

BRUNO BUCHHOLZ

**La oxidación vascular en la hipertensión asociada al envejecimiento: beneficios del restablecimiento del equilibrio rédox**

Hilgers RH, Kundumani-Sridharan V, Subramani J, Chen LC, Cuello LG, Rusch NJ, et al. Thioresoxin reverses age-related hypertension by chronically improving vascular redox and restoring eNOS function. *Sci Transl Med.* 2017;9(376). pii: eaaf6094. <http://doi.org/cszz>

El envejecimiento es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial y, como es conocido, esta última, a su vez, es un factor de riesgo muy importante para el inicio y la progresión de las enfermedades cardiovasculares. De esta manera, la asociación entre la progresión de la vida, el aumento paulatino en las cifras tensionales y la mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares, representa un círculo vicioso multifactorial que culmina en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Una combinación de procesos bioquímicos contribuye a la hipertensión en la vejez, tales como el estrés oxidativo, la falta del óxido nítrico, la elevada actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la disfunción del endotelio. Estudios en pacientes demostraron que la rigidez de las arterias grandes es un mecanismo fisiopatológico importante en el incremento de la tensión arterial sistólica. Más recientemente también se señaló que la disfunción del endotelio de las arterias grandes y la microvasculatura que se observa con el envejecimiento favorece el desarrollo de hipertensión. A su vez, existe evidencia creciente que sugiere un deterioro progresivo en la biodisponibilidad del óxido nítrico, un potente vasodilatador, y, por ende, el incremento en la resistencia vascular periférica. En este sentido, la desviación de la síntesis de óxido nítrico hacia la formación de radicales libres, como el peroxinitrito, favorece la oxidación crónica de proteínas de los vasos sanguíneos que, de esta manera, pierden su capacidad de relajación. El aumento del estrés oxidativo vascular asociado con la edad se produce por mayor formación de radicales libres, pero también por una menor tasa de depuración de estos. Una proteína asociada al mantenimiento del equilibrio rédox y que es fuertemente estudiada en los últimos años es la tiorredoxina (TRX). La TRX es un eliminador de radicales libres, pero también tiene una gran capacidad de convertir proteínas oxidadas a su estado nativo a través de sus propiedades de reductasa. A nivel experimental se demostró una menor expresión de TRX en animales hipertensos y que su sobreexpresión revierte un fenotipo hipertensivo a uno normotensivo. Sin embargo, el rol

que cumple esta proteína en la hipertensión asociado con la edad no se había estudiado.

En este original e interesante trabajo, Rob Hilgers y cols. estudiaron la participación fisiopatológica de la TRX en la hipertensión asociada al envejecimiento y sus potenciales usos terapéuticos. Ellos observaron que ratones transgénicos que sobreexpresan la TRX no desarrollan hipertensión asociada con el envejecimiento, en comparación con los ratones viejos no transgénicos o aquellos dominantes negativos para esta proteína. Estos ratones se mantuvieron normotensos debido a la capacidad de la TRX de mantener el estado rédox vascular en su forma reducida, similar a lo que observaron en los animales jóvenes. Además, demostraron con claridad que la preservación del equilibrio de óxido/reducción en los vasos sanguíneos viejos se debió a distintos mecanismos asociados a la preservación funcional de la liberación de óxido nítrico endotelial, la menor producción de anión superóxido y, por ende, una prevención de la oxidación proteica, lo que, en su conjunto, conlleva a una conservación de la capacidad de relajación del lecho vascular periférico. Un dato muy significativo de estos experimentos es que la administración de TRX recombinante humana a ratones viejos hipertensos revirtió los valores de presión arterial a niveles observados en los animales jóvenes normotensos. Otro aspecto interesante de este trabajo es que, a pesar de que la administración de TRX recombinante se realizó solo durante tres días consecutivos, sus efectos se mantuvieron durante las tres semanas que duró el protocolo experimental.

*La naturaleza fisiopatológica multifactorial de la hipertensión en el anciano, obliga, frecuentemente, al manejo terapéutico combinado con diferentes drogas que actúan sobre la función renal, el sistema renina-angiotensina-aldosterona o los canales de calcio. Aunque son innegables los beneficios para la salud de estas estrategias de tratamiento, sobre todo en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares, ninguna de ellas ofrece opciones curativas ante una enfermedad de creciente prevalencia en poblaciones que envejecen cada vez más. Por esta razón la proteína TRX genera interés, ya que no solo puede eliminar el exceso de radicales libres, sino que también puede revertir las proteínas oxidadas a su forma nativa y funcional, lo que genera beneficios más duraderos sobre dos determinantes fundamentales de la hipertensión arterial, el aumento de la rigidez vascular y la pérdida de sus factores de relajación. Por último, no es un detalle menor que el común denominador en estos beneficios parecen ser los radicales libres, ya que, al fin y al cabo, vivimos en un planeta cargado de oxígeno donde todos envejecemos oxidándonos.*