

Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial

Dr. Yosit Ponce Gutiérrez^a✉, Dr. Arik Ponce Gutiérrez^a, MSc. Dr. Arnaldo Rodríguez León^b y Dra. Katherin Cabrera García^a

^a Policlínico "Juan B. Contreras Fowler". Ranchuelo, Villa Clara, Cuba.

^b Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 14 de octubre de 2013

Aceptado: 05 de noviembre de 2013

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

CMLV: células del músculo liso vascular

ECA: enzima convertidora de angiotensina

EO: Estrés oxidativo

ERO: especies reactivas del oxígeno

HTA: hipertensión arterial

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa

ON: óxido nítrico

ONS: óxido nítrico sintetasa

ONSe: ONS endotelial

SOD: superóxido dismutasa

Versiones On-Line:

[Español](#) - [Inglés](#)

✉ Y Ponce Gutiérrez

Camilo Cienfuegos N° 63,

e/ Carmen Rivero y Federico Escobar.

Ranchuelo, Villa Clara, Cuba.

Correo electrónico:

froilanponce@capiro.vcl.sld.cu

RESUMEN

La producción aumentada de las especies reactivas de oxígeno ha sido implicada con varias enfermedades crónicas, incluida la hipertensión arterial. El estrés oxidativo es, a su vez, causa y consecuencia de esta hipertensión. La mayor fuente de especies reactivas de oxígeno cardiovascular, renal y neural es la enzima NADPH oxidasa. El estrés oxidativo se relaciona con disfunción endotelial, inflamación, hipertrofia, apoptosis, migración celular, fibrosis y angiogénesis; procesos importantes involucrados en la remodelación vascular de la hipertensión arterial. A pesar de la gran cantidad de datos que implican al estrés oxidativo como un factor causante de la hipertensión experimental, los resultados en humanos son menos conclusivos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la hipertensión arterial. La mejor comprensión de estos mecanismos permitirá establecer una conducta más integral ante esta frecuente enfermedad.

Palabras clave: Estrés oxidativo, Especies reactivas del oxígeno, Hipertensión arterial

Role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension

ABSTRACT

The increased production of reactive oxygen species has been involved in several chronic diseases, including hypertension. Oxidative stress is, in turn, cause and consequence of this hypertension. The enzyme NADPH oxidase is the major source of reactive species of cardiovascular, renal and neural oxygen. Oxidative stress is associated with endothelial dysfunction, inflammation, hypertrophy, apoptosis, cell migration, fibrosis and angiogenesis; important processes involved in vascular remodeling of hypertension. Despite the large amount of data that involve oxidative stress as a causative factor of experimental hypertension, results in humans are less conclusive. The aim of this review is to describe the role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. A better understanding of these mechanisms will allow a more comprehensive behavior to this common disease.

Key words: Oxidative stress, Reactive oxygen species, Hypertension

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad crónica en que la tensión arterial (TA) se encuentra con cifras de 140/90 o más. En el mundo, cerca de un billón de personas padecen de HTA, y se estima que esta cifra puede aumentar a 1,5 billones para el año 2025. La génesis exacta es desconocida, pues solo aproximadamente el 5 % de los pacientes hipertensos presenta una causa precisa¹.

A nivel molecular, numerosos factores han sido implicados en la fisiopatología de la HTA, como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la inflamación, el receptor de señales acoplado a la proteína G aberrante y la disfunción endotelial. Común a estos factores encontramos el estrés oxidativo a largo plazo, que causa producción excesiva de especies reactivas del oxígeno (ERO) vascular, disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico y reducción de la capacidad antioxidante². En el sistema vascular las ERO tienen un papel fisiológico en el control de la función endotelial y el tono vascular, y un rol fisiopatológico relevante en la inflamación, hipertrofia, proliferación, apoptosis, migración, fibrosis y angiogénesis; importantes factores en la remodelación vascular y la disfunción endotelial asociadas a la HTA³.

Casi todos los modelos experimentales de HTA demuestran algunas formas del exceso oxidativo. Como la inhibición de las enzimas generadoras de ERO, los antioxidantes y los depuradores de las ERO reducen la TA mientras que los pro-oxidantes la incrementan, se ha sugerido que las ERO están causalmente asociadas a la HTA, al menos en los modelos animales⁴. A pesar de que una gran cantidad de datos mantienen el papel del estrés oxidativo en la hipertensión experimental, la evidencia en la HTA humana es poca. La mejor comprensión de estos mecanismos, permitirá contar con conocimientos más profundos que garanticen una mejor prevención, control y la aparición de nuevos objetivos terapéuticos y tratamientos novedosos para esta enfermedad.

Estrés oxidativo (EO): es un estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis oxidación-reducción, es decir, existe un desbalance entre

prooxidantes y antioxidantes⁵.

Radicales libres: son moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón desapareado o impar en el orbital externo, que le confiere una configuración especial de gran inestabilidad. Esto lo hace muy inestable, extraordinariamente reactivo y de vida efímera, con una enorme capacidad para combinarse inespecíficamente en la mayoría de los casos, así como con la diversidad de moléculas integrantes de la estructura celular: carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos⁵.

Especies reactivas del oxígeno: son una variedad de radicales libres formados a partir del O₂ (Tabla). Las ERO se inactivan por mecanismos enzimáticos o de atrapamiento⁵.

EFFECTO NOCIVO DE LAS ERO SOBRE LAS BIOMOLÉCULAS

El daño celular producido por las ERO ocurre sobre diferentes biomoléculas.

Lípidos

Es aquí donde se produce el daño mayor en un proceso que se conoce como peroxidación lipídica, afecta a las estructuras ricas en ácidos grasos poliinsaturados, ya que se altera la permeabilidad de la membrana celular, por lo que se produce edema y muerte celular. La peroxidación lipídica o enranciamiento oxidativo representa una forma de daño tisular que puede ser desencadenado por el oxígeno, el oxígeno atómico (*singlete**), el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo. Los ácidos grasos insaturados son componentes esenciales de las membranas celulares, por lo que se cree son importantes para su funcionamiento normal; sin embargo, son vulnerables al ataque oxidativo iniciado por las ERO⁶.

Los factores que influyen en la magnitud de la peroxidación lipídica son:

- La naturaleza cualitativa y cuantitativa del agente inicializador.

Tabla. Ejemplos de ERO.

O ₂ ⁻ : Superóxido	¹ O ₂ : Oxígeno Singlete	ROO ⁻ : Peroxil
OH ⁻ : Radical Hidroxilo	RO ⁻ : Alcoxil	ROOH: Hidroperóxido orgánico
H ₂ O ₂ : Peróxido de hidrógeno ^Ω	HOCl: Ácido hipocloroso	OONO ⁻ : Peroxinitrito

^Ω No es estrictamente un radical libre, pero por su capacidad de generar OH en presencia de metales (hierro, cobre) se incorpora como tal. Este proceso se denomina reacción de Fenton.

- Los contenidos de la membrana en ácidos grasos poliinsaturados y su accesibilidad.
- La tensión de oxígeno.
- La presencia de hierro.
- El contenido celular de antioxidantes (betacarotenos, alfatocoferoles, glutatión).
- La activación de enzimas que pueden hacer terminar la cadena de reacción como es el caso de la glutatión peroxidasa.

Una vez que se inicia, el proceso toma forma de “cascada”, con producción de ERO que lleva a la formación de peróxidos orgánicos y otros productos, a partir de los ácidos grasos insaturados; una vez formadas, estas ERO son las responsables de los efectos citotóxicos⁶.

Proteínas

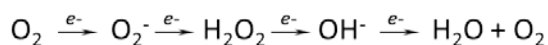
Hay oxidación de un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, y por último hay formación de grupos carbonilos⁵.

Ácido desoxirribonucleico (ADN)

Ocurren fenómenos de mutaciones y carcinogénesis, hay pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño a un gen específico, modificaciones oxidativas de las bases, delecciones, fragmentaciones, interacciones estables ADN-proteínas, reordenamientos cromosómicos y desmetilación de citosinas del ADN que activan genes. El daño se puede realizar por la alteración (inactivación/pérdida de algunos genes supresores de tumores que pueden conducir a la iniciación y progresión de la carcinogénesis). Los genes supresores de tumores pueden ser modificados por un simple cambio en una base crítica de la secuencia del ADN⁵.

GENERACIÓN VASCULAR DE ERO

Las ERO son producidas como intermediarios de las reacciones de reducción-oxidación formando H_2O y O_2 .



La secuencia de la reducción univalente del O_2 es^{7,8}:

De las ERO generadas en las células vasculares, el O_2^- (anión superóxido) y el H_2O_2 (peróxido de hidrógeno) parecen ser particularmente importantes. En los sistemas biológicos, el O_2^- es de vida media corta y tras su reducción rápida forma H_2O_2 por la acción de la

enzima superóxido dismutasa (SOD), de la cual han sido caracterizadas 3 isoformas en mamíferos: cobre/cinc SOD (SOD1), SOD mitocondrial (SOD2) y SOD extracelular (SOD3)⁹. La carga de O_2^- hace difícil que pueda atravesar las membranas celulares, exceptuando la posibilidad que pueda pasar por los canales iónicos. El H_2O_2 tiene una vida media más larga que el O_2^- , es relativamente estable y es fácilmente difusible entre las células. La distintas propiedades químicas entre O_2^- y H_2O_2 y sus diferentes sitios de distribución sugieren que las distintas especies de ERO activan diversas vías de señales, las cuales guían a la divergencia, oponiendo potencialmente las respuestas biológicas¹⁰.

Todos los tipos de células vasculares producen ERO, incluyendo las endoteliales, del músculo liso, los fibroblastos adventiciales, los adipocitos perivasculares y las células fagocíticas (neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos). Estas ERO pueden ser formadas por varias enzimas, incluyendo la xantina óxido-reductasa, la óxido nítrico sintetasa, las enzimas respiratorias mitocondriales y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa (NADPH) oxidasa. De estas enzimas las mitocondriales y la NADPH oxidasa parecen ser particularmente importantes en la HTA¹¹⁻¹⁴.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ASOCIADA AL ESTRÉS OXIDATIVO

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial ha sido implicada en la fisiopatología de diferentes formas de enfermedad cardiovascular, incluida la HTA. Esta disfunción puede ser definida como un deterioro de las acciones del endotelio en la vasodilatación, el aumento del estado proinflamatorio y de la actividad protrombótica. Estos fenómenos llevan a un estado de inflamación vascular que puede mediarse parcialmente por las ERO formadas por las células mononucleares activadas¹⁵.

El EO vascular y la HTA

El EO constituye un mecanismo común de lesión en muchos tipos de procesos de la enfermedad hipertensiva, y ocurre cuando hay un desequilibrio entre la generación de ERO y los sistemas antioxidantes de defensa del organismo. La familia de ERO comprende muchas moléculas que producen efectos divergentes en la función celular. Precisamente, muchas de estas acciones están asociadas con cambios patológicos observados en la enfermedad cardiovascular. Los efectos de las ERO son mediados través de la regulación

redox-sensible de múltiples moléculas de señalización y segundos mensajeros¹⁶⁻¹⁸. Varios estudios han demostrado cantidades exageradas de ERO en los pacientes con HTA esencial y varios modelos animales de hipertensión¹⁹⁻²¹; estos pacientes y los animales de experimentación tienen un estado antioxidante disminuido²², lo que acumula una mayor evidencia de que el EO podría estar involucrado en la hipertensión esencial²³. Recientemente fue demostrada una fuerte relación entre la TA y algunos parámetros relacionados con el EO²⁴. Otros estudios experimentales evidenciaron que ratones con deficiencias genéticas en las enzimas generadoras de ERO tienen menor TA en comparación con los ratones de tipo salvaje^{25,26}. Además en cultivos de células de músculo liso vascular provenientes de arterias de ratas y humanos hipertensos, la producción de ERO está aumentada, la señalización redox-dependiente amplificada, y la actividad antioxidante reducida²⁷. Los efectos beneficiosos de agentes antihipertensivos clásicos, como los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II, y bloqueadores de los canales de calcio, son mediados en parte por la disminución del EO vascular^{28,29}.

Las fuentes de ERO en la pared vascular

En los vasos sanguíneos existe una variedad de fuentes enzimáticas y no enzimáticas de ERO. La mejor caracterizada es la NADPH oxidasa. Además, otras varias enzimas pueden contribuir a la generación de ERO, como la xantina oxidasa, la óxido nítrico sintetasa (ONS) y las enzimas mitocondriales.

NADPH Oxidasa

Es la fuente bioquímica primaria de ERO en la vasculatura, particularmente el O_2^- . También tiene importancia en el riñón, por lo que juega un papel importante en la disfunción renal y el daño vascular en condiciones patológicas³⁰. Este sistema cataliza la reducción de O_2 molecular por la NADPH, que funciona como un donador de electrones en la generación de O_2^- . La NADPH oxidasa es un regulador positivo en la hipertensión por mecanismos humorales y de señales. La angiotensina II es el estímulo más estudiado en la regulación positiva de la NADPH oxidasa, pero la endotelina 1 (ET-1) y la urotensina II también pueden participar en la activación de la NADPH oxidasa, lo que conduce a un incremento de ERO. El efecto más cono-

cido del O_2^- generado por la NADPH oxidasa es la inactivación del óxido nítrico (ON) en una reacción en que se forma peroxinitrito, que daña la acción vasodilatadora del endotelio y desacopla la ONS endotelial (ONSe), lo que conlleva a una producción adicional de O_2^- ^{25,31}. En la vasculatura, la activación de la NADPH oxidasa ha sido fuertemente asociada con la HTA³².

Desacoplamiento de la ONSe

La función primaria de la ONSe es la producción de ON que regula la vasodilatación. No obstante, la deficiencia u oxidación de la L-arginina y el tetrahidrobiopterin (BH4), que son 2 cofactores esenciales en el funcionamiento de la ONSe, están asociados con el desacoplamiento de la vía L-arginina- ON, lo que ocasiona una disminución en la formación de ON y el incremento de la generación de O_2^- , mediada por la ONSe desacoplada.

La NADPH oxidasa es la fuente inicial de ERO. El O_2^- se combina con el NO formado por la ONSe para formar peroxinitrito³³, el que a su vez oxida y desestabiliza la ONSe para producir el O_2^- adicional³⁴. El O_2^- también lleva a la oxidación del BH4 que promueve el desacoplamiento de la ONSe y una producción más extensa de ERO.

Xantina oxidasa

La xantina oxidasa es también una fuente importante de ERO en el endotelio vascular³⁵. Cataliza los últimos dos pasos del metabolismo de la purina. Durante este proceso, el O_2 se reduce al O_2^- . Hay evidencia que hace pensar la participación de esta enzima en la HTA. En ratas hipertensas se han demostrado niveles elevados de xantina oxidasa endotelial y aumento de la producción de ERO, que están asociados con el aumento del tono arteriolar³⁰. Además de los efectos en la vasculatura, esta xantina puede tener una función en el daño final de los órganos diana en la HTA³⁶.

Mitocondria

Las mitocondrias son la mayor fuente y blanco de las ERO. Algunos de los O_2^- producidos en el espacio intermembranal pueden pasar al citoplasma³⁷. La ubiquinona o coenzima Q produce el O_2^- cuando está parcialmente reducida (en forma de semiquinona), y un antioxidante cuando se encuentra totalmente reducida³⁸. El complejo I produce la mayoría del O_2^- que se genera en las mitocondrias de los mamíferos. Los complejos II y IV no son sitios normalmente significativos

en la producción de ERO. Un desacople moderado del complejo I es muy efectivo en la disminución de la producción de O_2^- y se ha publicado que existe disminución de la actividad enzimática antioxidante en los pacientes con HTA³⁹.

Papel de los componentes de la pared vascular

El endotelio es sensible a cambios mecánicos y hormonales; en respuesta, libera agentes que regulan la función motora. No hay ninguna duda de que el endotelio tiene un papel protector y regulador a través de la generación de sustancias vasorrelajantes. En circunstancias patológicas el endotelio produce factores vasoconstrictores como ET-1, angiotensina II, urotensina II,

aniones superóxidos, prostaglandinas vasoconstrictoras y tromboxano A_2 , los cuales pueden liberarse y contribuir a los efectos vasoconstrictores paradójicos.

Las células del músculo liso vascular (CMLV) no sólo participan en la regulación a corto plazo del diámetro del vaso sanguíneo y, por consiguiente, de la TA, sino que también intervienen en la adaptación a largo plazo a través de la remodelación estructural. Las ERO median muchos de estos procesos fisiopatológicos (Figura).

La adventicia pueden contribuir a la HTA ya sea al reducir la biodisponibilidad de ON o al participar en la remodelación vascular mediada por las ERO.

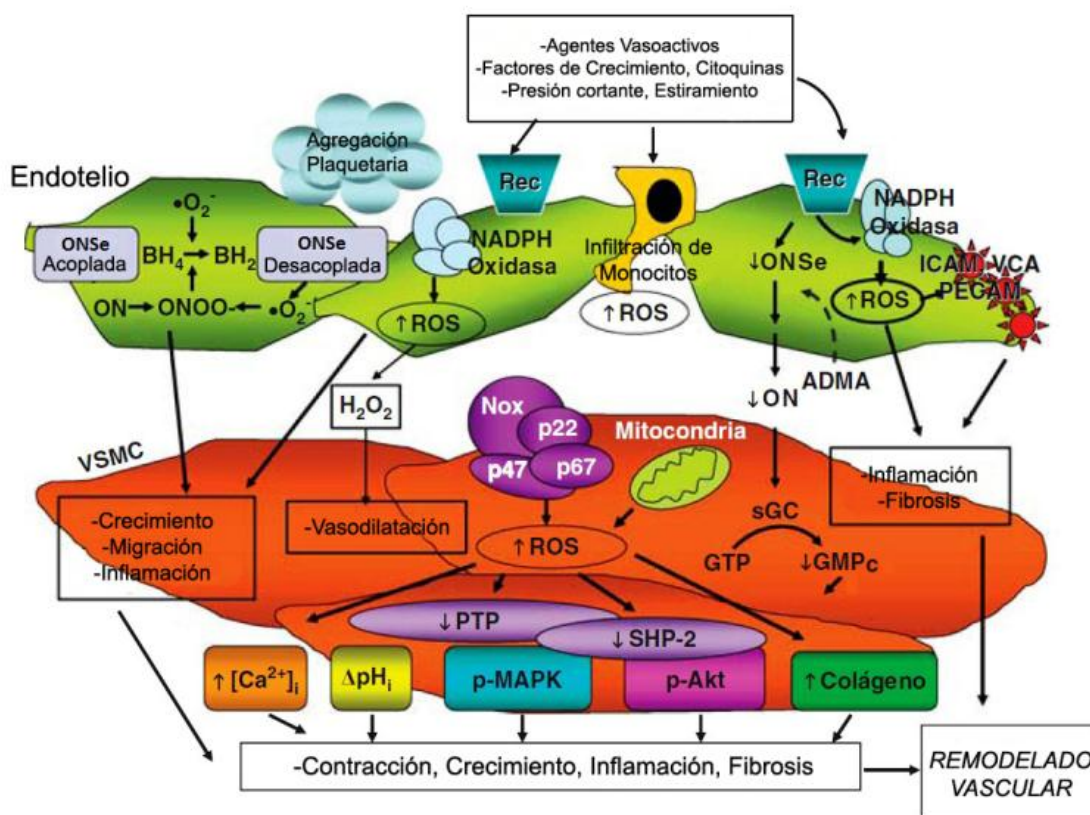


Figura. Remodelado vascular de la hipertensión inducido por el Estrés Oxidativo. La activación de las enzimas generadas de ERO, como la NADPH oxidasa, la actividad simultánea de la ONSe desacoplada y las enzimas mitocondriales en el endotelio y las células musculares lisas vasculares conlleva a la disminución de la producción de ON y la generación aumentada de O_2^- y H_2O_2 , los cuales influyen sobre moléculas de señalización sensibles a los cambios oxidativos como las MAPKs, PTPs, los canales iónicos, factores de transcripción que inducen la expresión de las moléculas de adhesión proinflamatoria (ICAM), las moléculas de adhesión de la célula vascular y moléculas de adhesión plaquetaria al endotelio (PECAM). Estos procesos conducen al crecimiento vascular, fibrosis, contracción/dilatación, inflamación y la agregación de plaquetas, los cuales sustentan el daño vascular y la remodelación estructural en la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares.

Leyenda: ADMA (Dimetilarginina asimétrica); BH4 (tetrahidrobiopterina); GMPc (guanosina monofosfato cíclico); GTP (guanosina trifosfato); ONSe (óxido nítrico sintasa endotelial); MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógeno); NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfatasa); N(G)-dimetil-L-arginina (inhibidor endógeno de la ONS); p (proteína fosforilada); PTP (proteína tirosina fosfatasa); Rec (receptor); sGC (guanililciclase soluble); SHP-2, (proteína tirosina fosfatasa-2 contiene el dominio SH2); VSMC (células musculares lisas vasculares). Modificada de Touyz RM y Briones AM. Hypertension Research. 2010;5-14¹⁰.

Papel de los factores y hormonas vasculares

El ON tiene una importante función como regulador paracrino del tono vascular. Fisiológicamente el ON inhibe la adhesión leucocitaria al endotelio, la proliferación y migración de CMLV, y la agregación plaquetaria, manteniendo de esta forma saludable el endotelio vascular. Por consiguiente tiene muchos efectos beneficiosos. La disminución de la biodisponibilidad de ON en la vasculatura reduce su capacidad vasodilatadora y contribuye a la HTA. La enzima que cataliza la formación de ON a partir de O_2 y arginina es la ONS, la cual, de hecho, es una familia entera de enzimas. La ONSe es la isoforma predominante de la ONS en la pared vascular. El estímulo de los receptores por sus agonistas llevan a la rápida activación de la enzima y la tensión cortante y los moduladores alostéricos son importantes reguladores de su actividad⁴⁰. Además de su acción vasodilatadora y antiproliferativa, el ON tiene una importante función que antagoniza los efectos de la angiotensina II, las endotelinas y las ERO. El ON difunde como un gas al músculo liso subyacente en donde interactúa con diferentes receptores moleculares como la guanililciclase soluble.

La producción normal de ON tiene una función crucial en el mantenimiento de las condiciones fisiológicas dentro del sistema cardiovascular. La L-arginina, un sustrato de la ONSe, parece ser una molécula prometedora en la preservación de la formación de ON; sin embargo, la L-arginina falla en la prevención de cifras altas de TA y el remodelado del ventrículo izquierdo, debido al tratamiento crónico con el éster del metilo de N-nitro-L-arginina que es un inhibidor de la ONSe⁴¹. El captopril previene completamente la HTA por deficiencia de ON sin mejorar la actividad de la ONS. El ON también ejerce una retroalimentación negativa sobre la ECA. Los grupos tioles protegen el ON de la oxidación al recoger los desechos de ERO y formar nitrosotioles, efectos que prolongan la vida media y la duración de la acción del ON^{42,43}.

Los niveles reducidos de ON pueden atribuirse a la elevación de las ERO. El O_2^- se combina con el ON para formar peroxinitrito que oxida al BH4 y desestabiliza la ONSe para producir más O_2^- ^{33,34}, lo que aumenta aún más el EO. Por eso, el equilibrio entre el ON y la angiotensina II en el centro vasomotor es muy importante para la regulación del tono simpático.

Sistema de la Renina-Angiotensina

Este sistema tiene un papel importante en el desarro-

llo de enfermedad cardiovascular. La angiotensina II es un potente péptido vasoactivo que se forma en el lecho vascular rico en ECA. Cuando su producción aumenta sobre los niveles normales, induce la remodelación vascular y la disfunción endotelial, que se asocian a cifras altas de TA, y como es un activador potente de la NADPH oxidasa, contribuye a la producción de ERO^{44,45}. En ratas y ratones donde la HTA es inducida por infusión de angiotensina II, la expresión de las subunidades de la NADPH oxidasa, la actividad oxidante y la generación de ERO están aumentados⁴⁶. Esta angiotensina II no solamente aumenta la actividad de la NADPH oxidasa, sino que también regula positivamente la actividad de la SOD, posiblemente para compensar los niveles aumentados de ERO. En situaciones donde este efecto compensatorio es eficaz, los niveles de ERO pueden mantenerse normales, incluso en condiciones prooxidantes. No obstante, cuando la producción de ERO se vuelve incontrolable, los mecanismos compensatorios son insuficientes y se desencadenan las consecuencias fisiopatológicas⁴⁷.

El captopril y el enalapril previnieron los aumentos de la TA en la hipertensión inducida de ratas jóvenes, por inhibición de la ECA. El captopril, probablemente debido al papel antioxidante de su grupo tiol, tuvo un efecto antihipertensivo más eficaz que el enalapril⁴⁸. En cambio, el ON no sólo antagoniza los efectos de la angiotensina II en el tono vascular, el crecimiento celular y la excreción renal de sodio, sino que también regula negativamente la síntesis de ECA y la expresión de receptores de angiotensina 1. Por tanto, la inhibición de la ECA regula positivamente la expresión de la ONS. La capacidad de la angiotensina II para inducir disfunción endotelial también es debida a su capacidad para regular negativamente la guanililciclase soluble, lo que ocasiona daño en la señalización de ON/GMPc.

Acetilcolina

En los vasos sanguíneos la acetilcolina induce la dilatación del endotelio por medio de la producción de factores endoteliales, principalmente ON, el cual difunde a la capa de músculo liso vascular subyacente e induce vasorrelajación. La disminución de la biodisponibilidad de ON ocasiona una reducción significativa de la vasodilatación mediada por la acetilcolina^{48,49} y la consecuencia del aumento global de las ERO es la disminución del ON.

ET-1

Las endotelinas son potentes isopéptidos vasoconstrictores producidos por diferentes tejidos vasculares, entre ellos el endotelio vascular. La ET-1 es la principal endotelina generada en el endotelio y la más importante en el sistema cardiovascular. Cuando es administrada en altas concentraciones, se comporta como un vasoconstrictor potente que es capaz de ejercer una serie de efectos, como alterar la TA. La ET-1 actúa a través de dos receptores: ET_A y ET_B. El receptor de ET_A media la vasoconstricción por vía de la activación de la NADPH oxidasa, la xantina oxidasa, la lipoxigenasa, el desacoplamiento de la ONSe y las enzimas de las cadenas respiratorias mitocondriales. El receptor de ET_B induce la relajación de las células endoteliales⁵⁰. Muchos factores que normalmente estimulan la síntesis de ET-1, (por ejemplo: trombina y angiotensina II) también causan la elevación de vasodilatadores, como la prostaciclina (PGI₂) y el NO, o ambos, que se oponen a la función vasoconstrictora de la ET-1. Por eso se ha informado que la HTA esencial se caracteriza por un aumento del tono vasoconstrictor mediado por la ET-1, además de la disminución de ET_B como consecuencia de la producción disminuida de ON, o su pobre biodisponibilidad.

Urotensina-II

La urotensina II es un poderoso péptido vasoactivo⁵¹ y es, de hecho, el vasoconstrictor más potente que se ha identificado. Funciona a través de la activación de la NADPH oxidasa. El papel de la urotensina II en la HTA aún no es bien comprendido, pues la respuesta vasoconstrictora parece ser variable y muy dependiente del lecho vascular; no obstante, la vasoconstricción no es su único efecto ya que se han identificado receptores de urotensina II en otros órganos^{52,53}. Este péptido también parece funcionar como un vasodilatador potente en algunos vasos aislados⁵⁴.

Norepinefrina

Las CMLV son inervadas principalmente por el sistema nervioso simpático a través de los receptores adrenérgicos. Tres tipos de receptores están presentes en las CMLV: α_1 , α_2 y β_2 . La norepinefrina estimula la proliferación del músculo liso vascular. En adición, la sobreexpresión del NO aumenta las cifras de PA debido a la activación del sistema nervioso simpático mediado por el incremento del EO¹⁶.

Prostaglandinas

La PGI₂ es otro vasodilatador producido en el endotelio que relaja el músculo liso vascular. Es liberada en cantidades superiores en respuesta a diferentes compuestos como la trombina, el ácido araquidónico, la histamina y la serotonina. La enzima prostaglandina H₂ sintetasa usa el ácido araquidónico como sustrato para producir la prostaglandina H₂, la cual se convierte en moléculas vasoactivas como la PGI₂. La isoforma de la enzima prostaglandina H₂ sintetasa 2, puede participar en el trastorno vascular bajo condiciones de EO; así, el peroxinitrito inhibe la actividad enzimática de la PGI₂ sintetasa y afecta la vasodilatación mediada por la PGI₂.

Homocisteína

Esta molécula puede tener un papel importante en la patogénesis de la HTA esencial. La homocisteinemia elevada disminuye la vasodilatación del ON, aumenta el EO, estimula la proliferación del músculo liso vascular y altera las propiedades elásticas de la pared del vaso. Por tanto la homocisteína contribuye a la elevación de la TA. Adicionalmente, sus niveles elevados podrían ocasionar daño oxidativo del endotelio⁵⁵. La corrección de la homocisteinemia producida por la administración de las vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, podría ser una terapia útil en la HTA⁶; sin embargo, son necesarios más ensayos controlados y aleatorizados para establecer la eficacia de estos agentes terapéuticos.

RIÑÓN Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hasta aquí se ha discutido la importancia de las ERO en los vasos sanguíneos y su relación con la HTA; sin embargo, es importante también enfatizar la evidencia de que estímulos hipertensivos, como la ingestión elevada de sal y la angiotensina II, no sólo promueven la producción de ERO a este nivel, sino también en el riñón y en el sistema nervioso central. Además, cada uno de estos sitios también contribuye a la HTA, o las secuelas adversas de esta enfermedad⁵⁶.

Importancia del EO en el riñón

La evidencia hace pensar que las ERO tienen un papel clave en los procesos fisiopatológicos de varias enfermedades renales, las que son consideradas causas y consecuencias de HTA. Con respecto a las alteraciones glomerulares, las ERO producen lipoproteínas glomerulopáticas y otras lesiones inflamatorias glomerula-

res⁵⁷. Un estudio reciente demostró que algunos conglomerados de lípidos producen la activación de la NADPH oxidasa y la producción de ERO, lo que es un mecanismo molecular importante que estimula la homocisteína, la cual favorece el daño oxidativo de los podocitos. Este daño puede representar un fenómeno temprano que inicia la glomeruloesclerosis durante la hiperhomocisteinemia⁵⁸. Uno de los mecanismos subyacentes de la lesión túbulo-intersticial, mediada por las ERO, es la exposición de células tubulares a las LDL, que pueden producir alteraciones en los túbulos del intersticio debido a la producción de ERO por la NADPH oxidasa⁵⁹. La angiotensina II no sólo tienen un papel patogénico en la progresión de lesión túbulo-intersticial, sino también en la nefropatía obstructiva^{60,61}; además, activa la NADPH oxidasa y genera O_2^- que ocasiona la hipertrofia de las células tubulares renales⁶².

Hay hallazgos que sugieren que una dieta alta en grasas induce la inflamación renal y el aumento de la TA por medio de las ERO en la HTA de las ratas⁶³. Adicionalmente, el síndrome metabólico es un factor de riesgo para la insuficiencia renal crónica (IRC), independiente de la diabetes y la HTA, probablemente debido a la influencia de las ERO. El inicio y el mantenimiento del daño renal pueden empeorar el síndrome metabólico, así como la HTA⁶⁴.

Hay varios mecanismos de EO involucrados en la disfunción endotelial de la IRC⁶⁵, donde las ERO están elevadas y se relacionan con la reactividad vascular del endotelio y la TA sistólica⁶⁶. Los niveles altos de ERO y de dimetilarginina asimétrica han sido reconocidos como nuevos factores de riesgo de la disfunción endotelial⁶⁷. Además, se han encontrado altos niveles de esta dimetilarginina en la IRC que están asociados con el aumento del espesor de la íntima y la media vascular, y el incremento de accidentes cardiovasculares⁶⁸.

Importancia del EO en el sistema nervioso central

Además del riñón y los vasos sanguíneos, el sistema nervioso simpático, que a su vez es regulado por el sistema nervioso central, está involucrado en la patogénesis de la HTA⁶⁹. Recientes estudios sugieren que el aumento del estímulo simpático central incrementa la TA⁷⁰. Hay también pruebas de que la generación aumentada de ERO en el cerebro contribuye a los mecanismos neurales involucrados en la HTA de las ratas⁷¹.

La médula ventrolateral rostral es el mayor centro vasomotor, y es esencial en el mantenimiento del tono vascular basal^{72,73}. Algunos resultados indican que el incremento de las ERO a este nivel aumenta el estímulo vasomotor de la HTA espontánea en ratas y por eso contribuye a los mecanismos neurales de la HTA a través de la activación del sistema nervioso simpático⁷². El núcleo paraventricular del hipotálamo es, tal vez, el más fuertemente asociado a los mecanismos neurales de la hipertensión relacionada con las ERO⁷⁴. Hay evidencia de que otras regiones del cerebro están igualmente involucradas en este tipo de HTA. Estas investigaciones sugieren que la producción aumentada de O_2^- intracelular en el órgano subfornical es crítica en el desarrollo de la HTA inducida por la angiotensina II⁷⁵.

CONCLUSIONES

Numerosos datos confirman la importancia de las ERO en el control de la función vascular, por medio de la regulación de la función endotelial y el tono vascular a través del estricto control de las vías de señalización redox-sensibles. Las ERO son mediadores de la mayoría de los vasoconstrictores fisiológicos que aumentan la concentración de calcio intracelular. El O_2^- reduce la biodisponibilidad de ON y desacopla la ONSe, lo que aumenta aún más las concentraciones de O_2^- . La producción/degradación descontrolada de las ERO provoca el EO, que induce daño cardiovascular, renal y neural, y se asocia al aumento de la TA. Aunque el daño oxidativo no es la única causa de HTA, facilita y aumenta la elevación de la TA en presencia de otros factores prohipertensivos. Los resultados obtenidos de los estudios experimentales y en animales sugieren el papel del EO en la patogénesis de la HTA, posiblemente a través de la activación de enzimas oxidantes, donde las NADPH oxidasas y las mitocondriales tienen un importante desempeño. Desde el punto de vista clínico, se necesita que estos datos sobre el papel causal de las ERO en la HTA humana continúen en investigación.

Nota del Editor

* **Oxígeno *singlete***, este término viene del inglés *singlet oxygen*. Una traducción acertada podría ser **oxígeno atómico**, pues es un átomo de oxígeno en un estado excitado. Es el nombre común utilizado para las formas energéticamente

excitadas del oxígeno molecular (O_2), con dos electrones apareados en los orbitales de energía más alta (orbital anti-enlazante), y es menos estable que el oxígeno normal. El oxígeno atómico no es un radical, sino una especie activada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kakar P, Lip GY. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? *J Hum Hypertens*. 2006;20(11):833-6.
- Viel EC, Lemarié CA, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(3):938-44.
- Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(10):582-93.
- Kagota S, Tada Y, Kubota Y, Nejime N, Yamaguchi Y, Nakamura K, et al. Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(6):677-85.
- Venereo JR. Daño oxidativo, radicales libres y anti-oxidantes. *Rev Cubana Med Milit*. 2002;31(2):126-33.
- Jerlich A, Pitt AR, Schaur RJ, Spickett CM. Pathway of phospholipid oxidation by HOCl in human LDL detected by LC-MS. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(5):673-82.
- Lavi S, Yang EH, Prasad A, Mathew V, Barsness GW, Rihal CS, et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension*. 2008;51(1):127-33.
- Johnson F, Giulivi C. Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5):340-52.
- Mendez JJ, Nicholson WJ, Taylor WR. SOD isoforms and signaling in blood vessels: evidence for the importance of ROS compartmentalization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):887-8.
- Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertension Res*. 2011;34(1):5-14.
- Nishino T, Okamoto K, Eger BT, Pai EF, Nishino T. Mammalian xanthine oxidoreductase - mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J*. 2008;275(13):3278-89.
- Moens AL, Kass DA. Tetrahydrobiopterin and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2439-44.
- Liu Y, Zhao H, Li H, Kalyanaraman B, Nicolosi AC, Guterman DD. Mitochondrial sources of H_2O_2 generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circ Res*. 2003;93(9):573-80.
- DeLano FA, Parks DA, Ruedi JM, Babior BM, Schmid-Schönbein GW. Microvascular display of xanthine oxidase and NADPH oxidase in the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation*. 2006;13(7):551-66.
- Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl A):21-30.
- Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide. *Hypertension*. 2005;45(3):438-44.
- Hool LC, Corry B. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(4):409-35.
- Yoshioka J, Schreiter ER, Lee RT. Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(11):2143-51.
- Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Irazola A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1096-101.
- Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, Teratani A, Matsutani H, Shioji K, et al. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(1):89-97.
- Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248-52.
- Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):135-42.
- Bengtsson SH, Gulluyan LM, Disting GJ, Drummond GR. Novel isoforms of NADPH oxidase in vascular physiology and pathophysiology. *Clin Exp Pharma-*

- col Physiol. 2003;30(11):849-54.
24. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res.* 2007; 30(12):1159-67.
25. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukai T, Holland SM, *et al.* Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest.* 2003; 111(8):1201-9.
26. Gavazzi G, Banfi B, Deffert C, Fiette L, Schappi M, Herrmann F, *et al.* Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice. *FEBS Lett.* 2006;580(2):497-504.
27. Touyz RM, Schiffrin EL. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens.* 2001;19(7):1245-54.
28. Ghiadoni L, Magagna 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.
29. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishikawa N, Nishio M, *et al.* AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension.* 2004;43(3):686-91.
30. Fearheller DL, Brown MD, Park JY, Brinkley TE, Basu S, Hagberg JM, *et al.* Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1421-8.
31. Zou MH, Cohen R, Ullrich V. Peroxynitrite and vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Endothelium.* 2004;11(2):89-97.
32. Lassègue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285(2):277-97.
33. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem.* 2003;278(25):22546-54.
34. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, *et al.* Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation.* 2001;103(9):1282-8.
35. Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, Touyz RM, Schiffrin EL. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(1):281-8.
36. Laakso JT, Teräväinen TL, Martelin E, Vaskonen T, Lapatto R. Renal xanthine oxidoreductase activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2004;22(7):1333-40.
37. Han D, Antunes F, Canali R, Rettori D, Cadenas E. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *J Biol Chem.* 2003;278(8):5557-63.
38. Eto Y, Kang D, Hasegawa E, Takeshige K, Minakami S. Succinate-dependent lipid peroxidation and its prevention by reduced ubiquinone in beef heart submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys.* 1992;295(1):101-6.
39. Zhou L, Xiang W, Potts J, Floyd M, Sharan C, Yang H, *et al.* Reduction in extracellular superoxide dismutase activity in African-American patients with hypertension. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(9):1384-91.
40. Michel JB, Feron O, Sase K, Prabhakar P, Michel T. Caveolin versus calmodulin. Counterbalancing allosteric modulators of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 1997;272(41):25907-12.
41. Simko F, Luptak I, Matuskova J, Krajcirovicova K, Sumbalova Z, Kucharska J, *et al.* L-arginine fails to protect against myocardial remodelling in L-NAME-induced hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(6):362-8.
42. Zhang Y, Hogg N. S-Nitrosothiols: cellular formation and transport. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(7):831-8.
43. Sládková M, Kojsová S, Jendeková L, Pechánová O. Chronic and acute effects of different antihypertensive drugs on femoral artery relaxation of L-NAME hypertensive rats. *Physiol Res.* 2007;56(Suppl 2):85-91.
44. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells – implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(8):1263-73.
45. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22(4):311-5.

- 46.Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, *et al.* Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension*. 2002;40(4):511-5.
- 47.Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
- 48.Pechánová O. Contribution of captopril thiol group to the prevention of spontaneous hypertension. *Physiol Res*. 2007;56(Suppl 2):41-8.
- 49.Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2005;511(1):53-64.
- 50.Gomez-Alamillo C, Juncos LA, Cases A, Haas JA, Romero JC. Interactions between vasoconstrictors and vasodilators in regulating hemodynamics of distinct vascular beds. *Hypertension*. 2003;42(4): 831-6.
- 51.Djordjevic T, BelAiba RS, Bonello S, Pfeilschifter J, Hess J, Görlach A. Human urotensin II is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):519-25.
- 52.Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, *et al.* Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens*. 2001;19(12):2185-90.
- 53.Jégou S, Cartier D, Dubessy C, Gonzalez BJ, Chatenet D, Tostivint H, *et al.* Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 2006;495(1):21-36.
- 54.Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, *et al.* Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2):925-8.
- 55.Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(12):1299-306.
- 56.Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):621-35.
- 57.Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(3):409-22.
- 58.Zhang C, Hu JJ, Xia M, Boini KM, Brimson C, Li PL. Redox signaling via lipid raft clustering in homocysteine-induced injury of podocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(4):482-91.
- 59.Piccoli C, Quarato G, D'Aprile A, Montemurno E, Scrima R, Ripoli M, *et al.* Native LDL-induced oxidative stress in human proximal tubular cells: multiple players involved. *J Cell Mol Med*. 2009;15(2): 375-95.
- 60.Klahr S. Urinary tract obstruction. *Semin Nephrol*. 2001;21(2):133-45.
- 61.Grande MT, Pérez-Barriocanal F, López-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm (Lond) [Internet]*. 2010 [Citado 2013 Abr 13];22(7): 19. Disponible en: <http://www.journal-inflammation.com/content/7/1/19>
- 62.Sachse A, Wolf G. Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2439-46.
- 63.Chung S, Park CW, Shin SJ, Lim JH, Chung HW, Youn DY, *et al.* Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):389-99.
- 64.Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2010;20(Suppl 5):19-23.
- 65.Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(19-20):1412-20.
- 66.Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJ. Oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):381-6.
- 67.Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, *et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2113-7.
- 68.Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int*. 2005;68(5):2230-6.
- 69.Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and

- perspectives. *Hypertension*. 2009;54(4):690-7.
70. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335-46.
71. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2004;109(19):2357-62.
72. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. *Circ J*. 2010;74(5):827-35.
73. Sved AF, Ito S, Sved JC. Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(3):262-8.
74. Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Carillo BA, Boim MA, Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, *et al*. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):484-92.
75. Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, Davisson RL. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res*. 2004;95(2):210-6.

Role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension

Yosit Ponce Gutiérrez^a✉, MD; Arik Ponce Gutiérrez^a, MD; Arnaldo Rodríguez León^b, MD, MSc; and Katherin Cabrera García^a, MD

^a Juan B. Contreras Fowler Polyclinic. Ranchuelo, Villa Clara, Cuba.

^b Dr. Celestino Hernández Robau University Hospital. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 14, 2013

Accepted: November 5, 2013

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

ACE: angiotensin-converting enzyme

DNA: deoxyribonucleic acid

eNOS: endothelial NOS

HT: hypertension

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

NO: nitric oxide

NOS: nitric oxide synthase

OS: oxidative stress

ROS: reactive oxygen species

SOD: superoxide dismutase

VSMC: vascular smooth muscle cells

On-Line Versions:

[Spanish](#) - [English](#)

✉ Y Ponce Gutiérrez

Camilo Cienfuegos N° 63,

e/ Carmen Rivero y Federico Escobar.

Ranchuelo, Villa Clara, Cuba.

E-mail address:

froilanponce@capiro.vcl.sld.cu

ABSTRACT

The increased production of reactive oxygen species has been involved in several chronic diseases, including hypertension. Oxidative stress is, in turn, cause and consequence of this hypertension. The enzyme NADPH oxidase is the major source of reactive species of cardiovascular, renal and neural oxygen. Oxidative stress is associated with endothelial dysfunction, inflammation, hypertrophy, apoptosis, cell migration, fibrosis and angiogenesis; important processes involved in vascular remodeling of hypertension. Despite the large amount of data that involve oxidative stress as a causative factor of experimental hypertension, results in humans are less conclusive. The aim of this review is to describe the role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. A better understanding of these mechanisms will allow a more comprehensive behavior to this common disease.

Key words: Oxidative stress, Reactive oxygen species, Hypertension

Papel del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión arterial

RESUMEN

La producción aumentada de las especies reactivas de oxígeno ha sido implicada con varias enfermedades crónicas, incluida la hipertensión arterial. El estrés oxidativo es, a su vez, causa y consecuencia de esta hipertensión. La mayor fuente de especies reactivas de oxígeno cardiovascular, renal y neural es la enzima NADPH oxidasa. El estrés oxidativo se relaciona con disfunción endotelial, inflamación, hipertrofia, apoptosis, migración celular, fibrosis y angiogénesis; procesos importantes involucrados en la remodelación vascular de la hipertensión arterial. A pesar de la gran cantidad de datos que implican al estrés oxidativo como un factor causante de la hipertensión experimental, los resultados en humanos son menos conclusivos. El objetivo de esta revisión bibliográfica es describir el papel del estrés oxidativo en la fisiopatología de la hipertensión arterial. La mejor comprensión de estos mecanismos permitirá establecer una conducta más integral ante esta frecuente enfermedad.

Palabras clave: Estrés oxidativo, Especies reactivas del oxígeno, Hipertensión arterial

INTRODUCTION

Hypertension (HT) is a chronic disease in which blood pressure (BP) shows le-

vels of 140/90 mmHg or higher. Worldwide, nearly one billion people suffer from HT, and it is estimated that this figure could increase to 1.5 billion by 2025. The exact genesis is unknown, since only about 5 % of hypertensive patients show a precise cause of this condition¹.

At molecular level, numerous factors have been involved in the pathophysiology of HT, for example, the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, inflammation, aberrant G protein-coupled receptor signaling and endothelial dysfunction. Common to these factors is long-term oxidative stress, which causes overproduction of vascular reactive oxygen species (ROS), decrease in nitric oxide bioavailability and a reduction of antioxidant capacity². In the vascular system, the ROS have a physiological role in the control of endothelial function and vascular tone, and an important pathophysiological role in inflammation, hypertrophy, proliferation, apoptosis, migration, fibrosis and angiogenesis. These are important factors in vascular remodeling and endothelial dysfunction associated with HT³.

Almost all experimental models of HT show some forms of oxidative excess. As the inhibition of ROS-generating enzymes, the antioxidants and ROS scavengers reduce blood pressure, whereas pro-oxidants increase blood pressure, it has been suggested that ROS are causally associated with hypertension, at least in animal models⁴. Although a large amount of data supports the role of oxidative stress in experimental HT, evidence in human HT is weak. A better understanding of these mechanisms will provide a deeper knowledge to ensure better prevention, control and the emergence of new therapeutic targets and novel treatments for this disease.

Oxidative stress (OS) is a state of the cell in which redox homeostasis is altered, that is, there is an imbalance between pro-oxidant and antioxidants⁵.

Free radicals are molecules whose atomic structure has an unpaired electron in the outer orbital, which gives them a special con-

figuration of great instability. This makes it very unstable, extremely reactive and short-lived, with a huge capacity for combining nonspecifically in most cases, as well as with the diversity of molecules of the cell structure: carbohydrates, lipids, proteins and nucleic acids⁵.

Reactive oxygen species are a variety of free radicals formed from O₂ (**Table**). ROS are inactivated by enzymatic or entrapment mechanisms⁵.

HARMFUL EFFECT OF ROS ON BIOMOLECULES

Cellular damage caused by ROS occurs on different biomolecules.

Lipids

This is where the greatest damage occurs, in a process called lipid peroxidation, which affects structures that are rich in polyunsaturated fatty acids, since the permeability of the cell membrane is disrupted, so that edema and cell death follows. Lipid peroxidation or oxidative rancidity is a form of tissue damage which can be triggered by oxygen, singlet oxygen, hydrogen peroxide and hydroxyl radical. Unsaturated fatty acids are essential components of cell membranes, so they are believed to be important for its normal functioning; however, they are vulnerable to the oxidative attack initiated by ROS⁶.

The factors that influence the degree of the lipid peroxidation are:

- The qualitative and quantitative nature of the trigger agent.
- The polyunsaturated fatty acids of the membrane and their accessibility.
- Oxygen tension.

Table. Examples of ROS.

O ₂ ⁻ : Superoxide	¹ O ₂ : Singlet oxygen	ROO ⁻ : Peroxyl
OH ⁻ : Hydroxyl radical	RO ⁻ : Alkoxy	ROOH: Organic hydroperoxide
H ₂ O ₂ : Hydrogen peroxide ^Ω	HOCl: Hypochlorous acid	OONO ⁻ : Peroxynitrite

^Ω It is not strictly a free radical, but is included as such for its ability to generate OH in the presence of metals (iron, copper). This process is called Fenton reaction.

- The presence of iron.
- The antioxidants in the cell (beta-carotene, alpha-tocopherol, glutathione).
- The activation of enzymes that may terminate the chain reaction, such as glutathione peroxidase.

Once started, the process takes the form of a “cascade” with ROS production leading to the formation of organic peroxides and other products from unsaturated fatty acids. Once formed, these ROS are responsible for the cytotoxic effects⁶.

Proteins

There is the oxidation of a group of amino acids such as phenylalanine, tyrosine, histidine, and methionine; there are also peptide chains crosslinks, and finally, there is the formation of carbonyl groups⁵.

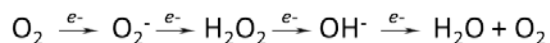
Deoxyribonucleic acid (DNA)

There are mutations and carcinogenesis, loss of expression or synthesis of a protein due to damage to a specific gene, oxidative modifications of bases, deletions, fragmentation, stable DNA-protein interactions, chromosomal rearrangements and DNA cytosine demethylation that activates genes. The damage may occur due to alterations (inactivation/loss of some tumor suppressor genes that may lead to the initiation and progression of carcinogenesis). The tumor suppressor genes can be modified by a simple change in a critical base of the DNA sequence⁵.

VASCULAR GENERATION OF ROS

ROS are produced as intermediates in redox reactions forming H₂O and O₂.

The sequential univalent reduction of O₂ is^{7,8}:



In the ROS generated in vascular cells, O₂⁻ (superoxide anion), and H₂O₂ (hydrogen peroxide) seem to be particularly important. In biological systems, the O₂⁻ is short-lived due to its rapid reduction to H₂O₂ by the action of superoxide dismutase (SOD), of which three isoforms have been characterized in mammals:

copper/zinc SOD (SOD1), mitochondrial SOD (SOD2), and extracellular SOD (SOD3)⁹. The charge on the superoxide anion makes it difficult to cross the cellular membranes, except possibly through ion channels. H₂O₂ has a longer lifespan than O₂⁻, is relatively stable and is easily diffusible within and between cells. The distinct chemical properties between O₂⁻ and H₂O₂ and their different sites of distribution suggest that different species of ROS activate diverse signaling pathways, which lead to divergent, and potentially opposing, biological responses¹⁰.

All vascular cell types produce ROS, including endothelial, smooth muscle, adventitial fibroblasts and perivascular adipocytes, and phagocyte cells (neutrophils, eosinophils, monocytes and macrophages). These ROS may be formed by many enzymes, including xanthine oxidoreductase, uncoupled nitric oxide synthase, mitochondrial respiratory enzymes and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase. Of these, mitochondrial enzymes and NADPH oxidase seem to be particularly important in hypertension¹¹⁻¹⁴.

PATHOPHYSIOLOGY OF HT ASSOCIATED WITH OXIDATIVE STRESS

Endothelial dysfunction

Endothelial dysfunction has been involved in the pathophysiology of different forms of cardiovascular disease, including HT. This dysfunction can be defined as a deterioration of the actions of the endothelium in vasodilation, increased proinflammatory states and increased prothrombotic activity. These phenomena lead to a state of vascular inflammation that may be partially mediated by the ROS formed by activated mononuclear cells¹⁵.

Vascular OS and HT

The OS is a common mechanism of injury in many types of hypertensive disease processes, and occurs when there is an imbalance between ROS generation and antioxidant defense systems of the body. The ROS family comprises many molecules that have divergent effects on cell function. Indeed, many of these actions are associated with pathological changes observed in cardiovascular disease. ROS effects are mediated by

the redox-sensitive regulation of multiple signaling molecules and second messengers¹⁶⁻¹⁸. Several studies have shown excessive quantities of ROS in patients with essential HT and in several hypertensive animal models¹⁹⁻²¹; these patients and experimental animals have an inadequate antioxidant state²², which adds more evidence to the idea that oxidative stress may be involved in essential HT²³. A strong relationship between BP and some parameters related to OS was recently demonstrated²⁴. Other experimental studies showed that mice with genetic defects in ROS generating enzymes show lower values of BP compared to wild mice^{25,26}. Furthermore, in cultured vascular smooth muscle cells of arteries from hypertensive rats and humans, ROS production is increased, the redox-dependent signaling is amplified and antioxidant activity is reduced²⁷. The beneficial effects of classical antihypertensive agents such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and calcium-channel blockers are mediated in part by a decrease in vascular OS^{28,29}.

The sources of ROS in the vascular wall

There is a variety of enzymatic and non-enzymatic sources of ROS in blood vessels. NADPH oxidase is the best characterized. Furthermore, various other enzymes may contribute to the generation of ROS, such as xanthine oxidase, nitric oxide synthase (NOS) and the mitochondrial enzymes.

NADPH Oxidase

It is the primary biochemical source of ROS in the vasculature, particularly the O_2^- . It is also important in the kidney; therefore, it plays an important role in renal dysfunction and vascular damage in pathologic conditions³⁰. This system catalyzes the reduction of molecular O_2 by NADPH, which serves as an electron donor in the generation of O_2^- . NADPH oxidase is a positive regulator in HT by humoral and signaling mechanisms. Angiotensin II is the stimulus more commonly studied in the upregulation of NADPH oxidase, but endothelin-1 (ET-1) and urotensin II may also participate in the activation of NADPH oxidase, which leads to an increase in ROS. The best known effect of the O_2^- generated by NADPH oxidase is the inactivation of nitric oxide (NO) in a reaction that forms peroxynitrite, which damages the endothelial

vasodilation and uncouples endothelial NOS (eNOS), which leads to additional production of O_2^- ^{25,31}. In the vasculature, the activation of NADPH oxidase has been strongly associated with HT³².

Uncoupling of eNOS

The primary function of eNOS is the production of the NO that regulates vasodilatation. However, the deficiency or oxidation of L-arginine and tetrahydrobiopterin (BH_4), which are two essential cofactors in the functioning of eNOS, are associated with the uncoupling of the L-arginine-NO pathway, which results in a decrease in NO formation and an increase in the generation of O_2^- , mediated by the uncoupled eNOS.

The NADPH oxidase is the initial source of ROS. The O_2^- is combined with the NO, formed by eNOS, to form peroxynitrite³³, which in turn oxidizes and destabilizes eNOS to produce additional O_2^- ³⁴. The O_2^- also leads to the oxidation of BH_4 , which promotes eNOS uncoupling and a larger production of ROS.

Xanthine oxidase

Xanthine oxidase is also a major source of ROS in the vascular endothelium³⁵. It catalyzes the last two steps of purine metabolism. During this process, the O_2 is reduced to O_2^- . There is evidence that suggests the involvement of this enzyme in HT. Hypertensive rats have shown high levels of endothelial xanthine oxidase and increased production of ROS, which are associated with increased arteriolar tone³⁰. In addition to the effects on vasculature, this xanthine may have a role in target organ damage in hypertensive patients³⁶.

Mitochondria

Mitochondria are the biggest source and target of ROS. Some of the O_2^- that is produced in the intermembrane space may move to the cytoplasm³⁷. Ubiquinone or coenzyme Q produces O_2^- when partially reduced (in form of semiquinone), and an antioxidant when it is fully reduced³⁸. Complex I produces most of the O_2^- that is generated in mammalian's mitochondria. Complex II and IV are not normally significant sites of ROS production. A moderate uncoupling of complex I is very effective in reducing the production of O_2^- and it has been reported that there is a de-

crease in antioxidant enzyme activity in hypertensive patients³⁹.

Role of the components of the vascular wall

The endothelium is sensitive to mechanical and hormonal changes; in response, it releases agents that regulate motor function. There is no doubt that the endothelium has a protective and regulatory role through the generation of vasorelaxant substances. Under pathological circumstances, the endothelium produces vasoconstrictors such as ET-1, angiotensin II, urotensin II, superoxide anions, vasoconstrictor pro-

taglandins and thromboxane A₂, which may be released and contribute to the paradoxical vasoconstrictor effects.

The vascular smooth muscle cells (VSMC) are not only involved in the short-term regulation of blood vessel diameter, and therefore in the regulation of BP, but are also involved in long-term adaptation through structural remodeling. The ROS mediate many of these pathophysiological processes (**Figure**).

The adventitia may contribute to HT either by reducing the bioavailability of NO or by participating in vascular remodeling mediated by ROS.

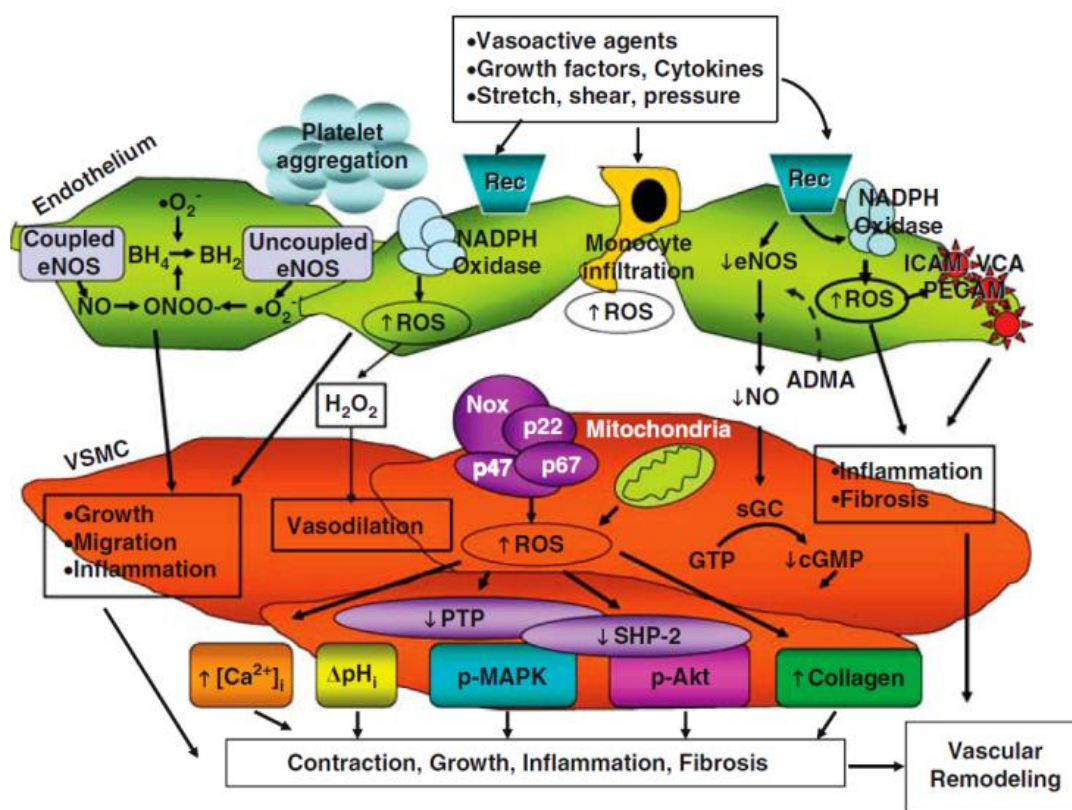


Figura. Vascular remodeling induced by oxidative stress in hypertension. Activation of ROS-generating enzymes, such as NADPH oxidase, simultaneous uncoupling of NOS and mitochondrial enzymes in endothelial and vascular smooth muscle cells results in decreased NO production and increased generation of O₂⁻ and H₂O₂, which in turn influence redox-sensitive signaling molecules including MAPKs, PTPs, ion channels, transcription factors that induce the expression of pro-inflammatory adhesion molecules such as intercellular adhesion molecules (ICAM), vascular cell adhesion molecules (VCAM), platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM). These processes lead to vascular growth, fibrosis, contraction/dilation, inflammation and platelet aggregation, which underlie vascular damage and structural remodeling in HT and other cardiovascular diseases.

Legend: ADMA (asymmetric dimethylarginine); BH₄ (tetrahydrobiopterin); CGMP (cyclic guanosine monophosphate); GTP (guanosine triphosphate); eNOS (endothelial nitric oxide synthase); MAPK (mitogen-activated protein kinase); NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphatase); N(G)-dimethyl-L-arginine (endogenous NOS inhibitor); p- (phosphorylated protein); PTP (protein tyrosine phosphatase); Rec (receptor); sGC (soluble guanylyl cyclase); SHP-2 (SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase-2); VSMC (vascular smooth muscle cells). Taken from Touyz RM and Briones AM. Hypertension Research. 2011; 5-14¹⁰.

Role of vascular factors and hormones

The NO has an important role as a paracrine regulator of vascular tone. NO, physiologically, inhibits leukocyte adhesion to the endothelium, migration and proliferation of VSMC, and platelet aggregation, thereby maintaining the vascular endothelium healthy. Consequently it has many beneficial effects. A decrease in the bioavailability of NO in the vasculature reduces its vasodilatory capacity and contributes to HT. The enzyme that catalyzes the formation of NO from O_2 and arginine is the NOS, which in fact is a whole family of enzymes. The eNOS is the predominant isoform of the NOS in the vascular wall. The stimulation of the receptors by its agonists leads to the rapid activation of the enzyme and the shear stress and the allosteric modulators are important regulators of its activity⁴⁰. In addition to its vasodilatory and antiproliferative action, NO has an important role that antagonizes the effects of angiotensin II, endothelin and ROS. The NO diffuses as a gas to the underlying smooth muscle where it interacts with different molecular receptors such as soluble guanylyl cyclase.

The normal production of NO has a crucial role in maintaining the physiological conditions within the cardiovascular system. The L-arginine, a substrate for eNOS, appears to be a promising compound for the preservation of NO formation; however, the L-arginine fails to prevent high rates of blood pressure and left ventricular remodeling due to chronic treatment with the methyl ester of N-nitro-L-arginine which is an inhibitor of eNOS⁴¹. Captopril completely prevents HT by NO deficiency without improving NOS activity. The ON also exerts a negative feedback on ACE. The thiol groups protect NO from oxidation by collecting waste from ROS and forming nitrosothiols, these effects prolong the lifespan and duration of the NO action^{42,43}.

The reduced levels of NO may be attributed to the increase in ROS. The O_2^- combines with NO to form peroxynitrite which oxidizes BH_4 and destabilizes eNOS to produce more O_2^- ^{33,34}, which further increases the OS. Therefore, the balance between the NO and angiotensin II in the vasomotor center is very important for the regulation of sympathetic tone.

Renin-Angiotensin system

This system has an important role in the development of cardiovascular disease. Angiotensin II is a potent vasoactive peptide that forms in the vascular bed rich

in ACE. When its production rises above normal levels, it induces vascular remodeling and endothelial dysfunction, which are associated with high rates of BP; and as it is a potent activator of NADPH oxidase, it contributes to the production of ROS^{44,45}. In rats and mice where HT is induced by infusion of angiotensin II, the expression of the subunits of the NADPH oxidase, the oxidizing activity and ROS generation are increased⁴⁶. This angiotensin II not only increases the activity of NADPH oxidase, but also upregulates the activity of SOD, possibly to compensate the increased levels of ROS. In situations where this compensatory effect is effective, the ROS levels may remain normal, even in pro-oxidant conditions. However, when ROS production becomes uncontrollable, the compensatory mechanisms are insufficient and physiopathologic consequences are triggered⁴⁷.

Captopril and enalapril prevented the increase in the BP of young rats with induced HT by inhibiting ACE. Captopril, probably due to the antioxidant role of its thiol group, was more effective than enalapril in its antihypertensive effect⁴⁸. However, the NO not only antagonizes the effects of angiotensin II on vascular tone, cell growth and renal sodium excretion, but also down-regulates the synthesis of ACE and the expression angiotensin I receptors. Therefore, the ACE inhibition upregulates the expression of the NOS. The ability of angiotensin II to induce endothelial dysfunction is also due to its ability to downregulate the soluble guanylyl cyclase, causing damage in the signaling of NO/cGMP.

Acetylcholine

In blood vessels, the acetylcholine induces endothelial dilatation by the production of endothelial factors, mainly NO, which diffuses into the layer of underlying vascular smooth muscle and induces vasorelaxation. Decreased bioavailability of NO causes a significant reduction in vasodilation mediated by acetylcholine^{48,49} and the result of the overall increase in ROS is a decrease in NO.

ET-1

Endothelins are potent vasoconstrictors isopeptides produced by different vascular tissues, including the vascular endothelium. ET-1 is the main endothelin that is generated in the endothelium and the most im-

portant in the cardiovascular system. When administered in high concentrations, it behaves as a potent vasoconstrictor that is capable of exerting a number of effects, such as altering BP. The ET-1 acts through two receptors, ET_A and ET_B. ET_A receptor mediates vasoconstriction via the activation of NADPH oxidase, xanthine oxidase, lipoxygenase, the uncoupling of eNOS and the enzymes of the mitochondrial respiratory chains. ET_B receptor induces the relaxation of endothelial cells⁵⁰. Many factors that normally stimulate the synthesis of ET-1, (e.g. thrombin and angiotensin II) also increase vasodilators such as prostacyclin (PGI₂) and NO, or both, which oppose the vasoconstrictor function of ET-1. Hence it has been reported that essential HT is characterized by increased vasoconstrictor tone mediated by ET-1, in addition to a reduction of ET_B due to the decreased production of NO, or its poor bioavailability.

Urotensin II

Urotensin II is a powerful vasoactive peptide⁵¹, and is, in fact, the most potent vasoconstrictor that has been identified. It works through the activation of NADPH oxidase. The role of urotensin II in HT is still not well understood, because the vasoconstrictor response appears to be variable and highly dependent on the vascular bed; However, vasoconstriction is not the only effect, because urotensin II receptors have been identified in other organs^{52,53}. This peptide also seems to function as a potent vasodilator in some isolated vessels⁵⁴.

Norepinephrine

The VSMC are primarily innervated by the sympathetic nervous system through the adrenergic receptors. Three types of receptors are present in VSMC: α_1 , α_2 and β_2 . Norepinephrine stimulates the proliferation of vascular smooth muscle. In addition, the overexpression of NO increases BP due to the activation of the sympathetic nervous system mediated by an increase in OS¹⁶.

Prostaglandins

PGI₂ is another vasodilator produced in the endothelium which relaxes the vascular smooth muscle. It is released in higher amounts in response to different

compounds such as thrombin, arachidonic acid, histamine and serotonin. The enzyme prostaglandin H₂ synthase uses arachidonic acid as substrate to produce prostaglandin H₂, which is converted into vasoactive molecules such as PGI₂. The isoform of the enzyme prostaglandin H₂ synthase-2 may participate in the vascular disorder under conditions of OS; thus, peroxynitrite inhibits the enzymatic activity of PGI₂ synthetase and affects the vasodilation mediated by PGI₂.

Homocysteine

This molecule may have an important role in the pathogenesis of essential HT. An elevated homocysteinemia decreases the vasodilation of NO, increases OS, stimulates proliferation of the vascular smooth muscle and alters the elastic properties of the vessel wall. Homocysteine therefore contributes to the elevation of blood pressure. In addition, its high levels could cause oxidative damage to the endothelium⁵⁵. Correction of the homocysteinemia by the administration of B₆, B₁₂ and folic acid, may be a useful therapy in HT⁶; however, more controlled and randomized trials are needed to establish the efficacy of these therapeutic agents.

KIDNEY AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM

So far we have discussed the importance of ROS in blood vessels and their relationship with HT; however, it is also important to emphasize the evidence that hypertensive stimuli, such as high salt intake and angiotensin II, not only promote ROS production at this level, but also in the kidney and the central nervous system. In addition, each of these sites also contributes to HT, or to the adverse effects of this disease⁵⁶.

Importance of OS in the kidney

Evidence suggests that ROS play a key role in the pathophysiological processes of various kidney diseases, which are considered causes and consequences of HT. With respect to the glomerular changes, ROS produce glomerulopathic lipoproteins and other glomerular inflammatory lesions⁵⁷. A recent study showed that some lipid conglomerates produce NADPH oxid-

ase activation and the production of ROS, which is an important molecular mechanism that stimulates homocysteine, which favors the oxidative damage to podocytes. This damage may represent an early phenomenon that starts glomerulosclerosis during hyperhomocysteinemia⁵⁸. One of the underlying mechanisms of tubulointerstitial injury, mediated by ROS, is the exposure of tubular cells to LDL, which may cause alterations in the interstitium tubules due to the production of ROS by NADPH oxidase⁵⁹. Angiotensin II not only has a pathogenic role in the progression of tubulointerstitial injury, but also in obstructive nephropathy^{60,61}; it also activates NADPH oxidase and generates O_2^- causing hypertrophy of renal tubular cells⁶².

There are findings that suggest that a high-fat diet induces renal inflammation and elevation of BP via ROS in the HT of rats⁶³. Additionally, the metabolic syndrome is a risk factor for chronic renal failure (CRF), independent of diabetes and HT, probably due to the influence of ROS. The onset and maintenance of renal damage may worsen metabolic syndrome and HT⁶⁴.

Various mechanisms of OS are involved in the endothelial dysfunction of CRF⁶⁵, where ROS are elevated and are associated with the vascular reactivity of the endothelium and systolic BP⁶⁶. High levels of ROS and asymmetric dimethylarginine have been identified as new risk factors of endothelial dysfunction⁶⁷. Furthermore, high levels of this dimethylarginine have been found in CRF, which are associated with an increase in the thickness of the vascular intima and media, and an increase in cardiovascular accidents⁶⁸.

Importance of OS in the central nervous system

Besides the kidneys and blood vessels, the sympathetic nervous system, which is in turn regulated by the central nervous system, is involved in the pathogenesis of HT⁶⁹. Recent studies suggest that increased central sympathetic stimulation increases BP⁷⁰. There is also evidence that increased ROS generation in the brain contributes to the neural mechanisms involved in the HT of rats⁷¹.

The rostral ventrolateral medulla is the largest vasomotor center, and is essential in the maintenance of basal vascular tone^{72,73}. Some results show that an increase in the ROS at this level increases the vasomotor stimulation of spontaneous HT in rats and thus contributes to the neural mechanisms of HT through

the sympathetic nervous system activation⁷². The paraventricular nucleus of the hypothalamus is, perhaps, the one most strongly associated with the neural mechanisms of the HT associated with ROS⁷⁴. There is evidence that other brain regions are also involved in this type of HT. These studies suggest that the increased production of intracellular O_2^- in the subfornical organ is critical in the development of HT induced by angiotensin II⁷⁵.

CONCLUSIONS

Numerous data confirm the importance of ROS in the control of vascular function, by means of the regulation of endothelial function and vascular tone through a strict control of the redox-sensitive signaling pathways. The ROS are mediators in most of the physiological vasoconstrictors that increase the concentration of intracellular calcium. The O_2^- reduces the bioavailability of NO and uncouples the eNOS, which in turn increases even more the concentrations of O_2^- . The uncontrolled production/degradation of ROS causes the OS, which results in cardiovascular, renal and neural damage, and is associated with the elevation of BP. Although oxidative damage is not the only cause of HT, it favors and increases the elevation of BP in the presence of other pro-hypertensive factors. Results from experimental studies, and in animals, indicate the role of OS in the pathogenesis of HT, possibly through the activation of oxidant enzymes, where the NADPH oxidases and the mitochondrial ones have an important role. From a clinical point of view, it is necessary that these data on the causal role of ROS in human HT remain under investigation.

REFERENCES

1. Kakar P, Lip GY. Towards understanding the aetiology and pathophysiology of human hypertension: where are we now? *J Hum Hypertens*. 2006;20(11): 833-6.
2. Viel EC, Lemarié CA, Benkirane K, Paradis P, Schiffrin EL. Immune regulation and vascular inflammation in genetic hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(3):938-44.

3. Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(10):582-93.
4. Kagota S, Tada Y, Kubota Y, Nejime N, Yamaguchi Y, Nakamura K, *et al*. Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(6): 677-85.
5. Venereo JR. Daño oxidativo, radicales libres y anti-oxidantes. *Rev Cubana Med Milit*. 2002;31(2):126-33.
6. Jerlich A, Pitt AR, Schaur RJ, Spickett CM. Pathway of phospholipid oxidation by HOCl in human LDL detected by LC-MS. *Free Radic Biol Med*. 2000; 28(5):673-82.
7. Lavi S, Yang EH, Prasad A, Mathew V, Barsness GW, Rihal CS, *et al*. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension*. 2008;51(1):127-33.
8. Johnson F, Giulivi C. Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Mol Aspects Med*. 2005;26(4-5):340-52.
9. Mendez JI, Nicholson WJ, Taylor WR. SOD isoforms and signaling in blood vessels: evidence for the importance of ROS compartmentalization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):887-8.
10. Touyz RM, Briones AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertension Res*. 2011;34(1):5-14.
11. Nishino T, Okamoto K, Eger BT, Pai EF, Nishino T. Mammalian xanthine oxidoreductase - mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS J*. 2008;275(13):3278-89.
12. Moens AL, Kass DA. Tetrahydrobiopterin and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(11):2439-44.
13. Liu Y, Zhao H, Li H, Kalyanaraman B, Nicolosi AC, Gutterman DD. Mitochondrial sources of H₂O₂ generation play a key role in flow-mediated dilation in human coronary resistance arteries. *Circ Res*. 2003;93(9):573-80.
14. DeLano FA, Parks DA, Ruedi JM, Babior BM, Schmid-Schönbein GW. Microvascular display of xanthine oxidase and NADPH oxidase in the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation* 2006;13(7):551-66.
15. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol*. 2006;6(Supl A):21-30.
16. Kimura S, Zhang GX, Nishiyama A, Shokoji T, Yao L, Fan YY, *et al*. Mitochondria-derived reactive oxygen species and vascular MAP kinases: comparison of angiotensin II and diazoxide. *Hypertension*. 2005; 45(3):438-44.
17. Hool LC, Corry B. Redox control of calcium channels: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(4):409-35.
18. Yoshioka J, Schreiter ER, Lee RT. Role of thioredoxin in cell growth through interactions with signaling molecules. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(11):2143-51.
19. Redón J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradí A, *et al*. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension*. 2003;41(5):1096-101.
20. Tanito M, Nakamura H, Kwon YW, Teratani A, Matsutani H, Shioji K, *et al*. Enhanced oxidative stress and impaired thioredoxin expression in spontaneously hypertensive rats. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(1):89-97.
21. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004;44(3):248-52.
22. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):135-42.
23. Bengtsson SH, Gulluyan LM, Disting GJ, Drummond GR. Novel isoforms of NADPH oxidase in vascular physiology and pathophysiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30(11):849-54.
24. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30(12):1159-67.
25. Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukui T, Holland SM, *et al*. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest*. 2003; 111(8):1201-9.
26. Gavazzi G, Banfi B, Deffert C, Fiette L, Schappi M, Herrmann F, *et al*. Decreased blood pressure in NOX1-deficient mice. *FEBS Lett*. 2006;580(2):497-504.
27. Touyz RM, Schiffrin EL. Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients:

- role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways. *J Hypertens*. 2001;19(7):1245-54.
28. Ghiadoni L, Magagna 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.
29. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T, Sakata Y, Nishikawa N, Nishio M, *et al*. AT1 receptor blocker added to ACE inhibitor provides benefits at advanced stage of hypertensive diastolic heart failure. *Hypertension*. 2004;43(3):686-91.
30. Fearheller DL, Brown MD, Park JY, Brinkley TE, Basu S, Hagberg JM, *et al*. Exercise training, NADPH oxidase p22phox gene polymorphisms, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1421-8.
31. Zou MH, Cohen R, Ullrich V. Peroxynitrite and vascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Endothelium*. 2004;11(2):89-97.
32. Lassègue B, Clempus RE. Vascular NAD(P)H oxidases: specific features, expression, and regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(2):277-97.
33. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. 2003;278(25):22546-54.
34. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, *et al*. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation*. 2001;103(9):1282-8.
35. Viel EC, Benkirane K, Javeshghani D, Touyz RM, Schiffrin EL. Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295(1):281-8.
36. Laakso JT, Teräväinen TL, Martelin E, Vaskonen T, Lapatto R. Renal xanthine oxidoreductase activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2004;22(7):1333-40.
37. Han D, Antunes F, Canali R, Rettori D, Cadenas E. Voltage-dependent anion channels control the release of the superoxide anion from mitochondria to cytosol. *J Biol Chem*. 2003;278(8):5557-63.
38. Eto Y, Kang D, Hasegawa E, Takeshige K, Minakami S. Succinate-dependent lipid peroxidation and its prevention by reduced ubiquinone in beef heart submitochondrial particles. *Arch Biochem Biophys*. 1992;295(1):101-6.
39. Zhou L, Xiang W, Potts J, Floyd M, Sharan C, Yang H, *et al*. Reduction in extracellular superoxide dismutase activity in African-American patients with hypertension. *Free Radic Biol Med*. 2006;41(9):1384-91.
40. Michel JB, Feron O, Sase K, Prabhakar P, Michel T. Caveolin versus calmodulin. Counterbalancing allosteric modulators of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1997;272(41):25907-12.
41. Simko F, Luptak I, Matuskova J, Krajcirovicova K, Sumbalova Z, Kucharska J, *et al*. L-arginine fails to protect against myocardial remodelling in L-NAME-induced hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2005;35(6):362-8.
42. Zhang Y, Hogg N. S-Nitrosothiols: cellular formation and transport. *Free Radic Biol Med*. 2005;38(7):831-8.
43. Sládková M, Kojsová S, Jendeková L, Pechánová O. Chronic and acute effects of different antihypertensive drugs on femoral artery relaxation of L-NAME hypertensive rats. *Physiol Res*. 2007;56(Suppl 2):85-91.
44. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells – implications in cardiovascular disease. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37(8):1263-73.
45. Hitomi H, Kiyomoto H, Nishiyama A. Angiotensin II and oxidative stress. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(4):311-5.
46. Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, *et al*. Role of p47(phox) in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension*. 2002;40(4):511-5.
47. Taniyama Y, Griending KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42(6):1075-81.
48. Pechánová O. Contribution of captopril thiol group to the prevention of spontaneous hypertension. *Physiol Res*. 2007;56(Suppl 2):41-8.
49. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol*. 2005;511(1):53-64.
50. Gomez-Alamillo C, Juncos LA, Cases A, Haas JA, Romero JC. Interactions between vasoconstrictors and vasodilators in regulating hemodynamics of

- distinct vascular beds. *Hypertension*. 2003;42(4): 831-6.
51. Djordjevic T, BelAiba RS, Bonello S, Pfeilschifter J, Hess J, Görlach A. Human urotensin II is a novel activator of NADPH oxidase in human pulmonary artery smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):519-25.
52. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, et al. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens*. 2001;19(12):2185-90.
53. Jégou S, Cartier D, Dubessy C, Gonzalez BJ, Chatenet D, Tostivint H, et al. Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *J Comp Neurol*. 2006;495(1):21-36.
54. Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, Berry C, Kirk A, et al. Potent vasodilator responses to human urotensin-II in human pulmonary and abdominal resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2):925-8.
55. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2003;43(12):1299-306.
56. Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93(3):621-35.
57. Rodrigo R, Rivera G. Renal damage mediated by oxidative stress: a hypothesis of protective effects of red wine. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(3):409-22.
58. Zhang C, Hu JJ, Xia M, Boini KM, Brimson C, Li PL. Redox signaling via lipid raft clustering in homocysteine-induced injury of podocytes. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(4):482-91.
59. Piccoli C, Quarato G, D'Aprile A, Montemurno E, Scrima R, Ripoli M, et al. Native LDL-induced oxidative stress in human proximal tubular cells: multiple players involved. *J Cell Mol Med*. 2009;15(2): 375-95.
60. Klahr S. Urinary tract obstruction. *Semin Nephrol*. 2001;21(2):133-45.
61. Grande MT, Pérez-Barriocanal F, López-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm (Lond) [Internet]*. 2010 [Citado 2013 Abr 13];22(7): 19. Disponible en: <http://www.journal-inflammation.com/content/7/1/19>
62. Sachse A, Wolf G. Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2439-46.
63. Chung S, Park CW, Shin SJ, Lim JH, Chung HW, Youn DY, et al. Tempol or candesartan prevents high-fat diet-induced hypertension and renal damage in spontaneously hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(2):389-99.
64. Guarnieri G, Zanetti M, Vinci P, Cattin MR, Pirulli A, Barazzoni R. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2010;20(Suppl 5):19-23.
65. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(19-20):1412-20.
66. Costa-Hong V, Bortolotto LA, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Krieger EM, Lima JJ. Oxidative stress and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(5):381-6.
67. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358(9299):2113-7.
68. Nanayakkara PW, Teerlink T, Stehouwer CD, Allajlar D, Spijkerman A, Schalkwijk C, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration is independently associated with carotid intima-media thickness and plasma soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) concentration in patients with mild-to-moderate renal failure. *Kidney Int*. 2005;68(5):2230-6.
69. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54(4):690-7.
70. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(5):335-46.
71. Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation*. 2004; 109(19):2357-62.
72. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. *Circ J*. 2010;74(5):827-35.
73. Sved AF, Ito S, Sved JC. Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(3):262-8.
74. Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Carillo BA, Boim MA,

- Dolnikoff MS, Bergamaschi CT, *et al.* Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(5):484-92.
75. Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, Davisson RL. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res.* 2004;95(2):210-6.