El impacto del estrés oxidativo y la activación inmunológica en la patogénesis de la hipertensión: implicaciones moleculares y terapéuticas

DOI:10.5281/zenodo.21065389
SANUM 2026, 10(3) 152-164

Cómo citar este artículo

Urrea Ospina JD, Ropero Cifuentes MA, Grey Sayas A, Vega Loaiza J.
El impacto del estrés oxidativo y la activación inmunológica en la patogénesis de la hipertensión: implicaciones moleculares y terapéuticas
SANUM 2026, 10(3) 152-164
DOI: 10.5281/zenodo.21065389

© Los autores. Publicado por SANUM: Revista Científico-Sanitaria bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

AUTORES

Juan David Urrea Ospina[1] (0009-0000-7708-3287)
Mateo Andrés Ropero Cifuentes[2] (0009-0008-3781-7838)
Angelica Grey Sayas[3] (0009-0001-4648-0340)
Juliana Vega Loaiza[1] (0009-0007-5941-811X)

Afiliaciones:
[1] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre, Cali, Colombia.
[2] Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Manizales, Manizales, Colombia.
[3] Facultad de Ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Alexander von Humboldt, Armenia, Colombia.

Autor de correspondencia:
Juan David Urrea Ospina
juandavidurreaospina@gmail.com

Resumen

Introducción: La hipertensión arterial es una enfermedad compleja y multifactorial que afecta aproximadamente a 1 280 millones de adultos en el mundo y constituye un factor de riesgo mayor para enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica. Pese a los avances terapéuticos, el control tensional sigue siendo subóptimo y persisten lagunas en la comprensión de los mecanismos moleculares implicados, en particular el estrés oxidativo.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa estructurada de la literatura publicada entre 2000 y 2025 en PubMed, Scopus y Embase mediante una estrategia PICO con descriptores MeSH y DeCS, siguiendo los principios de la declaración PRISMA.

Resultados: Las especies reactivas de oxígeno (ROS) desempeñan un papel central al alterar la función celular y tisular en los sistemas cardiovascular, renal y nervioso. Las NADPH oxidasas, principales fuentes enzimáticas de ROS, participan en la disfunción endotelial, la remodelación vascular, el daño renal y la inflamación. La interacción del estrés oxidativo con la activación inmunológica, la microbiota intestinal y los factores ambientales amplifica el daño vascular.

Conclusión: Comprender los mecanismos moleculares del estrés oxidativo y de la activación inmunológica es esencial para diseñar terapias más específicas y eficaces que optimicen el control de la presión arterial y reduzcan las complicaciones asociadas.

Palabras clave:
Hipertensión;
Inflamación;
Inmunidad;
Estrés Oxidativo;
Citocinas.

The impact of oxidative stress and immune activation on the pathogenesis of hypertension: molecular and therapeutic implications

DOI:10.5281/zenodo.21065389
SANUM 2026, 10(3) 152-164

How to cite this article

Urrea Ospina JD, Ropero Cifuentes MA, Grey Sayas A, Vega Loaiza J.
The impact of oxidative stress and immune activation on the pathogenesis of hypertension: molecular and therapeutic implications.
SANUM 2026, 10(3) 152-164
DOI: 10.5281/zenodo.21065389

© The authors. Published by SANUM: Revista Científico-Sanitaria under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License (CC BY-NC-ND 4.0).
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Abstract

Introduction: *Hypertension is a complex, multifactorial disease that affects approximately 1.28 billion adults worldwide and is a major risk factor for stroke, ischemic heart disease, heart failure and chronic kidney disease. Despite therapeutic advances and recent guidelines such as the 2024 ESC and 2025 AHA/ACC, blood pressure control remains suboptimal and gaps persist in understanding the underlying molecular mechanisms, particularly oxidative stress.*

Methods: *A structured narrative review of the literature published between 2000 and 2025 was performed in PubMed, Scopus and Embase using a PICO strategy with MeSH and DeCS descriptors and following PRISMA principles.*

Results: *Reactive oxygen species (ROS) play a central role by disrupting cellular and tissue function in the cardiovascular, renal and nervous systems. NADPH oxidases, the main enzymatic source of ROS, are involved in endothelial dysfunction, vascular remodelling, renal damage and inflammation. The interplay of oxidative stress with immune activation, the gut microbiota and environmental factors amplifies vascular injury.*

Conclusion: *Understanding the molecular mechanisms of oxidative stress and immune activation is essential to design more targeted and effective therapies that optimise blood pressure control and reduce associated complications.*

Key words:

Hypertension;
Inflammation;
Immunity;
Oxidative Stress;
Cytokines.

Información del artículo

Tipo de artículo:
Artículo de revisión

Sección: Medicina Interna

F. recepción: 01-06-2026
F. aceptación: 07-07-2026
F. publicación: 29-07-2026

DOI: 10.5281/zenodo.21065389

Introducción

La hipertensión arterial es una enfermedad compleja que afecta a una elevada proporción de la población mundial y constituye un factor de riesgo fundamental para enfermedad cerebrovascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica y deterioro cognitivo (1). A pesar de los avances en su tratamiento y de la disponibilidad de guías recientes, como la guía 2024 de la Sociedad Europea de Cardiología (2) y la guía 2025 AHA/ACC (38), el control de la presión arterial sigue siendo insuficiente, dado que menos del 20 % de los pacientes tratados alcanzan las metas recomendadas (1,2). Este mal control se debe, en parte, a la comprensión limitada de los mecanismos moleculares que contribuyen al aumento sostenido de la presión arterial (3,17).

Metodología

Se realizó una revisión narrativa estructurada de la literatura en las bases de datos PubMed, Scopus y Embase utilizando una estrategia basada en el marco PICO: Población (pacientes con hipertensión arterial), Intervención (modulación del estrés oxidativo y de la activación inmunológica), Comparación (tratamiento farmacológico convencional), Resultado (mejora del control tensional y de la función cardiovascular) y Tiempo (publicaciones entre 2000 y 2025). Los términos de búsqueda se seleccionaron a partir de los descriptores MeSH y DeCS para asegurar la exhaustividad.

La búsqueda se actualizó en noviembre de 2025, e incluyó estudios en español e inglés. Tras la eliminación de duplicados se aplicaron criterios predefinidos de inclusión y exclusión basados en la relevancia temática. Se consideraron ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones sistemáticas que abordaran la modulación del estrés oxidativo y la activación inmunológica en la hipertensión, comparándolas con los tratamientos farmacológicos convencionales. El reporte siguió los principios de la declaración PRISMA.

Los hallazgos se agruparon en categorías temáticas que incluyeron la evaluación de los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de la hipertensión y el análisis comparativo de la efectividad entre los tratamientos convencionales y los enfoques dirigidos a modular el estrés oxidativo y la activación inmunológica.

Resultados

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo, definido por el desequilibrio entre la producción de ROS y los sistemas antioxidantes, es un factor clave en el desarrollo y la

Ver Figura 1.

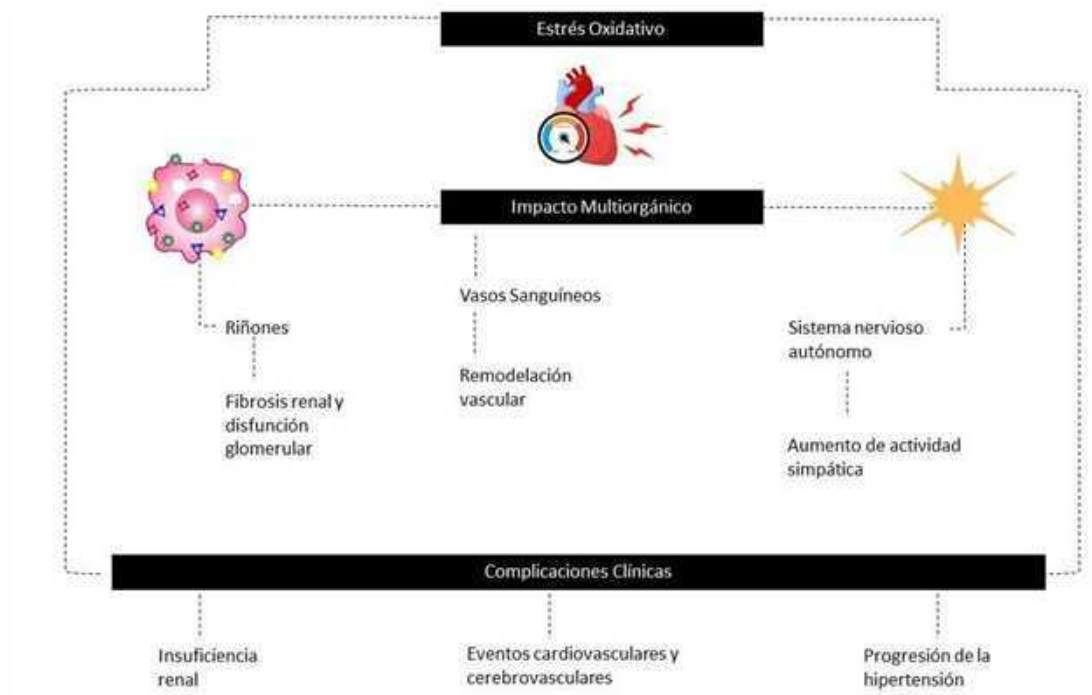


Figura 1. Interacciones entre el estrés oxidativo y la hipertensión arterial. Elaboración propia de los autores a partir de la literatura citada (3,17).

progresión de la hipertensión arterial (3,17). La activación de las NADPH oxidasas en los sistemas cardiovascular y renal desempeña un papel crucial en este proceso (3). Aunque el tratamiento con antioxidantes ha mostrado potencial en modelos experimentales, los ensayos clínicos en humanos no han ofrecido resultados consistentes (3,14). Esto subraya la necesidad de profundizar en los mecanismos moleculares implicados y de desarrollar estrategias terapéuticas más selectivas (3).

El papel de las ROS en la hipertensión

Entre los numerosos factores moleculares implicados en el desarrollo de la hipertensión arterial, las ROS ocupan un lugar central (3,17). Las ROS son moléculas pequeñas generadas a partir del oxígeno molecular (O2) durante reacciones redox o por excitación electrónica, que incluyen radicales libres, como el anión superóxido (O2•−), y especies no radicales, como el peróxido de hidrógeno (H2O2) (4,5). Debido a su alta reactividad, las ROS oxidan proteínas, ADN y lípidos, modificando la función y el destino celular (5,18). En condiciones fisiológicas, su producción y eliminación están finamente reguladas y los niveles bajos resultantes cumplen una función señalizadora (4,5). La oxidación reversible de residuos clave en receptores, enzimas, factores de transcripción y canales iónicos, conocida como señalización redox, constituye un mecanismo regulador fundamental (3,4).

Cuando la producción de ROS supera la capacidad antioxidante, se establece estrés oxidativo, con oxidación irreversible de proteínas, daño lipídico y del ADN, y desregulación de la señalización redox (3,18). Este estrés oxidativo se asocia con disfunción endotelial, hiperreactividad vascular, daño parietal y remodelado arterial (3,17,19). También contribuye a la disfunción renal, a la activación del sistema nervioso simpático, a la inflamación y a la activación de células del sistema inmune (21,22). Estos procesos son fundamentales tanto en las causas como en las consecuencias clínicas de la hipertensión (3,17).

Un aspecto clave en la patogenia de la hipertensión es la activación de las NADPH oxidasas (NOX), principales responsables de la producción de ROS en los sistemas cardiovascular y renal (3). Las isoformas NOX1, NOX2, NOX4 y NOX5 participan en distintos niveles de la enfermedad (3,6,7). Su activación promueve el estrés oxidativo y desencadena vías sensibles a redox, como el estrés del retículo endoplásmico, lo que conduce a daño celular, disfunción endotelial, lesión vascular e inflamación cardiovascular, considerados rasgos distintivos de la hipertensión (3,17).

El tratamiento con antioxidantes y eliminadores de ROS ha mostrado resultados consistentes en la reducción de la presión arterial y en la mejora del daño cardiovascular en modelos experimentales (13). Sin embargo, en humanos los hallazgos son menos claros y, con frecuencia, contradictorios (3,14). Entre las posibles explicaciones se incluyen la elección subóptima del antioxidante, dosis o duración insuficientes y la inclusión de pacientes con enfermedad cardiovascular avanzada, lo que pudo limitar el efecto preventivo (3).

En este contexto, resulta fundamental comprender los mecanismos de generación de ROS, las bases moleculares del estrés oxidativo en la hipertensión y la alteración de la señalización redox en los distintos órganos implicados (3,17). Pese a los avances, persiste la necesidad de estudios más robustos que mejoren la comprensión de la enfermedad y orienten el desarrollo de terapias específicas capaces de optimizar el control tensional y reducir las complicaciones asociadas (3,30).

Las ROS se generan principalmente por reducción parcial del oxígeno molecular (O2). La transferencia de un electrón al O2 produce O2•−, que de forma espontánea o catalizada por la superóxido dismutasa se convierte en H2O2 (4,11). Las mitocondrias generan ROS durante la fosforilación oxidativa y el retículo endoplásmico durante el plegamiento de proteínas (11,12). En el interior celular, también las producen la xantina oxidasa, la sintasa de óxido nítrico desacoplada, las ciclooxigenasas, las lipoxigenasas, el citocromo P450 y, de forma destacada, la familia de las NADPH oxidasas (3,17). Estas últimas constituyen la principal fuente enzimática de ROS en los sistemas cardiovascular y renal y participan en múltiples aspectos de la patogénesis de la hipertensión (3).

El papel de las ROS y las enzimas NOX en la hipertensión

La generación de ROS desempeña un papel decisivo en el desarrollo y la progresión de la hipertensión (3,17). La reducción parcial del oxígeno molecular genera anión superóxido (O2•−), que de forma espontánea o por acción de la superóxido dismutasa origina peróxido de hidrógeno (H2O2) (4,11). Las ROS también se producen en la fosforilación oxidativa mitocondrial y en el retículo endoplásmico (11,12), así como por enzimas como la xantina oxidasa, la sintasa de óxido nítrico desacoplada y la familia NOX (3). Las isoformas NOX1, NOX2, NOX4 y NOX5 constituyen las principales fuentes de ROS en los sistemas cardiovascular y renal y son piezas

centrales en la fisiopatología de la hipertensión (3,6). Estas enzimas se activan por estímulos pro-hipertensivos como la angiotensina II, la endotelina-1 y la aldosterona (7,10) y, ancladas a las membranas celulares, transfieren electrones del NADPH al oxígeno generando superóxido que posteriormente se convierte en H2O2 (3,8).

Las ROS derivadas de NOX influyen en procesos clave como la inflamación vascular, la disfunción endotelial y la regulación de la presión arterial (3,17). NOX1 interviene en la remodelación vascular y la fibrosis, y su actividad se asocia con la hipertensión inducida por angiotensina II (3,26). NOX2, presente sobre todo en neutrófilos y macrófagos, contribuye a la inflamación vascular y a la disfunción endotelial (3,30). NOX4, expresada en el riñón y en células vasculares, ejerce un papel dual, protector o perjudicial según el contexto, y participa en la hipertensión sensible a la sal (3,9). NOX5, exclusiva de los seres humanos y otros mamíferos superiores, está implicada en la disfunción endotelial, la contracción vascular y la señalización inducida por angiotensina II (6,7,10). En conjunto, estas isoformas y las ROS que generan alteran la homeostasis cardiovascular y contribuyen al desarrollo de la hipertensión y de sus complicaciones (3,8,16).

Mitocondrias y su papel en la generación de ROS en la hipertensión

Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en la generación de ROS durante el desarrollo de la hipertensión (11,12). Mediante la cadena de transporte de electrones, integrada por cinco complejos enzimáticos (I a V), se producen ROS durante la fosforilación oxidativa, siendo los complejos I y III los principales generadores de superóxido ($O_2^{\bullet -}$) en la membrana mitocondrial interna (11,12). Este proceso está modulado por factores como el pH y los canales de potasio sensibles a ATP (12). Las mitocondrias disponen de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa 2 (SOD2), las peroxirredoxinas y la glutatión peroxidasa, que neutralizan el $O_2^{\bullet -}$ y el H_2O_2 y contribuyen a regular los niveles intracelulares de ROS (11). Sin embargo, el exceso de H_2O_2 puede difundirse al citosol y favorecer la disfunción vascular, la miocardiopatía y la inflamación (16).

En condiciones patológicas, los niveles de ROS mitocondriales pueden superar la capacidad antioxidante, ocasionando daño macromolecular y disfunción mitocondrial (11,12). El ADN mitocondrial oxidado puede actuar como un patrón molecular asociado a daño (DAMP), activar el inflamasoma y promover la respuesta inflamatoria (17). En pacientes con hipertensión resistente se ha descrito un aumento plasmático de DAMPs derivados del ADN mitocondrial (17). En modelos murinos de hipertensión inducida por angiotensina II, la administración de un captador de productos de peroxidación lipídica mitocondrial redujo las ROS vasculares y restauró la relajación dependiente del endotelio (14).

La disfunción mitocondrial constituye un rasgo central de la hipertensión, ya que el aumento de ROS mitocondriales potencia el estrés oxidativo y la disfunción vascular (3,11). En modelos experimentales, como los ratones tratados con angiotensina II, se ha demostrado el papel crucial de las mitocondrias en la disfunción vascular mediada por estrés oxidativo (15). La sobreexpresión de antioxidantes dirigidos a la mitocondria reduce los niveles de ROS, la presión arterial y la hipertrofia cardíaca, lo que confirma la relevancia de las ROS mitocondriales en esta enfermedad (11,14).

La sirtuina 3 (SIRT3), desacetilasa mitocondrial, desempeña un papel clave en la regulación del estrés oxidativo en la hipertensión (11). SIRT3 desacetila y activa a la SOD2; su disminución en pacientes hipertensos se asocia con un incremento del superóxido mitocondrial y con disfunción vascular (11,16). La inhibición genética de SIRT3 agrava la hipertensión inducida por angiotensina II en modelos animales, mientras que su sobreexpresión protege frente a los efectos hipertensivos, lo que refuerza la importancia de las ROS mitocondriales en esta condición (11,15).

Impacto del estrés oxidativo en la patogénesis de la hipertensión

El estrés oxidativo es un factor clave en la patogénesis de la hipertensión, ya que daña macromoléculas y altera funciones críticas en los sistemas cardiovascular, renal y nervioso (3,17). La lesión oxidativa de proteínas, lípidos y ADN contribuye de forma significativa al desarrollo de la enfermedad (18). Un proceso central es la peroxidación lipídica, en la que los fosfolípidos de las membranas celulares, especialmente los ricos en ácidos grasos poliinsaturados como el ácido araquidónico, son altamente susceptibles a la oxidación (17,19). Esta reacción en cadena genera radicales peroxilo lipídicos y productos como el malondialdehído, el 4-hidroxinonenal, el metilglioxal y las isolevuglandinas, compuestos altamente reactivos que modifican la estructura y la función de las proteínas, sobre todo a través de residuos de lisina (17,23). En la hipertensión, estas modificaciones pueden actuar como neoantígenos, inducir una respuesta inmune y favorecer la activación de células T con producción de citocinas proinflamatorias, como se ha demostrado en modelos murinos (17,25).

El estrés oxidativo también induce modificaciones postraduccionales en proteínas celulares, como la oxidación de residuos de cisteína (sulfenilación) (3,17). Reversible en condiciones fisiológicas, esta modificación regula la actividad proteica mediante un mecanismo redox; sin embargo, ante un exceso de ROS la sulfenilación puede volverse irreversible y producir daño proteico significativo y apoptosis (18). La alteración de la señalización redox desencadena respuestas celulares anómalas que comprometen la función endotelial y contribuyen a la disfunción vascular asociada a la hipertensión (17,19).

En el sistema cardiovascular, las ROS son esenciales para la regulación fisiológica de la función vascular, pero su exceso provoca disfunción endotelial, rigidez arterial, inflamación y remodelación de los vasos (3,17). Factores vasoactivos como la angiotensina II, la endotelina-1 y diversas citocinas inducen la producción de ROS y deterioran la función endotelial (26,27). Este daño se amplifica por la oxidación de la tetrahidrobiopterina, cofactor crítico de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS); su deficiencia desacopla la enzima, reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) e incrementa la generación de ROS, agravando la disfunción vascular (19,20).

En el sistema renal, el estrés oxidativo interfiere con la capacidad del riñón para regular la presión arterial, al alterar el manejo de sodio y agua (3,39). Esto contribuye a la elevación tensional, especialmente en la hipertensión sensible a la sal (39). La sobreexpresión de isoformas de NADPH oxidasa en el riñón cumple un papel central en la hipertensión sensible a la sal y en la progresión del daño renal, en el que la fibrosis intersticial es un componente relevante (9,39).

En el sistema nervioso central, el estrés oxidativo favorece la sobreactivación del sistema nervioso simpático, lo que eleva la presión arterial en modelos experimentales (28). Las ROS modifican la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores, afectando la regulación central de la presión arterial (20). Además, activan vías de señalización redox que alteran el sistema nervioso autónomo, contribuyendo al desarrollo y al mantenimiento de la hipertensión (27). Ver Figura 2.

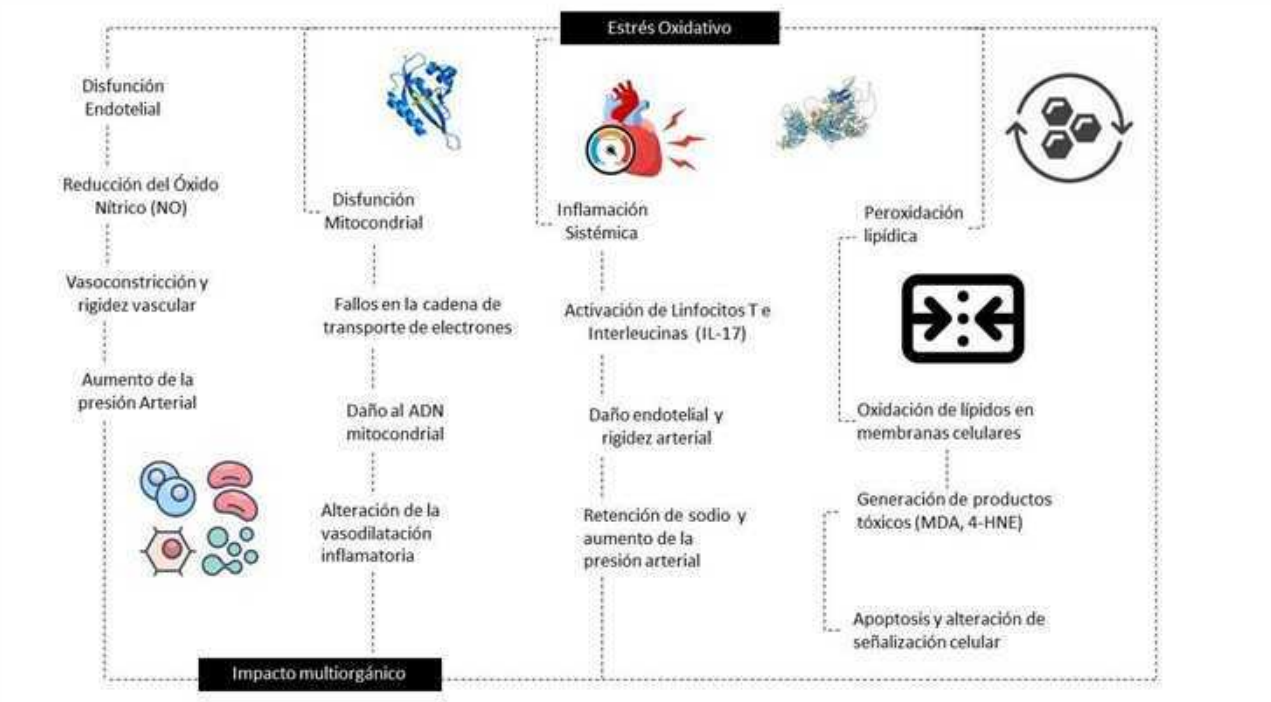


Figura 2. Impacto multiorgánico de la hipertensión arterial. Elaboración propia de los autores a partir de la literatura citada (3,17).

Interacciones inmunológicas y oxidativas en la hipertensión

El sistema inmunológico, formado por una compleja red de células y mediadores, participa activamente en la patogénesis de la hipertensión (21,22,30). Las células innatas y adaptativas, entre ellas las células dendríticas, los monocitos, los macrófagos, los linfocitos T, las células asesinas naturales y los linfocitos B, desempeñan papeles fundamentales en la activación inflamatoria que favorece la elevación tensional (21,22,29,36). En este contexto, el estrés

oxidativo emerge como un factor clave de la activación inmunológica, ya que la generación de ROS activa células inmunitarias y amplifica la respuesta inflamatoria a través de cascadas de señalización intracelular (17,31). La oxidación lipídica, por ejemplo, da lugar a aductos de isolevuglandinas (isoLG) que actúan como neoantígenos y activan células T, una de las principales fuentes de inflamación en la hipertensión (23,25).

La hipertensión es, por tanto, una condición compleja en la que interactúan el sistema inmunológico, el estrés oxidativo, la microbiota intestinal y los factores ambientales (30,31,32). Un abordaje terapéutico integral podría beneficiarse de estrategias dirigidas a modular la activación inmunológica, atenuar el estrés oxidativo y mitigar el impacto de la contaminación, lo que abriría nuevas perspectivas para la prevención y el tratamiento de esta enfermedad (22,36,40).

La interacción entre estrés oxidativo y respuesta inmune es particularmente relevante en la hipertensión inducida por angiotensina II, en la que la activación de linfocitos T mediada por ROS incrementa la producción de IL-17, citocina proinflamatoria que eleva la presión arterial y deteriora la función endotelial (25). En ratones, la deficiencia de NOX2 en linfocitos T CD4+ reduce significativamente la hipertensión inducida por angiotensina II al disminuir la infiltración de células T efectoras y la producción de IL-17 (22,25). Estos hallazgos indican que la generación de ROS dependiente de células T es un mecanismo clave en la exacerbación de la hipertensión y en la disfunción renal (22,30).

En paralelo, el inflamasoma NLRP3, una plataforma proteica esencial de la inmunidad innata, ha sido implicado en la hipertensión (22,30). Su activación ocurre en dos fases: una de cebado, en la que los receptores tipo Toll (TLR) reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y a daño (DAMPs) y activan la vía NF-κB con la consiguiente transcripción de sus componentes; y una de activación directa por diversos estímulos, entre ellos las ROS, que conduce a la maduración de IL-1β e IL-18 (31,32). Este proceso es crucial en la inflamación y la remodelación vascular en la hipertensión, y contribuye a la disfunción endotelial y al daño parietal, en parte mediante la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) inducida por angiotensina II (24), que amplifica la inflamación y la lesión vascular (17,34).

La microbiota intestinal desempeña un papel emergente en la hipertensión (30,36). Sus metabolitos, entre ellos el trimetilamina N-óxido (TMAO), producido a partir de L-carnitina y colina de origen animal, pueden modular la presión arterial y promover la inflamación sistémica (36). El TMAO se ha asociado a un aumento del estrés oxidativo y a la activación del inflamasoma NLRP3 en células endoteliales, favoreciendo la inflamación vascular (31). Por otra parte, la disbiosis intestinal se vincula con un incremento de la permeabilidad intestinal, que facilita el paso de metabolitos microbianos y de células inmunitarias a la circulación, amplificando la inflamación sistémica y elevando la presión arterial (36).

Los factores ambientales también ocupan un lugar relevante (40). La exposición a contaminantes atmosféricos, como los óxidos de nitrógeno y el material particulado, en particular PM2.5, induce disfunción endotelial y eleva la presión arterial mediante la activación de los TLR y el aumento de las ROS vasculares (40). De manera similar, la contaminación acústica crónica, frecuente en áreas urbanas e industriales, se ha asociado con mayor riesgo de hipertensión a través de la activación de vías inflamatorias y de la producción de ROS (40). Estos factores amplifican el estrés oxidativo y la inflamación, potenciando los mecanismos patológicos que sustentan la hipertensión y el daño en los órganos diana (3,40).

Disfunción endotelial en hipertensión:

La disfunción endotelial (DE) es una alteración del endotelio vascular que compromete su capacidad para regular el tono, la inflamación y la permeabilidad de la pared arterial (19). En modelos experimentales de hipertensión, la DE suele ser una consecuencia más que una causa de la elevación de la presión arterial (37). Su inicio se relaciona con la deficiencia de óxido nítrico (NO), potente vasodilatador producido por la sintasa de óxido nítrico (NOS), y con el incremento de factores constrictores endoteliales como la endotelina-1 y las ROS (19,20). En modelos con deficiencia de NO, la inhibición de la NOS provoca vasoconstricción, estrés oxidativo y activación del sistema renina-angiotensina y simpático, lo que eleva la presión arterial (20,37). En modelos genéticos, como las ratas espontáneamente hipertensas (SHR), la DE se desarrolla con la edad y depende de alteraciones de la homeostasis del calcio endotelial y del estrés oxidativo (37). En modelos dietéticos o farmacológicos, como las dietas ricas en sal o fructosa, la DE resulta de alteraciones metabólicas, inflamación y reducción de la biodisponibilidad de NO (37). En conjunto, los mecanismos de DE varían según el modelo y los estímulos desencadenantes, lo que resalta la complejidad de esta entidad en la hipertensión (3,37). Ver Figura 3.

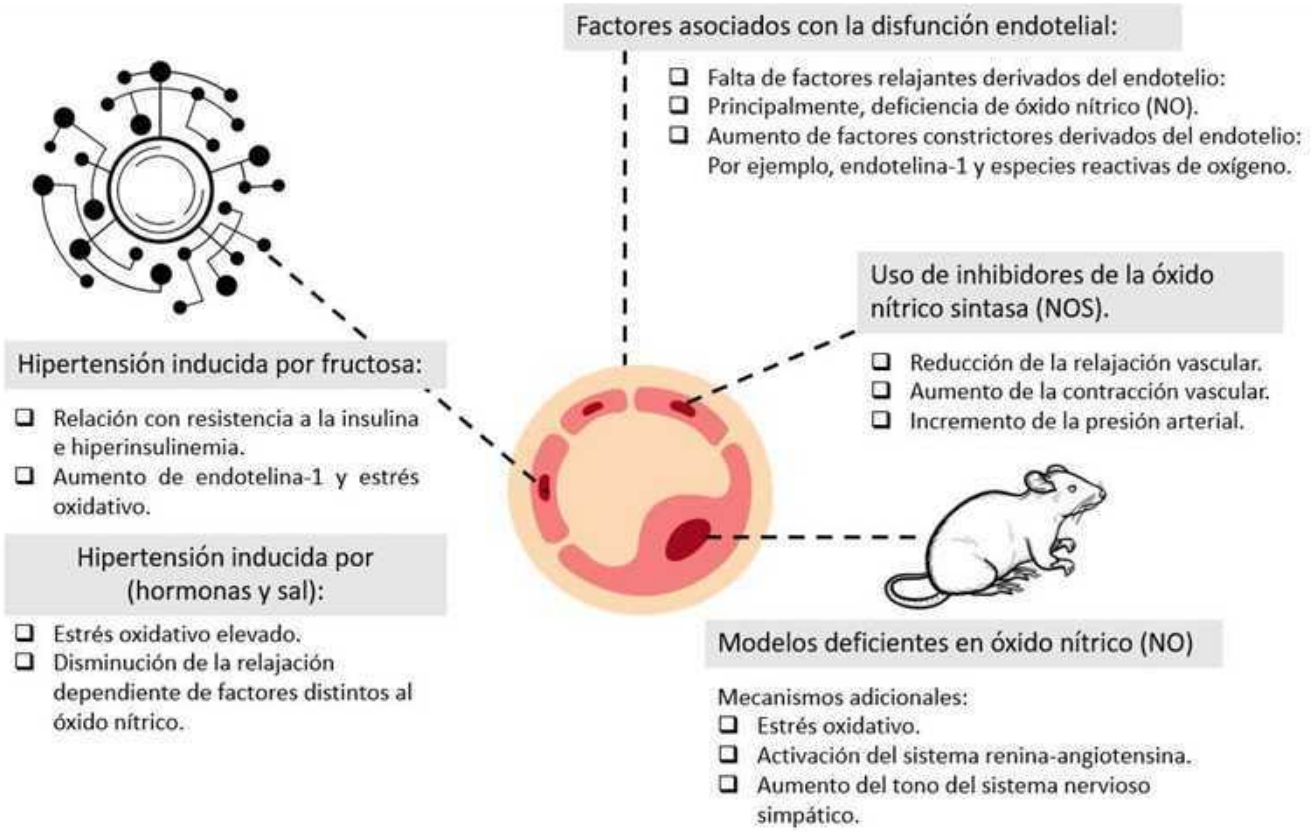


Figura 3. Disfunción endotelial en la hipertensión arterial. Elaboración propia de los autores a partir de la literatura citada (37).

Discusión

El estrés oxidativo cumple un papel crucial en la hipertensión al deteriorar la vasodilatación dependiente del endotelio y dañar la pared vascular, principalmente a través del aumento de ROS, la disminución del NO y la peroxidación lipídica (26,27,28). Estos procesos se entrelazan con la activación inmunológica: las citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-6 y la activación de linfocitos T promueven la inflamación y la remodelación vascular (29,30,31,32). La interacción entre estrés oxidativo e inmunidad genera un ciclo de daño amplificado por la angiotensina II y las propias ROS (33,34). Entre las estrategias terapéuticas se incluyen los antioxidantes, los agentes antiinflamatorios, las terapias combinadas y los cambios en el estilo de vida, como el ejercicio físico y la dieta, capaces de mejorar la disfunción endotelial y reducir la resistencia vascular (35,36). Ver Tabla I.

ESTRÉS OXIDATIVO			
IMPLICACIÓN EN LA HIPERTENSIÓN	**EVIDENCIA MOLECULAR**	**ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**	**REFERENCIAS**
Deterioro de la vasodilatación, daño vascular	ROS, disminución de NO, peroxidación lipídica	Antioxidantes (inhibidores de NADPH oxidasa, polifenoles dietéticos)	(26,27,28)
ACTIVACIÓN INMUNOLÓGICA			
Inflamación, remodelación vascular	Citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6), activación de linfocitos T	Agentes antiinflamatorios (inhibidores de IL-6, moduladores de linfocitos T)	(29,30,31,32)
INTERACCIÓN ESTRÉS OXIDATIVO / INMUNIDAD			
Ciclo perpetuo de daño	Angiotensina II, ROS, ROS en células inmunitarias	Terapias combinadas (ARA II, antioxidantes/antiinflamatorios)	(33)
DISFUNCIÓN ENDOTELIAL			
Aumento de la resistencia vascular	Reducción de NO biodisponible, exceso de ROS	Inhibidores de ECA, intervenciones en el estilo de vida (ejercicio, dieta)	(34,35,36)

Tabla 1. Principales mecanismos moleculares del estrés oxidativo y la activación inmunológica implicados en la hipertensión, con sus implicaciones fisiopatológicas y estrategias terapéuticas.
Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura revisada.

Más allá de su efecto aislado, el estrés oxidativo y la activación inmunológica configuran una red autoamplificada que converge en la disfunción endotelial. Las NADPH oxidasas (en particular las isoformas NOX1, NOX2 y NOX4, junto con la NOX5 propia de los seres humanos) y las especies reactivas de oxígeno de origen mitocondrial constituyen los principales nodos de generación de ROS (3,6,7,11). La oxidación lipídica genera neoantígenos, como los aductos de isolevuglandinas, que activan los linfocitos T y el inflamasoma NLRP3 y enlazan así el daño oxidativo con la respuesta inmune adaptativa e innata (17,23,25,31). La angiotensina II, la microbiota intestinal y los factores ambientales actúan como amplificadores de este círculo, perpetuando la inflamación vascular y la elevación tensional (30,32,36,40).

En conjunto, estos mecanismos no permanecen confinados al lecho vascular: el desequilibrio redox y la inflamación se traducen en daño de órgano blanco, con hipertrofia y remodelado cardíacos, nefropatía con fibrosis intersticial y compromiso del sistema nervioso central por sobreactivación simpática (11,28,39). Reconocer esta progresión desde la alteración molecular hasta la lesión orgánica refuerza la importancia de intervenir de forma temprana sobre el estrés oxidativo y la activación inmunológica, no solo para controlar la presión arterial sino también para prevenir las complicaciones cardiovasculares, renales y cerebrovasculares que determinan el pronóstico (30,34).

Desde el punto de vista clínico, esta visión integrada ayuda a explicar por qué los antioxidantes no selectivos han ofrecido resultados inconsistentes en los ensayos en humanos, pese a su eficacia en modelos experimentales: la elección del compuesto, la dosis, el momento de inicio y la inclusión de pacientes con enfermedad cardiovascular avanzada pueden haber limitado su beneficio (3,14). Ello desplaza el interés hacia estrategias más selectivas, como los inhibidores específicos de las isoformas de NADPH oxidasa, los antioxidantes dirigidos a la mitocondria y la modulación de la activación inmunológica (por ejemplo, de la vía de la IL-17 o del inflamasoma), además del bloqueo del sistema renina-angiotensina y de las medidas no farmacológicas como el ejercicio y la dieta (11,14,22,25,36).

La evidencia disponible, sin embargo, presenta limitaciones relevantes. Gran parte del conocimiento mecanicista procede de modelos animales y de estudios experimentales cuya extrapolación al ser humano es incierta; un ejemplo es la NOX5, ausente en los roedores, lo que dificulta su estudio en los modelos más utilizados (6,7,37). Persisten, además, la escasez de ensayos clínicos amplios y bien diseñados que evalúen terapias dirigidas al estrés oxidativo y a la inflamación, y la heterogeneidad de los marcadores empleados para cuantificar el daño redox (3,30). Estas brechas explican, en parte, la distancia entre los hallazgos preclínicos y la práctica clínica.

Las líneas futuras de investigación deberían priorizar el desarrollo de inhibidores selectivos de NADPH oxidasa (en especial de la NOX5), las terapias dirigidas a la mitocondria a través del eje SIRT3/SOD2 y la modulación de la microbiota intestinal y de los mediadores inmunitarios (11,16,36). Del mismo modo, la identificación y validación de biomarcadores fiables de estrés oxidativo y de activación inmunológica (como los DAMPs derivados del ADN mitocondrial) podría permitir seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de respuesta y avanzar hacia una medicina antihipertensiva más personalizada (17,30).

Discussion

Oxidative stress plays a pivotal role in hypertension by impairing endothelium-dependent vasodilation and damaging the vascular wall, mainly through increased ROS, decreased nitric oxide bioavailability and enhanced lipid peroxidation (26,27,28). These mechanisms are tightly linked to immune activation: pro-inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6, together with T-lymphocyte activation, promote vascular inflammation and remodelling (29,30,31,32). The interaction between oxidative stress and immunity generates a self-amplifying cycle of injury driven by angiotensin II and ROS (33,34). Therapeutic strategies include antioxidants, anti-inflammatory agents, combined therapies and lifestyle interventions such as exercise and dietary changes, which may improve endothelial function and reduce vascular resistance (35,36).

Beyond their individual effects, oxidative stress and immune activation form a self-amplifying network that converges on endothelial dysfunction. NADPH oxidases (particularly the NOX1, NOX2 and NOX4 isoforms together with the human-specific NOX5) and mitochondrial reactive oxygen species are the main sources of ROS generation (3,6,7,11). Lipid oxidation produces neoantigens such as isolevuglandin adducts, which activate T lymphocytes and the NLRP3 inflammasome, thereby linking oxidative damage to both adaptive and innate immune responses (17,23,25,31). Angiotensin II, the gut microbiota and environmental factors act as amplifiers of this loop, perpetuating vascular inflammation and blood pressure elevation (30,32,36,40).

Overall, these mechanisms are not confined to the vascular bed: redox imbalance and inflammation translate into target-organ damage, with cardiac hypertrophy and remodelling, nephropathy with interstitial fibrosis and central nervous system involvement through sympathetic overactivation (11,28,39). Recognising this progression from molecular disturbance to organ injury reinforces the importance of intervening early on oxidative stress and immune activation, not only to control blood pressure but also to prevent the cardiovascular, renal and cerebrovascular complications that determine prognosis (30,34).

From a clinical standpoint, this integrated view helps to explain why non-selective antioxidants have yielded inconsistent results in human trials despite their efficacy in experimental models: the choice of compound, dose, timing of initiation and the inclusion of patients with advanced cardiovascular disease may have limited their benefit (3,14). This shifts interest towards more selective strategies, such as isoform-specific NADPH oxidase inhibitors, mitochondria-targeted antioxidants and modulation of immune activation (for example, of the IL-17 pathway or the inflammasome) in addition to renin-angiotensin system blockade and non-pharmacological measures such as exercise and diet (11,14,22,25,36).

The available evidence, however, has relevant limitations. Much of the mechanistic knowledge derives from animal and experimental models whose extrapolation to humans is uncertain; NOX5, which is absent in rodents, is one example that hampers its study in the most widely used models (6,7,37). There is also a scarcity of large, well-designed clinical trials evaluating therapies targeting oxidative stress and inflammation, as well as heterogeneity in the markers used to quantify redox damage (3,30). These gaps partly explain the distance between preclinical findings and clinical practice.

Future research should prioritise the development of selective NADPH oxidase inhibitors (especially of NOX5), mitochondria-targeted therapies acting through the SIRT3/SOD2 axis, and modulation of the gut microbiota and immune mediators (11,16,36). Likewise, the identification and validation of reliable biomarkers of oxidative stress and immune activation (such as mitochondrial DNA-derived DAMPs) could help to select the patients most likely to respond and move towards a more personalised antihypertensive medicine (17,30).

Conclusión

La hipertensión arterial es una enfermedad multifactorial en la que el estrés oxidativo y la disfunción de la señalización redox desempeñan un papel central. La generación de ROS, en particular por las NADPH oxidasas, desencadena procesos patológicos que afectan a los sistemas cardiovascular, renal y nervioso. La interacción entre estrés oxidativo, inflamación y activación inmunológica agrava la disfunción vascular y perpetúa la elevación tensional. Comprender estos mecanismos moleculares resulta esencial para diseñar terapias más específicas y eficaces, capaces de optimizar el control de la presión arterial y reducir las complicaciones asociadas.

En conjunto, la evidencia revisada respalda que el estrés oxidativo y la activación inmunológica no actúan de forma independiente, sino como una red interconectada que converge en la disfunción endotelial y el remodelado vascular, con las NADPH oxidasas y las ROS mitocondriales como fuentes centrales. Trasladar estos hallazgos a la práctica clínica exige superar las limitaciones actuales mediante ensayos bien diseñados, terapias dirigidas a dianas específicas (como las isoformas de NADPH oxidasa o el eje mitocondrial) y biomarcadores que permitan individualizar el tratamiento. Avanzar en esta dirección podría mejorar el control de la presión arterial y reducir el daño de órgano blanco más allá de lo que permiten las estrategias convencionales.

Conclusion

Hypertension is a multifactorial disease in which oxidative stress and redox signalling dysfunction play central roles. ROS generation, particularly by NADPH oxidases, triggers pathological processes affecting the cardiovascular, renal and nervous systems. The interplay between oxidative stress, inflammation and immune activation worsens vascular dysfunction and sustains blood pressure elevation. Understanding these molecular mechanisms is essential for the development of more targeted and effective therapies aimed at improving blood pressure control and reducing associated complications.

Taken together, the reviewed evidence supports that oxidative stress and immune activation do not act independently but as an interconnected network converging on endothelial dysfunction and vascular remodelling, with NADPH oxidases and mitochondrial ROS as central sources (3,11,30). Translating these findings into clinical practice will require overcoming current limitations through well-designed trials, therapies directed at specific targets (such as NADPH oxidase isoforms or the mitochondrial axis) and biomarkers that allow treatment to be

individualised. Progress in this direction could improve blood pressure control and reduce target-organ damage beyond what conventional strategies currently achieve (14,22,36).

DECLARACIONES

Financiación

Los autores declaran que el presente estudio no recibió financiación de organismos públicos, privados ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses relacionados con el contenido del presente trabajo.

Disponibilidad de datos

Al tratarse de un artículo de revisión basado en literatura científica publicada, no se generaron conjuntos de datos originales. La información utilizada procede íntegramente de las fuentes bibliográficas citadas en el manuscrito.

Contribución de los autores (CRediT)

JDUO: Conceptualización, Metodología, Investigación, Análisis formal, Redacción del borrador original, Redacción – revisión y edición, Administración del proyecto y Supervisión.

MARC: Conceptualización, Investigación, Análisis formal, Visualización, Redacción del borrador original y Redacción – revisión y edición.

AGS: Metodología, Investigación, Curación de datos, Análisis formal y Redacción – revisión y edición.

JVL: Investigación, Curación de datos, Validación y Redacción – revisión y edición.

- **JDUO:** Juan David Urrea Ospina.
- **MARC:** Mateo Andrés Ropero Cifuentes.
- **AGS:** Angelica Grey Sayas.
- **JVL:** Juliana Vega Loaiza.

Todos los autores participaron en la elaboración del manuscrito de acuerdo con las funciones descritas mediante la taxonomía CRediT, revisaron críticamente el manuscrito, aprobaron la versión final para su publicación y aceptan la responsabilidad sobre todos los aspectos del trabajo, de acuerdo con los criterios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Publicación previa

Los autores declaran que este manuscrito es original e inédito, no ha sido publicado previamente, ni total ni parcialmente, y no se encuentra sometido simultáneamente a evaluación en otra revista científica.

Consideraciones éticas

No aplica. El presente trabajo corresponde a un artículo de revisión basado exclusivamente en literatura científica publicada y no incluye investigación con seres humanos, animales ni datos personales identificables.

Declaración de transparencia

Los autores declaran que este manuscrito constituye una descripción honesta, exacta y transparente de la revisión realizada; que no se han omitido aspectos relevantes de la evidencia científica analizada y que las interpretaciones presentadas se fundamentan en la literatura citada.

REFERENCIAS

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet. 2021 Sep 11;398(10304):957-980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
3. Camargo LL, Rios FJ, Montezano AC, et al. Reactive oxygen species in hypertension. Nat Rev Cardiol. 2025;22:20-37. doi: 10.1038/s41569-024-01062-6.

4. D'Autréaux B, Toledano MB. ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Oct;8(10):813-24. doi: 10.1038/nrm2256.

5. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Jul;21(7):363-383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.

6. Zhao GJ, Zhao CL, Ouyang S, et al. Ca2+-Dependent NOX5 (NADPH Oxidase 5) Exaggerates Cardiac Hypertrophy Through Reactive Oxygen Species Production. Hypertension. 2020 Sep;76(3):827-838. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15558.

7. Montezano AC, De Lucca Camargo L, Persson P, et al. NADPH Oxidase 5 Is a Pro-Contractile Nox Isoform and a Point of Cross-Talk for Calcium and Redox Signaling-Implications in Vascular Function. J Am Heart Assoc. 2018 Jun 15;7(12):e009388. doi: 10.1161/JAHA.118.009388.

8. Camargo LL, Montezano AC, Hussain M, et al. Central role of c-Src in NOX5-mediated redox signalling in vascular smooth muscle cells in human hypertension. Cardiovasc Res. 2022 Mar 25;118(5):1359-1373. doi: 10.1093/cvr/cvab171.

9. Yu P, Han W, Villar VA, et al. Unique role of NADPH oxidase 5 in oxidative stress in human renal proximal tubule cells. Redox Biol. 2014 Feb 22;2:570-9. doi: 10.1016/j.redox.2014.01.020.

10. Montezano AC, Burger D, Paravicini TM, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced oxidase 5 (Nox5) regulation by angiotensin II and endothelin-1 is mediated via calcium/calmodulin-dependent, rac-1-independent pathways in human endothelial cells. Circ Res. 2010 Apr 30;106(8):1363-73. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.216036.

11. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J. 2009 Jan 1;417(1):1-13. doi: 10.1042/BJ20081386.

12. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). Int J Mol Med. 2019 Jul;44(1):3-15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188.

13. Dornas WC, Silva M, Tavares R, et al. Efficacy of the superoxide dismutase mimetic tempol in animal hypertension models: a meta-analysis. J Hypertens. 2015 Jan;33(1):14-23. doi: 10.1097/HJH.0000000000000422.

14. Togliatto G, Lombardo G, Brizzi MF. The Future Challenge of Reactive Oxygen Species (ROS) in Hypertension: From Bench to Bed Side. Int J Mol Sci. 2017 Sep 15;18(9):1988. doi: 10.3390/ijms18091988.

15. Xu S, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: still alive. Can J Cardiol. 2006 Sep;22(11):947-51. doi: 10.1016/s0828-282x(06)70314-2.

16. Shimokawa H. Reactive oxygen species in cardiovascular health and disease: special references to nitric oxide, hydrogen peroxide, and Rho-kinase. J Clin Biochem Nutr. 2020 Mar;66(2):83-91. doi: 10.3164/jcbn.19-119.

17. Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oxidative Stress and Hypertension. Circ Res. 2021 Apr 2;128(7):993-1020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318063.

18. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.

19. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Hypertens Res. 2011;34:665-673. doi: 10.1038/hr.2011.39.

20. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. Pflugers Arch. 2010 May;459(6):923-39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2.

21. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. Nat Rev Immunol. 2019 Aug;19(8):517-532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5.

22. Madhur MS, Elijovich F, Alexander MR, et al. Hypertension: Do Inflammation and Immunity Hold the Key to Solving this Epidemic? Circ Res. 2021 Apr 2;128(7):908-933. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318052.

23. Krishnan J, de la Visitación N, Hennen EM, Amarnath V, Harrison DG, Patrick DM. IsoLGs (Isolevuglandins) Drive Neutrophil Migration in Hypertension and Are Essential for the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. Hypertension. 2022 Aug;79(8):1644-1655. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19305.

24. Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension.

JCI Insight. 2021 Sep 22;6(18):e148668. doi: 10.1172/jci.insight.148668.

25. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. Hypertension. 2010 Feb;55(2):500-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094.

26. Virdis A, Duranti E, Taddei S. Oxidative Stress and Vascular Damage in Hypertension: Role of Angiotensin II. Int J Hypertens. 2011;2011:916310. doi: 10.4061/2011/916310.

27. Masi S, Uliana M, Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. Vascul Pharmacol. 2019 Apr;115:13-17. doi: 10.1016/j.vph.2019.01.004.

28. Dong T, Chen JW, Tian LL, et al. Role of the renin-angiotensin system, renal sympathetic nerve system, and oxidative stress in chronic foot shock-induced hypertension in rats. Int J Biol Sci. 2015 Apr 26;11(6):652-63. doi: 10.7150/ijbs.10250.

29. Singh MV, Chapleau MW, Harwani SC, Abboud FM. The immune system and hypertension. Immunol Res. 2014 Aug;59(1-3):243-53. doi: 10.1007/s12026-014-8548-6.

30. Guzik TJ, Nosalski R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. Nat Rev Cardiol. 2024 Jun;21(6):396-416. doi: 10.1038/s41569-023-00964-1.

31. Zhang Z, Zhao L, Zhou X, Meng X, Zhou X. Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets. Front Immunol. 2023 Jan 10;13:1098725. doi: 10.3389/fimmu.2022.1098725.

32. Patrick DM, Van Beusecum JP, Kirabo A. The role of inflammation in hypertension: novel concepts. Curr Opin Physiol. 2021 Feb;19:92-98. doi: 10.1016/j.cophys.2020.09.016.

33. Schiffrin EL. Immune mechanisms in hypertension and vascular injury. Clin Sci (Lond). 2014 Feb;126(4):267-74. doi: 10.1042/CS20130407.

34. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. Circ Res. 2015 Mar 13;116(6):1022-33. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303697.

35. Higaki A, Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Innate and Innate-Like Immune System in Hypertension and Vascular Injury. Curr Hypertens Rep. 2019 Jan 18;21(1):4. doi: 10.1007/s11906-019-0907-1.

36. Shokoples BG, Paradis P, Schiffrin EL. Immunological insights into hypertension: unraveling triggers and potential therapeutic avenues. Hypertens Res. 2024;47(8):2115-2125. doi: 10.1038/s41440-024-01731-6.

37. Bernatova I. Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence? Biomed Res Int. 2014;2014:598271. doi: 10.1155/2014/598271.

38. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2025;82(10):e212-e316. doi: 10.1161/HYP.0000000000000249.

39. Arendshorst WJ, Vendrov AE, Kumar N, Ganesh SK, Madamanchi NR. Oxidative stress in kidney injury and hypertension. Antioxidants (Basel). 2024;13(12):1454. doi: 10.3390/antiox13121454.

40. Kuntic M, Hahad O, Al-Kindi S, Oelze M, Lelieveld J, Daiber A, et al. Pathomechanistic synergy between particulate matter and traffic noise-induced cardiovascular damage and the classical risk factor hypertension. Antioxid Redox Signal. 2025;42(16-18):827-847. doi: 10.1089/ars.2024.0659.