

Estrés oxidativo en hijos masculinos de hipertensos

María Tucci¹, Marysabel Torres²

RESUMEN

La Hipertensión arterial (HTA), es un problema de salud pública mundial. Se asocia al deterioro de la función endotelial y los antecedentes familiares podrían tener importancia razón por la cual nos propusimos analizar el estado del estrés oxidativo en hijos masculinos de hipertensos en 60 sujetos masculinos normotensos edad 16 - 25 años, 2 grupos: 30 hijos de padres con HTA, 30 hijos de padres sin HTA. Se determinaron: ON (ensayo de diazotización - Reacción de Greiss), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), Glutatión peroxidasa, Proteína C Reactiva (PCR) altamente específica, Ácido úrico, Saturación de Transferrina y Ferritina. La media de ON en grupos con y sin antecedentes de HTA: $97,16 \mu\text{mol} \pm 21,74$ y $125,27 \mu\text{mol} \pm 28,25$ ($P = 0,0002$); media de PCR en sujetos con y sin antecedentes de HTA: $5,5 \text{ mg/dL} \pm 1,40$ y $4,2 \text{ mg/dL} \pm 1,69$ ($P = 0,0022$). La Peroxidación lipídica, Glutatión peroxidasa, ácido úrico, saturación de transferrina y ferritina, no mostraron cambios significativos. Concluimos que los valores de ON encontrados en los hijos de hipertensos podrían deberse a que esta condición favorecería un proceso de reendotelización precoz y a una vasodilatación mediada por ON defectuosa. Con respecto a la PCR la media fue significativamente mayor en los hijos de hipertensos (ambos valores estuvieron dentro del rango normal). Es posible estos cambios sean el primer paso hacia la aparición de una disfunción endotelial. Se recomienda evaluar los descendientes de pacientes hipertensos con el fin de investigar predictores que podrían permitir poner de manifiesto la tendencia a desarrollar la HTA.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Estrés oxidativo

ABSTRACT

Oxidative stress in the male children of hypertensive patients

Hypertension (HTN) is a global public health problem. It is associated with impaired endothelial function and family history may be important reason why we decided to analyze the state of oxidative stress in hypertensive male children in 60 normotensive male subjects aged 16 to 25 years, 2 groups: 30 children of parents with hypertension, 30 children of parents without HTN. Were determined: ON (diazotization test - Greiss reaction), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), glutathione peroxidase, C-reactive protein (CRP) highly specific uric acid, transferrin saturation and ferritin. The mean of NO in groups with

and without a history of hypertension: 97.16 ± 21.74 and $125.27 \mu\text{mol} \pm 28.25$ ($P = 0.0002$), mean CRP in subjects with and without a history of hypertension: $5.5 \text{ mg / dL} \pm 1.40$ and $4.2 \text{ mg / dL} \pm 1.69$ ($P = 0.0022$). Lipid peroxidation, glutathione peroxidase, uric acid, transferrin saturation and ferritin did not show significant changes. We conclude that the values of NO found in hypertensive children could be because this condition would favor an early re-endothelialization process and mediated vasodilation ON defective. With respect to the mean CRP was significantly higher in offspring of hypertensive (both values were within the normal range). It is possible these changes are the first step towards the development of endothelial dysfunction. It is recommended to evaluate the offspring of hypertensive patients in order to investigate predictors that could allow to reveal the tendency to develop hypertension.

Key words: Hypertension, Oxidative stress

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial (HTA), representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. En ella los antecedentes familiares representan una variable de gran importancia e interés.

Algunos autores han llegado a establecer que estos tienen un valor predictivo, hasta de un 50%; y por ende mientras más cercano sea el parentesco de consanguinidad entre los hipertensos, más evidente o probable será la aparición de la enfermedad hipertensiva en los descendientes (1,2).

La hipertensión arterial puede asociarse a una función endotelial deteriorada. En condiciones fisiológicas, las células endoteliales secretan continuamente óxido nítrico (ON), cuya acción es la relajación de las células del músculo liso vascular. La disfunción endotelial también tiene un importante significado de pronóstico en los pacientes hipertensos; ya que en esta pueden producirse reacciones que generan radicales libres de oxígeno que reaccionan rápidamente con el óxido nítrico y producen peroxinitratos que desequilibran su actividad biológica. Los radicales libres (RL) son moléculas que se derivan del oxígeno, están en continua formación en las células del organismo, y en pequeñas cantidades no producen efectos tóxicos. En situación normal la producción de radicales libres es constante en una concentración determinada, y son neutralizados por las defensas antioxidantes, estas pueden ser:

- Endógenas enzimáticas como superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa
- Endógenas no enzimáticas como glutatión, coenzima Q, ácido tiótico, ferritina, transferrina, ceruloplasmina y uratos

¹Laboratorio de Fisiopatología Experimental. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Ciencias de la Salud. UC. Venezuela

²Clinica de Dislipidemias. Departamento de Farmacología. Facultad de Ciencias de la Salud- UC. Venezuela

Correspondencia: M.Tucci

E-mail: ninitucci@gmail.com

Recibido: Octubre 2011 **Aprobado:** Abril 2012

c) las exógenas, que están representadas por la vitamina E, la vitamina C y betacarotenos. De ahí que debe existir un equilibrio entre los prooxidantes y los antioxidantes con el fin de mantener un estrés oxidativo funcional y así garantizar la homeostasis (3-6).

Experimentalmente se ha podido observar que la actividad enzimática de la catalasa, glutatión reductasa y superóxido dismutasa (las cuales forman parte del sistema de defensa antioxidante) está disminuida en ratas hipertensas (7). Igualmente, se ha demostrado que en sueros de pacientes que cursan con hipertensión arterial existe un aumento en la producción de radicales libres, y a su vez pacientes con hipertensión arterial pueden presentar un incremento de la peroxidación lipídica y una reducción de su sistema de defensa antioxidante, lo cual favorece el estrés oxidativo y contribuye a la aparición de aterosclerosis (8-10).

De allí que siendo la HTA un problema de salud resulta importante crear y difundir normas que permitan aportar soluciones efectivas para la prevención y tratamiento de esta patología.

Por esta razón, se planificó determinar la concentración de óxido nítrico, peróxidos lipídicos, niveles de ácido úrico, transferrina, ferritina y glutatión peroxidasa, en jóvenes masculinos normotensos hijos de padres hipertensos. La determinación de estos probables marcadores de estrés oxidativo constituiría una alternativa para predecir el riesgo precoz de desarrollar hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular en sujetos con esta condición, abriendo la posibilidad de explorar otros horizontes en la prevención y tratamiento de la hipertensión arterial y así ayudar a retardar las complicaciones de esta patología contribuyendo a su vez a mejorar la calidad de vida de estos individuos.

MATERIALES Y METODOS

Investigación no experimental de corte transeccional, correlacional-causal bajo un enfoque empírico-analítico (11), con muestra de 60 sujetos masculinos normotensos (Presión arterial menor de 120/80mmHg) (12) con edades entre 16 a 25 años, distribuidos en 2 grupos:

Grupo A: 30 sujetos normotensos hijos de padres hipertensos.

Grupo B: 30 sujetos normotensos hijos de padres normotensos.

- Criterios de inclusión: Sujetos masculinos normotensos hijos de padres hipertensos con edades comprendidas entre 16 y 25 años. Todos los individuos participaron en forma voluntaria en el estudio, a la vez que firmaron un consentimiento informado por parte de cada uno de ellos.

- Criterios de exclusión: Sujetos hipertensos o fumadores. Pacientes que ingieren medicación (antioxidantes). Sujetos con antecedentes patológicos cardiovasculares (Eventos antes de los 55 años de edad) y/o diabetes mellitus, obesidad o sobrepeso o dislipidemia y/o hiperglicemia.

A cada individuo se le realizó una historia clínica previo consentimiento informado del objetivo de la investigación para dar cumplimiento a las normativas de ética, luego

se procedió a la toma de la tensión arterial, se recopiló el peso y la talla para el cálculo del IMC y posteriormente se realizó una única extracción de 10 mL de sangre venosa basal, a nivel de la vena del pliegue del codo izquierdo; se extrajo el suero para la determinación de los productos de degradación del óxido nítrico (nitritos) por el ensayo de diazotización o Reacción de Greiss (13), la peroxidación de lípidos (a través de la determinación de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (14), glutatión peroxidasa (15), saturación de transferrina, ferritina, ácido úrico, y proteína C reactiva (16-19).

Los resultados obtenidos fueron analizados a través del programa Instat 3 para Windows calculando: medidas de tendencia central (promedios) y de dispersión (desviación estándar), análisis de correlación de variables. Se utilizaron métodos de análisis paramétricos ("t" de Student) se aplicó el Kolmogorov-Smirnov encontrándose distribución normal de los datos.

RESULTADOS

Características de la población estudiada: La edad promedio de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial fue de 19,23 años con un peso promedio de 71,26 kg, una talla promedio de 1,73 m y un Índice de masa corporal promedio de 23,68. La edad promedio de los sujetos sin antecedentes de hipertensión arterial fue de 19,16 años, con un peso promedio de 66,36 kg, una talla promedio de 1,72 m y un Índice de masa corporal promedio de 22,25. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 1. Comparación de valores de óxido nítrico en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial.

Antecedentes	Media	DE	EE	Intervalo de confianza	
				Mín.	Máx.
Sin ON ($\mu\text{mol/L}$)	97,2	21,7	3,9	89,04	105,3
Con ON ($\mu\text{mol/L}$)	125,3	28,2	5,15	114,7	135,8

N=30; ON: Óxido Nítrico DE: Desvío Estándar; EE: Error Estándar $p = 0,0002$

Tabla 2. Comparación de valores de peroxidación lipídica en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial.

	F	Media	DE	EE	Intervalo de confianza	
					Mín.	Máx.
POL ($\mu\text{m/L}$) Con Antecedentes	30	1,6	1,02	1,18	1,21	1,98
POL ($\mu\text{m/L}$) Sin Antecedentes	27	2,1	1,33	0,25	1,58	2,63

POL: Peroxidación Lipídica $P = 0,1106$

Tabla 3. Comparación de valores de glutatión peroxidasa en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial.

	Media	DE	EE	Intervalo de confianza	
				Min.	Máx.
GPox (mol/min/mL) Con Antecedentes	1,65	0,24	0,044	1,56	1,74
GPox (nmol/min/mL) Sin Antecedentes	1,77	0,25	0,045	1,68	1,87

N=30 GPox: Glutatión Peroxidasa **P= 0,06**

Tabla 4. Comparación de valores de proteína c reactiva en sujetos con y sin antecedentes familiares de hipertensión arterial

	Media	DE	EE	Intervalo de confianza	
				Min.	Máx.
PCR (mg/L) Con Antecedentes	5,5	1,40	0,25	4,9	6,0
PCR (mg/L) Sin Antecedentes	4,2	1,69	0,30	3,56	4,8

N=30 PCR: Proteína C Reactiva
P= 0,0022

Los valores de Ácido Úrico en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial el valor promedio fue de $4,36 \text{ mg/dL} \pm 1,43$ y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de $4,52 \text{ mg/dL} \pm 1,30$. El análisis de "t" de student (t pareadas) reportó un valor de $t = 0,5019$. El valor de $P = 0,6195$. Los valores de Ferritina en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial tiene un valor promedio de $27,71 \text{ ng/mL} \pm 10,34$ y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de $33,17 \text{ ng/mL} \pm 11,12$. El análisis de "t" de student (t pareadas) reportó un valor de $t = 1,772$. El valor de $P = 0,0869$ y para los valores de Saturación de Transferrina en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial estos tienen un valor promedio de $30,55 \% \pm 10,40$ y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de $31,79 \% \pm 10,16$. El análisis de "t" de student (t pareadas) reportó un valor de $t = 0,4851$. El valor de $P = 0,6313$.

DISCUSION

La HTA es una enfermedad multifactorial, influenciada por elementos diversos tales como factores genéticos y ambientales (20). Se está observando cada vez más una incidencia mayor de HTA sistémica esencial en las poblaciones adolescentes y adultos jóvenes y se ha demostrado que el factor hereditario es un elemento importante; éste debe ser observado en lo posible desde las primeras etapas de la vida, ya que ello puede ayudar a predecir y manejar los grupos de riesgo para el desarrollo de esta patología, de allí su relevancia en la prevención y educación de jóvenes, especialmente aquellos con el antecedente directo de la misma, evitando así su

progresión y complicaciones, ya que las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la HTA, se han convertido en un problema de salud pública de carácter mundial, con importantes repercusiones en nuestro país donde el Departamento de Enfermedades Crónicas del M.S.D.S. ha confirmado una prevalencia de HTA del 43% (1,21).

En los resultados obtenidos se puede apreciar que los valores de óxido nítrico reportados en el grupo de los sujetos con antecedentes de hipertensión arterial tienen un valor promedio de $97,16 \mu\text{mol} \pm 21,74$ y por su parte el grupo sin antecedentes de hipertensión arterial observó un valor promedio de $125,27 \mu\text{mol} \pm 28,25$; esta diferencia es considerada significativa. En este mismo sentido, Rondón y colaboradores en el 2002, (22) determinaron los niveles séricos de óxido nítrico en 60 adolescentes sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 12 y 16 años con y sin antecedentes hereditarios de hipertensión arterial, encontrando que los valores de óxido nítrico eran menores en el grupo con antecedente familiar de HTA, que aquellos que no lo tenían ($27,33 \mu\text{mol}$ versus $22,17 \mu\text{mol}$) con una diferencia estadísticamente significativa.

Cabe mencionar que los valores de óxido nítrico obtenidos en el presente trabajo siguen la misma tendencia del estudio de Rondón y col. Sin embargo, fueron valores mucho más elevados de ON en ambos grupos con respecto a los reportados por Rondón y colaboradores, probablemente esta diferencia se deba a que en el presente estudio se evaluaron jóvenes con iguales características antropométricas y del mismo sexo y con edades entre 16 y 25 años, mientras que Rondón, incluyó jóvenes de ambos sexos y con algún tipo de desnutrición o sobrepeso.

En contraposición, Cano y col (23) en el año 2001 estudiaron dos grupos de individuos de ambos sexos sin antecedentes de HTA, uno de 26 jóvenes de sexo masculino y femenino con edades entre 13 y 19 años y otros de 13 individuos con edades entre 20 y 38 años, no encontrando diferencias significativas entre los valores promedios de óxido nítrico; los valores referidos por este autor, son diferentes a los valores del grupo de normotensos sin antecedentes de HTA del presente trabajo, es probable que esto se deba a que en el estudio referido se incluyeron personas de ambos sexos y edades diferentes a las del presente estudio; en este sentido cabe destacar que no hay valores de óxido nítrico de referencia considerados normales.

Los resultados en relación al ON encontrados en los hijos de hipertensos podrían deberse a que esta condición favorecería un proceso de reendotelización precoz, el cual se explica porque se asume que la vida media del endotelio es de aproximadamente 30 años, y al término de los cuales, las células endoteliales son progresivamente reemplazadas o regeneradas (proceso de reendotelización). Sin embargo, estas células nuevas han perdido en parte su capacidad de producir ON (presentando por lo tanto una respuesta vasodilatadora deficiente) y potencian la respuesta vasoconstrictora (24); lo que podría ser transmitido por los padres hipertensos a sus hijos. Además se ha postulado que la vasodilatación mediada por óxido nítrico es defectuosa en hijos normotensos de pacientes hipertensos (1).

Todo lo anterior permitiría explicar el hallazgo de valores más bajos de ON en los sujetos con antecedentes familiares de hipertensión arterial (24).

Por otra parte, se ha logrado demostrar que la HTA esencial es 3,8 veces más frecuente en personas menores de 50 años que tienen dos o más parientes de primer grado que han desarrollado HTA antes de los 55 años, y los hijos de sujetos hipertensos tienen reducida la respuesta vasodilatadora estimulada por acetilcolina, sugiriendo que hay una importante contribución genética al desarrollo de la enfermedad y que la síntesis y vía metabólica del óxido nítrico se encuentra alterada, por lo que la vasodilatación dependiente del endotelio, puede verse afectada por los polimorfismos; se ha planteado que el control genético de la vía metabólica del óxido nítrico y la mutación y varianza de los genes que controlan esta vía, están directamente involucradas en el desarrollo de HTA y otras complicaciones de origen cardiovascular (25). Es así como la presión arterial puede considerarse un rasgo complejo con amplia variación fenotípica, que no sigue un patrón de transmisión hereditario mendeliano clásico (dominante o recesivo), sino que es un rasgo poligénico en el que la interacción de varios genes entre sí y con el ambiente resulta en diferentes fenotipos (variación en los niveles de presión arterial) (20,26).

Este estudio también evaluó los niveles de malondialdehído, el cual es un marcador de peroxidación lipídica y cuya producción puede ser compensada por el óxido nítrico (23).

La comparación de los resultados obtenidos en los dos grupos estudiados no mostró diferencias significativas entre ambos, al comparar con los valores obtenidos en el estudio de Cano y col (23) se observa que son semejantes en valor, aunque en ese trabajo se evaluaron sujetos sin antecedentes de hipertensión arterial. Souki y col (27) evaluaron varones sanos entre 14 y 18 años obteniendo concentraciones promedios de malondialdehído de 1,6 μmol , este resultado es semejante al obtenido en el grupo de sujetos con antecedentes de hipertensión arterial; no obstante, es importante resaltar que en la presente investigación no hubo diferencias significativas entre los sujetos hijos de hipertensos y los hijos de normotensos.

El malondialdehído es un indicador directo del grado de estrés oxidativo, peroxidación lipídica y por esta razón de daño celular (28) ya que se origina en la etapa final de la peroxidación de los ácidos grasos presentes en las membranas celulares por acción de los radicales libres de oxígeno; por tal motivo su determinación sérica constituye una herramienta importante en el balance oxidación/antioxidación en los seres humanos (23).

En la HTA los biomarcadores de estrés oxidativo están elevados, estos hallazgos se basan en un aumento de los niveles plasmáticos de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, el cual es un biomarcador de peroxidación lipídica y de estrés oxidativo, demostrándose que el incremento de estas especies reactivas de oxígeno está asociado a la proliferación de células musculares lisas del endotelio vascular, disfunción endotelial (vaso- relajación

dependiente del endotelio) y desarrollo de hipertensión arterial, (29-32).

El estrés oxidativo posiblemente puede contribuir en la generación y/o el mantenimiento de la HTA a través de los siguientes mecanismos: bloqueo del efecto vasodilatador del ON por especies reactivas de oxígeno como el superóxido, generación de F2-isoprostano que tiene efecto vasoconstrictor, depleción de la tetrahidrobiopterina (BH4) que es un importante cofactor de la sintasa del ON y también daños estructurales y funcionales a la vasculatura (33). Por otra parte, en la hipertensión arterial leve o moderada, la peroxidación lipídica y el estrés oxidativo no están aumentadas, por lo que se ha planteado que las especies reactivas de oxígeno pueden no ser críticas en etapas tempranas de la hipertensión humana pero podrían ser más importantes en la hipertensión arterial severa (29). Todo lo anterior puede ayudarnos a explicar el hecho de que los valores de peroxidación lipídica de los grupos estudiados fueron similares.

En el presente estudio los niveles de glutatión peroxidasa no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos. Se ha postulado que los niveles de glutatión peroxidasa podrían estar relacionados con las etapas de la hipertensión arterial, aunque no está claro que evento ocurre primero: el estrés oxidativo o la hipertensión (34). Así mismo, se ha demostrado que la glutatión peroxidasa es más potente que la catalasa y otras enzimas antioxidantes para proteger del estrés oxidativo originado en este caso por la hipertensión a través de una sobre-expresión de la glutatión peroxidasa como primera línea de defensa de la hipertensión arterial esencial; además se asume que cuando la hipertensión arterial avanza, los niveles de glutatión peroxidasa disminuyen debido al aumento de los radicales libres (34).

Lo antes expresado, permitiría postular que los resultados obtenidos podrían deberse a que los jóvenes pertenecientes a ambos grupos estudiados poseen un sistema antioxidante que responde eficientemente ante las agresiones oxidativas, lo que sugiere que no presentan producción incontrolada de radicales libres que estén alterando las defensas antioxidantes.

Con relación a los valores de ácido úrico, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados, adicionalmente los valores que presentaron son considerados normales. En este sentido es pertinente apuntar que varias evidencias de tipo epidemiológico sugieren una relación positiva entre ácido úrico elevado e infarto del miocardio (35), hipertensión e insuficiencia cardíaca (36), esta relación es más notoria cuando se comparan pacientes con las patologías mencionadas con pacientes que tienen valores de ácido úrico en el tercio inferior del rango establecido como fisiológico (37). Sin embargo no está aún claro si el ácido úrico es prooxidante o antioxidante, se ha sugerido que tiene un efecto antioxidante, sin embargo en condiciones patológicas como la hipertensión arterial donde el endotelio puede presentar disfunción endotelial, pudiera presentarse un desacople de la enzima sintasa del ON, generación de radicales libres, agotamiento de los antioxidantes de la

pared arterial y cambio de la actividad del ácido úrico de antioxidante a prooxidante. (37).

En el año 2005, Kashyap y col (38) evaluaron a 100 sujetos (50 con hipertensión y 50 sanos) y reportaron que los valores de ácido úrico eran significativamente altos en los hipertensos al compararlos con los normotensos. Otro estudio (39) que evaluó 154 pacientes (71 pacientes prehipertensos y 83 normotensos) encontraron diferencias significativas entre los dos grupos, no obstante, al igual que en este estudio, los valores de ambos grupos estaban dentro del rango normal como los que se consiguieron en esta investigación. Igualmente Parslow y col (40), reportan niveles de ácido úrico elevados en sujetos ancianos hipertensos.

En contraposición, Yeum y col. (41) postulan que un aumento del estrés oxidativo disminuye los antioxidantes como el ácido úrico. Adicionalmente Shankar y col (42) evaluaron una población de 2.520 individuos sin hipertensión (hombres y mujeres) con edades entre 43 y 84 años reportando que existe una asociación independiente entre ácido úrico y una incidencia mayor de desarrollar hipertensión en un lapso de 10 años independiente de la presencia de otros factores de riesgo cardiovasculares tradicionales y con mayor relevancia en mujeres que en hombres; aún cuando la presente investigación, no es semejante a la realizada por Shankar y col., es posible señalar que la medición del ácido úrico sérico podría tener un importante valor pronóstico en las poblaciones que están sujetas a un probable desarrollo de hipertensión arterial.

Más recientemente, Souki y col. en el 2007 (27), evalúan un grupo de sujetos masculinos sanos entre 14 y 18 años reportando valores promedios de 3,9 mg/dl; los obtenidos en el presente estudio en el grupo control fueron de 4,52mg/dl, valores ligeramente mayores a los reportados por Souki, lo cual probablemente sea que la población evaluada en esta investigación tenían edades entre 16 y 25 años, y ya se ha postulado que la excreción de uratos por el riñón declina durante la adolescencia, por lo que aumenta el valor de ácido úrico en sangre a partir de esta etapa de la vida, hasta alcanzar los valores encontrados en el adulto y por otra parte también durante la adolescencia, hay un incremento sustancial de la masa corporal; todos estos cambios podrían contribuir a aumentar los niveles de ácido úrico (27). A la luz de estos estudios y los presentes resultados es evidente que aún no está claro el papel del ácido úrico en el balance oxidación antioxidación.

Con respecto a los valores de ferritina y saturación de Transferrina, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Los resultados del presente estudio coinciden con los de Vlasáková y col. (43), quienes evaluaron 12 descendientes sanos de pacientes hipertensos con edades entre 24 y 30 años, no encontrando diferencias significativas con respecto al grupo control.

En este sentido, Ghio y col. (44), reportan una correlación positiva entre niveles de ferritina y ácido úrico, en cambio en la presente investigación estos parámetros no presentaron correlación. Adicionalmente Krami y col. (45) reportan que

los niveles elevados de reservas de hierro valorados a través de las concentraciones séricas de ferritina pueden contribuir a agravar el estrés oxidativo y elevar el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. En el presente trabajo, los valores de saturación de transferrina fueron menores a 32%, lo que sugiere que este marcador en los grupos estudiados no representa un factor de riesgo, ya que se reporta que cuando los valores son superiores a 55% aumenta la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y otras causas (46).

A pesar que en el objetivo del presente trabajo, no estaba contemplado la medición de los niveles de Proteína C Reactiva, se determinó y se consideró pertinente dar a conocer los resultados, ya que se encontró diferencia significativa entre los grupos estudiados, con valores mayores para los hijos de los hipertensos, sin embargo los valores de PCR de ambos grupos estuvieron dentro de los rangos considerados normales.

La mayoría de los estudios realizados en relación a la PCR, se han llevado a cabo en sujetos con cardiopatía isquémica establecida, Ford y col. (47), evaluaron niños y adolescentes entre 3 y 17 años sanos y encontraron que el índice de masa corporal (IMC) es el mejor predictor para las concentraciones de PCR en niños. Ahora bien, en el presente estudio se evaluó una población de mayor edad y con antecedentes familiares de HTA y los dos grupos estudiados, tuvieron un IMC normal.

Por su parte, Málaga y col. (48) evaluaron dos grupos, uno de 51 niños y jóvenes sanos con edad media de $16,9 \pm 4,7$ años con al menos un progenitor portador de HTA esencial, y un grupo control de 73 niños y jóvenes sanos con edad media $16,1 \pm 2,4$ años y concluyeron que los valores de PCR en los hijos de enfermos con HTA esencial son significativamente más altos que los del grupo control; este resultado coincide con los encontrados en el presente estudio. Igualmente, Díaz y col. (49) evalúan dos grupos, uno de 51 niños y jóvenes sanos, con uno de los padres con antecedentes de HTA y el control de 69 niños y jóvenes sanos concluyendo que los niveles de PCR fueron significativamente mayores en los hijos de padres con HTA. Estos resultados igualmente coinciden con el presente estudio.

Se ha descrito que la PCR disminuye la expresión del óxido nítrico sintetasa, enzima que interviene en la síntesis de óxido nítrico (50). Por otra parte, se ha planteado que la inflamación puede estar implicada en el desarrollo de la hipertensión tanto como evento primario como secundario (51) y están bien reconocidos marcadores pro-inflamatorios tales como la PCR en pacientes con HTA, demostrándose que los niveles de ésta, pueden ser predictivos para el desarrollo de HTA en sujetos prehipertensos y normotensos y así la PCR pudiese ser el puente entre HTA y aterosclerosis (52-55).

Es posible que este valor de PCR mayor en los hijos de los hipertensos (aunque considerados valores normales de acuerdo al método, pero que se ubican dentro de los de alto riesgo en base a la clasificación de la Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos), sea el primer

paso hacia la aparición de una disfunción endotelial y a una disminución de la expresión de la óxido nítrico sintetasa, lo que podría explicar también el hallazgo de menores niveles de Óxido nítrico encontrado en los sujetos estudiados en este trabajo.

Es pertinente mencionar que la PCR es un predictor controversial de eventos cardiovasculares, y está significativamente relacionada con un mayor riesgo de enfermedad coronaria en ambos sexos y ya se le está considerando un marcador sistémico de enfermedad cardiovascular (56-58). De ahí que los resultados del presente trabajo, es probable se deban al hecho de que los sujetos evaluados en este estudio, por su condición de presentar antecedentes familiares de HTA, podrían estar presentando el inicio de un proceso patológico que pudiese estar condicionando cierto grado de disfunción endotelial y todo esto estar asociado a su vez con el riesgo futuro de desarrollar HTA.

CONCLUSIONES

Los sujetos sanos con antecedente familiar de hipertensión arterial (ya sea madre, padre o ambos) evaluados en el presente estudio, presentaron niveles de óxido nítrico menores. Con respecto a los valores de proteína C Reactiva en los grupos estudiados, estos se encuentran por encima de 3 mg/L (Valores considerados de Alto riesgo de acuerdo a la Unión de los Centros Cardiovasculares Norteamericanos), siendo el valor en los sujetos sanos con antecedente familiar de hipertensión arterial 1,3 mg/L superior con respecto al grupo sin antecedentes de hipertensión arterial, por lo que es posible plantear, se estén dando acontecimientos bioquímicos y daño a nivel endotelial en estos sujetos con antecedentes de hipertensión arterial y que estos cambios aparecen incluso antes de manifestarse la enfermedad como tal.

No se presentaron diferencias significativas en los niveles de malondialdehído, glutatión peroxidasa, ácido úrico, ferritina y saturación de transferrina en los grupos estudiados.

RECOMENDACIONES

Evaluar a los descendientes de pacientes hipertensos con el fin de investigar predictores como el óxido nítrico y proteína C reactiva, conjuntamente con otros marcadores de estrés oxidativo, que pudieran ayudar a la identificación temprana de sujetos asintomáticos, los cuales pudiesen tener disfunción endotelial y por lo tanto un riesgo potencial para futuro desarrollo de HTA.

Ejercer una mayor vigilancia en los sujetos con factores de riesgo cardiovascular favoreciendo la corrección de hábitos y modificación de conductas que permitan retardar e incluso prevenir el desarrollo de la hipertensión arterial.

REFERENCIAS

1. I Consenso Venezolano sobre Hipertensión arterial. Sociedad Venezolana de Medicina Interna 2000. 16 (1):11-33.
2. Brook RD, Julios S. Autonomic imbalance, hipertensión and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2000; 13: 112S-122S.
3. Spieker LE, Lüscher TF. Protection of endothelial function. Handb Exp Pharmacol. 2005; 170:619-644.
4. Palmer R, Ashton D, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1998; 333:664-666.
5. Lopez Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: Implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta edición 2001. ISBN: 958-33-2224-5.
6. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? Br J Pharmacol. 2004; 142(2):231-255.
7. Yuan Y, Kitts D, Godin D. Heart and red blood cell antioxidant status and plasma lipid levels in the spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rat. Can J Physiol Pharmacol. 1996; 74(3): 290-297.
8. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Guichard C, Bächler JP. Relationship between oxidative stress and essential hypertension. Hypert Res. 2007; 30(12): 1159-1167.
9. Rodrigo R, Prat H, Passalacqua W, Araya J, Bächler JP. Decrease in oxidative stress through supplementation of vitamins C and E in associated with a reduction in blood pressure in patients with essential hypertension. Clin Sci (Lond). 2008; 114(10):625-634.
10. Halliwell B. Lipid peroxidation, antioxidants and cardiovascular disease: how should we move forward? Cardiovascular Research. 2000; 47:410-418.
11. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. Editorial McGraw-Hill. 3era. Edición 2003.
12. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42(6):1206-52.
13. Archer S. Measurement of Nitric Oxide in Biological Models. FASEB J. 1993; 7:340-360.
14. Bermúdez B, Bracho V, Bermúdez F, Medina M, Nuñez M, Amell A, Cano C. Comportamiento del malondialdehído y el óxido nítrico séricos en pacientes con infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2000; 53: 502-506. Técnica Estandarizada por Márquez y colaboradores en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Carabobo.
15. Glutathione Peroxidase Assay Kit - Catalog No 703102. Cayman Chemical.
16. Henry R. Clinical Chemistry Principles and Technics. 2ad. Ed. Hagerstown (MD) Harper and Row. 1974; 531 y 541.
17. Zack B, Bajinski E, Epstein E, Wiener L. Clin Toxicol. 1971; 4/4: 621.

18. Tietz N. Textbook of Clinical Chemistry. 1999; 3rd ed. W B Saunders. Philadelphia.
19. Protein Reference Unit Handbook of Clinical Immunochemistry 1999. 6th Edn. Ed A Milford Ward Publ. PRU Publications, Sheffield pp 109-111.
20. Zenteno JC, Kofman-Alfaro S. Aspectos genéticos de la hipertensión arterial. Rev Méd del Hosp Gen Méx. 2003; 66(4):218-223.
21. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Anuario de Mortalidad 2001-2004. <http://www.msds.gov.ve>.
22. Rondón S, Cluet de R. I, Rossell M, Alvarez de A. T. "Niveles séricos de Óxido Nítrico en adolescentes con antecedentes hereditarios de hipertensión arterial sistémica" Arch Venez Puer y Ped. 2002; 65(4): 159-164.
23. Cano C, Bermudez V, Sulbaran G, Morales R, Medina M, Amell A, Souk Ai, Ambard M, Núñez MM, García D, Restrepo H, Vargas ME, Seyfi H, Cruz S. Influencia de la edad y el sexo en el balance oxidación/antioxidación. AVFT. 2001. 20 (1): 63-67.
24. Masnatta LD, Fischer PA, Domínguez GN, Cabrera-Fischer EI, Ramírez AJ, Sánchez RA. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día. Rev Fed Arg Cardiol. 2003; 32: 177-183.
25. Fiedler-Velázquez E, Gourzong- Taylor C. Epidemiología y patogenia de la hipertensión arterial esencial, rol de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina. Acta Med. Costarric. 2005; 47(3); 109-117.
26. Naber CK, Siffert W. Genetics of human arterial hipertensión. Minerva Med. 2004; 95(5):347-356.
27. Souki A, Cano C, Mengual E, García D, Torres D, Almarza J, Urdaneta Y, León L, Chávez Z, Molero E, Medina M, Amell A. Marcadores biológicos de estrés oxidativo. Distribución por edad y sexo de las concentraciones de MDA, NO y ácido úrico en niños y adolescentes de Maracaibo-Venezuela. AVFT. 2007; 26(2):92-97.
28. Bermúdez VJ, Bracho V, Bermúdez-Arias FA, Medina MT, Nuzñez M, Amell A, Cano C. Comportamiento del malondialdehído y el óxido nítrico séricos en pacientes con infarto del miocardio. Rev Esp Cardiol. 2000; 53(4) 502-506.
29. Garaliene V. The main determinants of endotelial dysfunction. Medicina (Kaunas). 2006; 42 (5); 362-369.
30. Touyz RM. Especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo vascular y señalización redox en la hipertensión. Cuál es su significado clínico? Hipertensión. 2004; 44:248-252.
31. Castillo R, Huerta P, Carrasco R, Rodrigo R. Estrés oxidativo y daño renal. CIMEL. 2003; 8(1): 43-52.
32. Xu C, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hipertensión. Can J Cardiol. 2006; 22(11):947-951.
33. Grossman E. Does increased Oxidative Stress Cause Hypertension? Diabetes Care. 2008; 31; S185-190.
34. Nandeesh H, Sathiyapriya V, Zachariah B, Pavithran P. Agrawal A, Selvaraj N. Altered oxidant-antioxidant status in non-obese men with moderate essential hypertension. Indian J Med Sci. 2007; 61(6):326-330.
35. Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008; 28(6): 1186-1192.
36. Jonson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlinghn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodríguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role of uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003; 41:1183-1190.
37. Rosa F, Romero-Vecchione E, Leal E, Antequera R, Vasquez J, Uzcátegui M. Acido úrico, componente del riesgo vascular en el Síndrome metabólico. VITAE Academia Biomédica Digital # 27. 2006. disponible en: <http://www.bioline.org.br/request?va06010>
38. Kashyap MK, Yadav V, Sherawat BS, Jain S, Kumasi S, Khullar M, Sharma PC, Nath R. Different antioxidants status, total antioxidant power and free radicals in essential hypertension. Mol Cell Biochem. 2005; 277(1-2):89-99.
39. López S, Carranza J. Características clínicas, metabólicas y vasculares de pacientes prehipertensos. Med Int Mex. 2007; 23:95-100.
40. Parslow RA, Sachdev P, Salonikas C, Lux O, Jorm AF, Naidoo D. Associations between plasma antioxidants and hypertension in a community-based sample of 415 australians aged 60-64. J Hum Hyperten. 2005;19(3):219-226.
41. Yeum KJ. Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic lipophilic compartments of human plasma. Arch Biochem Biophys. 2004; 430(1):97-103.
42. Shankar A, Klein R, Klein BEK, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. Journal of Human Hypertension. 2006; 20,937-945.
43. Vlasáková Z, Pelikánová T, Kazdová L, Lánská V. Serum ferritin, LDL oxidation and risk factors for atherogenesis in healthy offspring of hypertensive patients. Vnitr Lek. 2002; 48(2):105-111.
44. Ghio Aj, Ford ES, Kennedy TP, Hoidal JR. The association between serum ferritin and uric acid in humans. Free Radic Res. 2005; 39(3): 337-342.
45. Krami P, Potockova J, Koprivova H, Stipek S, Criovska J, Zima T, Andel M. Ferritin, oxidative stress and coronary atherosclerosis. Vntr Lek. 2004; 50(3): 197-202.
46. Marinous A, Gill J, Carek P. Elevated Serum Transferrin Saturation and Mortality. Ann Fam Med. 2004; 2: 133-138.

47. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. 1999-2000. *Circulation*. 2003; 108(9):1053-1058.
48. Málaga S, Díaz JJ, Málaga I, Argüelles J, Diéguez A, Vijande M. Proteína C Reactiva ultrasensible: Marcador precoz de riesgo de Hipertensión en hijos de hipertensos esenciales? *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63(2):187-191.
49. Díaz JJ, Argüelles J, Málaga I, Perillán C, Diéguez A, Vijande M, Málaga S. C-reactive protein is elevated in the offspring of parents with Essential hypertension. *Arch Dis Child*. 2007; 92(4):304-308.
50. Singh U, Devaraj S, Vasquez-Vivar J, Jialal I. C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 43(6): 780-791.
51. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1623-1635.
52. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Tinelli C, Ciccarelli L, Piccini MN, Pricolo F, Salvadeo S, Montagna L, Gravina A, Ferrari I, Galli S, Paniga S, Fogari R. Effect of doxazosin on C-reactive protein plasma levels and nitric oxide in patients with hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 47(4):508-512.
53. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003; 290(22):2945-2951.
54. King DE, Egan MB, Mainous AG 3rd, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertension (Greenwich)*. 2004; 6(10): 562-568.



**BIBLIOTEC
CENTRAL** UNIVERSIDAD
FUNDACIÓN CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN



Visión

Ser la Biblioteca Central de la Universidad de Carabobo, reconocida por la eficiencia de sus servicios y por el valor de sus aportes a la producción científica y a la calidad de la enseñanza, contribuyendo a la formación de conciencia nacional, apoyada en sus trabajadores, en la alta tecnología e intercambiando información con los centros más avanzados del mundo.

Misión

Coordinar y sostener la Red de Información Académica de la Universidad de Carabobo garantizando su eficacia, eficiencia y coherencia interna. Crear y ejecutar los procedimientos para la oportuna dotación material de las bibliotecas. Promover la formación profesional de los trabajadores del área de la información. Elaborar base de datos y otros productos informacionales con alto valor agregado. Vincular a la Universidad a nivel nacional e internacional mediante el intercambio de información.

Objetivos

Planificar, crear, consolidar y administrar los servicios de información que mejor sirvan al desarrollo de la ciencia, la investigación, la tecnología, la educación, la extensión y la gestión.

Valores

- Trabajo en Equipo
- Ética
- Creatividad
- Vocación de Servicio
- Excelencia

Ofrece Formación en el área de Ciencias de la Información y Tecnología, con los siguientes programas:

Escuela de Información: Diplomado Analista Documentalista, Asistente de Biblioteca, Programa de Actualización de Archivista, Construcción de Indicadores de Gestión de Centros de información y Documentación, Estrategias Gerenciales para no Gerentes.

Escuela de Tecnología: Redes de Área Local y WiMax bajo el programa CISCO, Profesional Certificado Linux, PHP-MySQL, Java, Microsoft System Engineer, Microsoft Profesional Developer.

URL: <http://www.cid.uc.edu.ve/>

E-mail: fundacid@uc.edu.ve

Ubicación: Urb. Prebo, Av. Andrés Bello Blanco c/c calle 137-20. Edificio Centro Escorpio, pisos 2 y 3. Valencia, estado Carabobo, Venezuela. Telef.: (+58 241) 8222606 – 8222608 – 8222613 – 8240871 8226289. Fax. + 58-241-8212121. Horario de Oficina: 8:00 a.m. a 12:00 m y 2:00 p.m a 5:00 p.m.

**FundaCid contribuye permanentemente con la
difusión via Internet de la Revista Salus a través del URL:
<http://servicio.cid.uc.edu.ve/fcs/>**