



Radicales libres de oxígeno y nefroangioesclerosis

J. M.^a Galcerán

Hospital de Palamós, Girona y Laboratorio de Nefrología Experimental, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, Barcelona.

Los radicales libres de oxígeno (RLO) son un grupo de moléculas durante la reducción incompleta del oxígeno a agua. Su papel como inductores de lesión y como segundos mensajeros en la respuesta celular a distintos agonistas vasomotores es motivo de tal interés que las publicaciones referentes a ellos crecen en los últimos años de manera exponencial. En fisiopatología renal se han implicado en procesos como isquemia/reperfusión, eclampsia, distintos modelos de glomerulonefritis y en alteraciones de la hemodinamia glomerular. El anión superóxido, uno de los principales RLO, puede inactivar el óxido nítrico causando disfunción endotelial e hipertensión arterial, una de las principales causas de insuficiencia renal. En condiciones de riesgo arteriosclerótico como hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo y angioplastia existen también evidencias de un mayor estrés oxidativo.

La hipótesis oxidativa de la arteriosclerosis es cada vez más sólida^{1,2} y el estrés oxidativo se correlaciona con la aparición y la severidad de las lesiones. Las LDL oxidadas inducen la expresión de moléculas de adhesión endotelial, intervienen en la formación de células espumosas, alteran la membrana endotelial y estimulan la hipertrofia y proliferación de células musculares lisas de la vasculatura. En el riñón, estas lesiones pueden provocar isquemia glomerular e hiperfiltración compensadora en las nefronas supervivientes, con el consiguiente desarrollo de glomerulosclerosis, proteinuria e insuficiencia renal. Los RLO también se producen en las células mesangiales en respuesta a distintos agonistas tróficos y vasomotores como Angiotensina II, y su síntesis es esencial para la hipertrofia y proliferación de dichas células³. Del mismo modo, los RLO son unos potentes inductores de TGF- β 1, factor de importancia crucial en el desarrollo y progresión de la lesión renal.

En la insuficiencia renal crónica y, en especial, en los pacientes en diálisis, aumentan los productos de peroxidación lipídica y disminuyen las defensas antioxidantes como superóxido-dismutasa, glutatión, catalasa y α -tocoferol. La microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial esencial, marcador clínico principal de la nefroangioesclerosis, se correlaciona directamente con los productos de la oxi-

dación en plasma e inversamente con la actividad antioxidante sérica⁴.

Las LDL oxidadas inducen experimentalmente lesiones análogas a la nefroangioesclerosis (hipertrofia y proliferación tanto de células musculares lisas de la vasculatura como de células mesangiales y expansión de la matriz extracelular), y el tratamiento antioxidante previene dichas lesiones. El tratamiento con vitamina E disminuye la proteinuria y las lesiones glomerulares en el modelo de hipertensión sal-sensible⁵, disminuye en más del 50% las lesiones de glomerulosclerosis en el modelo de nefrectomía 5/6⁶ y mejora la pérdida de filtrado glomerular causada por el envejecimiento, modelo con lesiones análogas a la nefroangioesclerosis.

Por último, la acción nefro-protectora de algunos fármacos hipotensores podría ser debida en parte a sus propiedades antioxidantes.

Todavía está por demostrar que el tratamiento antioxidante disminuya las lesiones de nefroangioesclerosis en clínica humana pero ya existen evidencias disponibles en cuanto a su bondad en otros territorios vasculares. Diversos estudios de intervención antioxidante han demostrado una mejora de la función endotelial y una disminución de las reestenosis coronarias⁷ y de la incidencia de infarto de miocardio⁸, aunque los resultados del estudio HOPE que serán publicados en enero 2000 parece que no confirman dichos hallazgos. Las diversas estrategias antioxidantes utilizadas pueden explicar en parte estos resultados contradictorios.

Los evidentes paralelismos entre la nefroangioesclerosis y la arteriosclerosis justifican el estudio de la terapia antioxidante para minimizar las lesiones renales inducidas por la hipertensión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE y cols.: Beyond cholesterol. Modification of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 320: 915-924, 1989.
2. Alexander RW: Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 25: 155-161, 1995.

RADICALES LIBRES DE OXÍGENO Y NEFROANGIOESCLEROSIS

3. Jaimes EA, Galcerán JM, Rajj L: Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 54: 775-784, 1998.
4. Parik T, Allikmets K, Teesalu R y cols.: Oxidative stress and urinary albumin excretion in essential hypertension. *J Cardiovasc Risk* 3: 49-54, 1996.
5. Atarashi K, Ishiyama A, Takagi M y cols.: Vitamin E ameliorates the renal injury of Dahl salt-sensitive rats. *Am J Hypertens* 10: 116S-119S, 1997.
6. Van den Branden C, Verelst R, Vamecq J y cols.: Effect of vitamin E on antioxidant enzymes, lipid peroxidation products and glomerulosclerosis in the rat remnant kidney. *Nephron* 76: 77-81, 1997.
7. Hodis HN, Mack WJ, LaBree y cols.: Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 273: 1849-1854, 1995.
8. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 347: 781-786, 1996.