. Estrés oxidativo incrementado en la hipertensión renovascular experimental. *Hipertensión* 2001; 37: 541-6.
3. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K. La función endotelial y el estrés oxidativo en la hipertensión renovascular. *N Engl J Med* 2002; 346: 1954-62.
4. Dzau VJ, Theodore Cooper. Conferencia: angiotensina tisular y patobiología de la enfermedad vascular: Una hipótesis unificadora. *Hipertensión* 2001; 37: 1047-52.
5. Griendling KK, Minieri CA, Alexander RW. La angiotensina II estimula la actividad del NADH y de NADPH oxidasa en cultivo de células musculares lisas vasculares. *Circ Res* 1994; 74: 1141-8.
6. Rajagopalan J, Kurz S, Munzl T, et al. La hipertensión mediada por la angiotensina II en la rata incrementa la producción vascular de superóxido via activación de NADH/NADPH oxidasa de membrana: contribuciones a las alteraciones del tono vasomotor. *J.Clin. Invest* 1996; 97: 1916-23.
7. Molinay H, Wendt M, Szocks K, et al. Efectos de la infusión de angiotensina en la expresión y función del NADPH oxidasa y sobre los componentes de la señalización óxido nítrico / GMPc. *Circ. Res* 2002; 90: E58- E65.
8. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular: Una actualización. *Hipertensión* 2001; 37: 1053-9.
9. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Función endotelial en la hipertensión: el papel del anión superóxido. *Hipertensión* 1999; 34: 539-45.
10. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, et al. Investigación dentro de las fuentes de superóxido en los vasos sanguíneos humanos: la angiotensina II incrementa la producción de superóxido en la arteria mamaria interna humana. *Circulación* 2000; 101: 2206-12.
11. Iranik. Señalización oxidante en el crecimiento celular vascular, muerte y supervivencia: una revisión de los papeles de las especies reactivas de oxígeno sobre el músculo liso y la célula endotelial mitogénica. *Circ. Res* 2000; 87: 179-83.

12. Stroes Es, Koomans MA, Rabelink TJ. Estimulación simultánea aguda del óxido nítrico y de los radicales de oxígeno por la angiotensina II in vivo en seres humanos J. Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 420-4.

13. Cai H, Harrison DG. Disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares: Papel del estrés oxidante. Circ Res 2000; 87: 840-4.

14. Hornig B, Landmesser U, Kohler C, et al. Efecto comparativo de la inhibición de la ECA y del antagonismo del receptor de la angiotensina II Tipo 7 en la biodisponibilidad del óxido nítrico en pacientes con cardiopatía isquémica: Papel de la superóxido dismutasa. Circulación 2001; 103: 799-805.

15. Zalba G, San José G, Moreno MU, et al. El estrés oxidativo en la hipertensión arterial. Papel del NADPH oxidasa. Hipertensión 2001, 38: 1395-9.

**Dr. Eduardo Ramón Paz Paula.**

**Especialista II Grado en Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "León Cuervo Rubio". Pinar del Río. Cuba.**