Revista Latinoamericana de Hipertensión
ISSN: 1856-4550
latinoamericanadehipertension@gmail.com
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Organismo Internacional

López Jaramillo, Patricio; Rincón, Melvin; Silva, Sandra
Papel del endotelio en la hipertensión
Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 2, núm. 5, septiembre-octubre, 2007, pp. 135-140
Sociedad Latinoamericana de Hipertensión
Caracas, Organismo Internacional

Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170216972002

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Papel del endotelio en la hipertensión

Patricio López- Jaramillo, Melvin Y Rincón, Sandra Y Silva

Recibido: 12/07/2007 Aceptado: 15/08/2007

Palabras claves: Endotelio, hipertensión, óxido nítrico.

El endotelio vascular es una fina capa de células planas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del tono vascular y en el mantenimiento de la integridad funcional de la pared vascular, debido a su posición anatómica estratégica, entre la sangre circulante y las células musculares lisas[1]. Está distribuido por todo el sistema cardiovascular y entre sus diversas funciones se encuentran la regulación de la permeabilidad vascular, de la agregación plaquetaria, de la función linfoplasmocitaria, de la expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influir en procesos como la remodelación vascular, de la respuesta inmunitaria, de la coagulación, de la apoptosis y de la inflamación; con el propósito de mantener la salud cardiovascular[2,3].

El endotelio es considerado un órgano autocrino y paracrino que libera una gran diversidad de moléculas vasodilatadores y vasoconstrictoras de las cuales depende el equilibrio del tono vascular normal. Los factores endoteliales vasoconstrictores son la endotelina, el tromboxano A2 y la angiotensina II y dentro de los vasodilatadores se incluyen la prostaciclina, el factor hiperpolarizante derivados del endotelio[4] y el óxido nítrico (ON). En condiciones normales este balance se inclina hacia la vasodilatación mediada por el ON[1].

Furchgott y Zawadzki (5), en el año 1980 al exponer aortas aisladas de conejo a diversas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina, demostraron la importancia del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial y comprobaron la necesidad de su integridad anatómica y funcional para producir su efecto sobre el músculo liso vascular a través de la sustancia denominada factor relajante derivada del endotelio. Posteriormente Moncada y colaboradores definieron la identidad de éste factor, demostrando que era el ON[6].

La alteración de la función endotelial se asocia a un incremento en la presión arterial y es ocasionada por factores de riesgo cardiovascular convencionales, incluyendo la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus 2, el tabaquismo, la postmenopausia y el envejecimiento[7,12]. Adicionalmente la disfunción endotelial (DE) es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos[13]. Actualmente, la atención se ha centrado en la participación de la pared vascular en la fisiopatología de la HTA y se han descrito varios mecanismos que identifican al endotelio como el órgano clave en el desarrollo de la HTA y la aterosclerosis.

Hipertensión Arterial y Oxido Nítrico

El ON es un gas ampliamente distribuido por todo el organismo que cumple un papel fundamental en una gran variedad de procesos fisiológicos y fisiopatológicos. Es un radical libre altamente reactivo reconocido actualmente como una molécula de señalización en casi todos los tejidos de los organismos, no solo en los mamíferos, sino también en plantas, en peces y en algunos insectos[14,15].

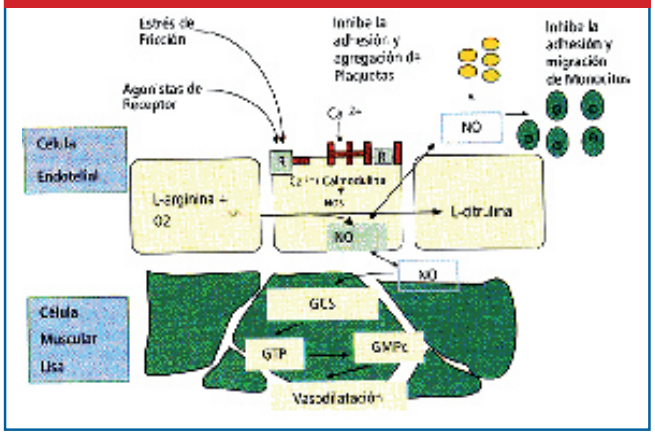
El ON es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) a través de un proceso de oxidación durante la conversión de L-arginina a L-citrulina, requiriendo para ello una molécula de oxigeno, una de L-arginina y 1.5 moléculas de fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducida (NADPH). En esta reacción se requieren como cofactores tatrahidrobiopterina, flavinas y calmodulina[14].

Al momento han sido identificadas, caracterizadas y clonadas tres isoformas de la NOS, denominadas de acuerdo al tejido donde se identificaron por primera vez, la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) producida a nivel endotelial y en las vías aéreas, la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) presente en el sistema nervioso central y periférico y en el músculo esquelético. Estas enzimas son constitutivas y dependen del sistema calcio-calmodulina, mientras la tercera, la óxido nítrico sintasa inducible (iONS), producida de novo en diferentes células, principalmente en macrófagos y en células de la pared vascular, que han sido expuestas a un estímulo inmunológico[15].

El ON es liberado continuamente por el endotelio el cual puede incrementar la liberación de ON en respuesta al estímulo de sustancias como acetilcolina, bradikinina, difosfato de adenosina, histamina, angiotensina II, 5 hidroxitriptamina y serotonina[16]. En condiciones fisiológicas el estímulo más importante para la liberación de ON lo constituye el efecto de rozamiento sobre las células endoteliales causado

por el flujo pulsatil de la sangre, lo que produce apertura de canales de calcio mecano activados e influjo trans-membrana del mineral, proceso que es básico para la activación de la eNOS y la producción de ON[17] (Figura 1).

Figura1. Regulación de la producción de NO en el endotelio y acciones vasodilatadores, antitrombòticas y antiaterogènicas



En las células musculares lisas el ON intracelular estimula la guanilato ciclasa soluble, mediando el paso de monofosfato de guanosina (GMP) a 3-5-monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), el cual activa proteín quinasas que realizan procesos de fosforilación proteica. Adicionalmente el ON inhibe la entrada de calcio y la liberación del mismo a nivel intracelular, por lo cual se produce una disminución del calcio citosólico libre. Estos dos procesos dan como resultado la relajación del músculo liso vascular y por ende vasodilatación. Estos resultados llevarón a la propuesta de que el sistema cardiovascular es un sistema de activa vasodilatación que se mantiene por la producción basal constante de ON por el endotelio vascular y que una alteración en la producción o acción del ON lleva a una alteración en la regulación del tono vascular y consecuentemente a incrementos en la presión arterial[18].

El ON además de ser un potente vasodilatador, reduce la síntesis de moléculas de adhesión de linfocitos y monocitos, reduce la adhesión y agregación plaquetaria, la oxidación e inflamación, la activación de factores trombogénicos, la proliferación, crecimiento y migración celular, inhibe la expresión de citoquinas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas y favorece la fibrinolísis, acciones que inhiben el proceso de aterogénesis y el desarrollo de hipertensión arterial, ya que además se opone a los efectos de los vasoconstrictores que libera el endotelio tales como la endotelina y la angiotensina II y previene la oxidación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)[19,21].

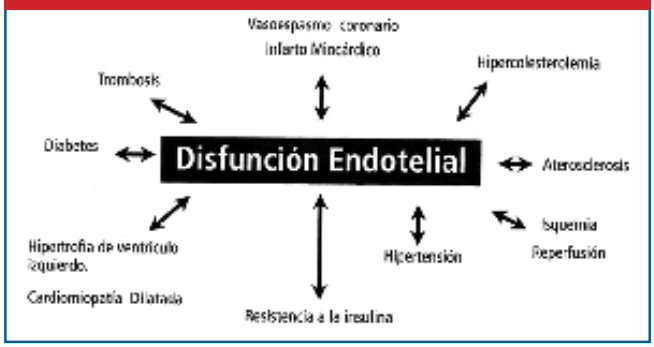
Los potenciales mecanismos patogénicos que involucran al ON con la HTA incluyen alteraciones en su producción, bioactividad y biodisponibilidad. Así, se han descrito alteraciones en la disponibilidad de L-arginina y de cofactores esenciales para la formación de ON[22,23]; polimorfismos genéticos de la eNOS[24]; incremento en los niveles circulantes de inhibidores endógenos de ON, especialmente de dimetilarginina asimétrica (ADMA)[25] y producción excesiva de radicales libres, los cuales inactivan al ON[26]. Sin embargo, los datos sobre los posibles mecanismos por los cuales una alteración del ON participa en la generación de HTA no están totalmente determinados[27,29].

Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial

La disfunción endotelial (DE) es sinónimo de insuficiente vasodilatación dependiente del endotelio y alteración en los efectos anti-inflamatorios, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios de esta célula, la cual presenta además cambios en su estructura, pasando de ser una célula de superficie uniforme y resistente a la adhesión y agregación de las células sanguineas circulantes, a ser una célula permeable, irregular y con poros que permiten la adhesión celular, principalmente de leucocitos y monocitos/macrofagos, los cuales generan un proceso inflamatorio que perpetua e intensifica la DE, desencadenando una disminución en la bioactividad del ON y un aumento en la resistencia vascular periférica, proceso que caracteriza el incremento de la presión arterial[31].

La alteración en la función vasodilatadora de las células endoteliales puede ser causado por todos los factores de riesgo cardiovascular clásicos como obesidad, tabaquismo, diabetes mellitus y dislipidemia[31], por lo que la DE es considerada actualmente como el fenómeno fisiopatológico básico que precipita la HTA[32] y el desarrollo de ateroesclerosis[33] (Figura 2)

Figura 2. Participación de la disfunción endotelial en enfermedades cardiovasculares



La DE es también consecuencia de la exposición por periodos prolongados a moléculas pro inflamatorias en la luz arterial, proceso actualmente conocido como inflamación crónica de baja intensidad, el cual se asocia a obesidad especialmente abdominal y/o a infecciones subclínicas crónicas[34]. Independientemente de la causa de la DE, varios estudios han demostrado una relación directa entre DE y el desarrollo de HTA esencial[35,37].

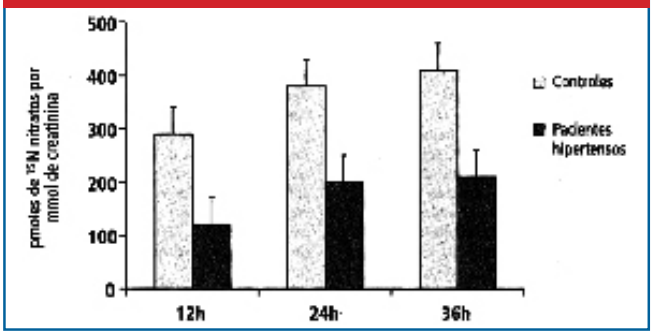
Nosotros creemos que la inflamación crónica está involucrada en la génesis de la HTA, ya que fuimos los primeros en demostrar que los niveles de Proteína-C Reactiva (PCR) aumentados son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA esencial[38,39]. Estudios posteriores demostraron que niveles de PCR medidos en sangre periférica mayores a 3.5 mg/L se asocian con cifras tensionales sistólicas de alrededor de 140 mmHg y diastólicas de 90 mmHg[40]. También se estableció claramente que los niveles de otros marcadores inflamatorios están aumentados en pacientes con HTA[41,42]. La producción de PCR por los hepatocitos es regulada por citoquinas pro inflamatorias como la Interleuquina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFα), las cuales son producidas por el adipocito visceral y monocitos activados[(43)]. Se conoce también que los niveles aumentados de TNFα generan resistencia a la insulina y se encuentra aumentada en pacientes obesos, condiciones que se encuentran asociadas con el desarrollo de HTA. Por otro lado, esta citoquina pro inflamatoria induce expresión de la metaloproteinasa 2 en células endoteliales, situación que perpetua la DE[44].

La presencia de marcadores inflamatorias aumentados ocasionan una disminución en la expresión de la eNOS, lo que predispone a un incremento en la resistencia vascular periférica e hipertensión[45].

A pesar de estos resultados, para algunos no esta claro si la alteración de la función endotelial precede o es una consecuencia de la HTA. En modelos animales la DE se presenta como una consecuencia de la exposición a cifras tensionales elevadas por largos periodos, y la capacidad vasodilatadora dependiente de endotelio se restaura con el adecuado tratamiento antihipertensivo[46]. En cambio estudios clínicos en sujetos normotensos hijos de padres hipertensos esenciales, demostraron menor vasodilatación mediada por el endotelio en relación con individuos control sin antecedentes familiares de HTA, indicando presencia de DE antes de que se presenten cifras de tensión arterial elevadas[47]. Nosotros recientemente demostramos que la DE, junto a un aumento en los niveles de PCR, preceden las manifestaciones de la hipertensión inducida por el embarazo[48]. Sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial secundaria tipo aldosteronismo primario, la DE se revierte al lograr control farmacológico de las cifras de presión arterial, indicando que en dichas formas de HTA la DE es una consecuencia más que una causa del aumento de los valores de presión arterial.

La evidencia de una disminuida producción de ON en el endotelio de pacientes con HTA esencial fue proporcionada por Forte et al[49], quienes demostraron que los paciente hipertensos tienen una significativa disminución de la excreción urinaria de nitratos marcados luego de la administración de L-arginina marcada (Figura 3).

Figura 3. Excreción urinaria de nitritos marcados en individuos normotensos e hipertensos, luego de la administración de L–arginina marcada. La menor eliminación de nitritos en la orina de los hipertensos demuestra una menor producción de NO



Al momento podemos concluir que en los pacientes hipertensos esenciales existe una menor producción basal de ON, sin embargo de que los mecanismos de esta disminución no están bien definidos.

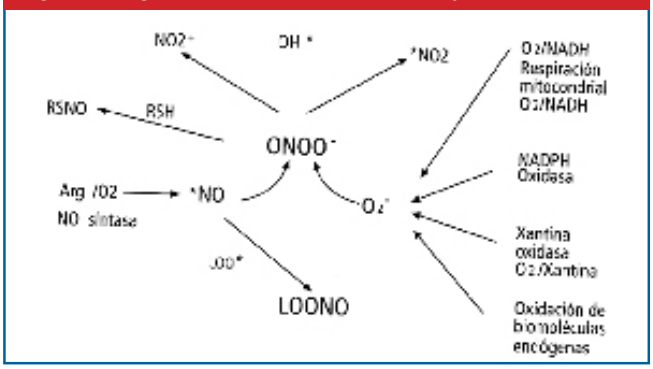
Papel de Estrés oxidativo en la HTA

El término estrés oxidativo se refiere a la condición bajo la cual la excesiva producción de radicales libres de oxigeno, sobrepasa los mecanismos de defensa antioxidantes naturales del organismo[14].

Los radicales libres anión superóxido (O2-), peroxido de hidrógeno, radicales hidroxilo, ácido hipocloroso se incrementan por la presencia de factores de riesgo cardiovascular como, tabaquismo, obesidad y dislipidemia y contrarrestan la actividad de los antioxidantes naturales, incluyendo al ON[19].

El exceso de O2- en presencia de ON lleva a un aumento en la producción de peroxinitrito (ONOO-), un radical altamente toxico que induce la oxidación de macromoléculas biológicas incluyendo lípidos, DNA, proteínas y carbohidratos, lo que contribuye al desarrollo de inflamación vascular, ateroesclerosis, HTA y enfermedad cardiovascular (Figura 4).

Figura 4. Orígenes e interacciones de los ROS y RNS



En los organismos vivos la producción endógena de enzimas antioxidantes como la superoxido dismutasa, la catalasa, la peroxidasa celular del glutation y los antioxidantes no enzimáticos como la vitamina C, la vitamina E, el β-caroteno y el glutation

reducido, restauran la actividad del ON al generar un balance entre producción y destrucción de los radicales libres de oxigeno, controlando el proceso de estrés oxidativo[50]. Estudios realizados con vitamina C demuestran que su administración genera una disminución en la DE mediante el control del estrés oxidativo, favoreciendo la disponibilidad de ON y por ende el desarrollo de HTA[51;52].

El sistema renina -angiotensina-aldosterona participa activamente en el control del tono vascular y del volumen plamático. Interesantemente, la angiotensina II no solo actúa como vasoconstrictor y estimulando la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular, sino que también ejerce acciones pro-oxidantes promoviendo el desarrollo y mantenimiento del estrés oxidativo, mecanismo que es fundamental en las acciones hipertensivas de este sistema[53].

Diversos estudios realizados con medicamentos hipotensores que intervienen en el sistema renina-angiotensina-aldosterona como los IECAS y ARA II, no solo mejoran las cifras de tensión arterial sino también la DE, al restaurar el adecuado equilibrio entre ON y radicales libres de oxigeno[54].

La aldosterona ejerce también efectos inflamatorios y fibróticos en el sistema cardiovascular, potenciando la expresión de citoquinas proinflamatorias y del receptor tipo 1 (AT1) de angiotensina II, lo que favorece la resistencia vascular y el desarrollo de hipertensión, por lo que se ha postulado que el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides al controlar este proceso, mejoran las cifras de tensión arterial, el estrés oxidativo y el grado de lesión vascular[55;56].

Cambios en la Pared Arterial durante la Hipertensión Arterial

Aunque la edad es el factor de riesgo mas importante para la perdida de flexibilidad vascular, otros factores de riesgo clásicos como la HTA y la dislipidemia también alteran la estructura y función de la pared arterial[20], lo que debe ser adecuadamente considerado ya que la rigidez del sistema vascular es un determinante de futuros eventos cardiovasculares[57]. La proliferación de células vasculares es regulada por el ON sustancia que inhibe el crecimiento de las células musculares lisas[58]. Además, la infusión de L-arginina inhibe la migración y la proliferación de las células musculares lisas a la pared de arterias lesionadas, pero estimula la proliferación de células endoteliales[59,60]. Esta combinación de eventos son probablemente consecuencia de efectos directos de altas concentraciones de ON, que llevan a la liberación del factor de crecimiento fibroblástico. En nuestro organismo la influencia de factores de riesgo cardiovascular, de cambios en los volúmenes de flujo y de cambios en la presión de pulso generan un proceso de remodelación vascular equivalente a los descritos in vitro.

Debemos enfatizar que las modificaciones en la pared vascular son un componente de gran importancia en el desarrollo y progresión de la HTA y son un indicador indirecto de DE, por lo que ha sido de suma importancia el desarrollo de técnicas que permiten evaluar el estado del endotelio y cuantificar su funcionalidad.

Medición de la Función Endotelial

El desarrollo y la severidad de la DE se puede determinar evaluando cualquiera de las funciones del endotelio, cuantificando sustancias proaterogénicas, antifibrinolíticas o marcadores inflamatorios. Actualmente la prueba mas utilizada es la vasodilatación dependiente de endotelio mediada por flujo[30,61,63] por ser una técnica no-invasiva, reproducible, económica y que se relaciona efectivamente con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Esta prueba sirve también para medir el impacto de intervenciones nutricionales o terapeúticas destinadas a mejorar la DE[11,64]. La determinación de nitritos y nitratos en plasma permiten determinar la producción de ON, mientras la determinación de GMPc permite correlacionar la producción con la bioactividad del ON[65].

Conclusión

La DE es un fenómeno crucial que se relaciona con el desarrollo de HTA. La presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular como obesidad, tabaquismo y dislipidemia, producen un estado de estrés oxidativo que altera la funcionalidad de las células endoteliales y los efectos benéficos y protectores del NO sobre la pared del vaso y el sistema cardiovascular, generando un proceso de inflamación crónica, el cual induce cambios fisicoquímicos que llevan al desarrollo de HTA.

Referencias

1. Moncada S, López-Jaramillo P. Acitividad Biologica del Endotelio Vacular. Investigación y Ciencia (Edición española de Scientific American) 19991;176:60-66.
2. López-Jaramillo P, Casas JP. Blockade of endothelial enzymes new therapeutic targets. J Hum Hypertens. 2002; 16 S1: 100-103.
3. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfuntion, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. J Hum Hypertens. 2002; 16 S1: 31 -37.
4. Hynynen MM, Khalil RA. The Vascular Endothelin System in Hypertension - Recent Patents and Discoveries. Recent Pat Cardiovas Drug Discov 2006 ; 1:95-108.
5. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-376.

6. Moncada S, Palmer RM, Higos EA. Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol.Rev. 1991;43: 109-142.

7. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens.2005; 23: 233-246.

8. Zeiher AM, Drexter H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in human. Effects of age atherosclerosis, hypercholesterolemia and hypertension. J Clin Invest. 1993; 92: 652-662.

9. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Circulation 1993; 88: 2510-2516.

10. Taddei S, Virdis A, Mattei P. Aging and endothelial function in normotensive subjects and essencial hypertensive patients. Circulation 1995; 91: 1981-1987.

11. Lopez-Jaramillo P, Díaz L A, Pardo A, Parra G, Jaimes H, Chaudhuri G. Estrogen therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow mediated vasodilation only in the younger women. Fertil Steril. 2004; 82: 1550-1555.

12. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N Engl J Med. 1996; 344: 150-154.

13. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001; 104:191-196.

14. López-Jaramillo P. Bioquímica del Endotelio Vascular:Implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta Edición, Bogota, Editorial Nuevos Horizontes. 2001

15. Berrazueta JR, López-Jaramillo P, Moncada S. El Oxido Nítrico: de vasodilatador endógeno a mediador biológico. Rev Esp Cardiol. 1990; 43:421-431.

16. Giles TD. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8 (12 Suppl 4) : 2-16.

17. López-Jaramillo P, González MC, Palmer RMJ, Moncada S. The crucial role of physiological Ca^{2+} concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. Br J Pharmacol. 1991; 101:489-493.

18. Moncada S, Higgs EA, Hodson HF, Knowles RG, López-Jaramillo P, McCall T, Palmer RMJ, Radomski MW, Rees DD, Schultz R. The L-arginine:Nitric Oxide pathway. J CardiovascPharmacol. 1991; 17(Suppl 3):S1-S9.

19. Preston R. Nitric Oxide: Mechanisms in the Pathogenesis of Global Risk. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8(suppl 2):31-8.

20. Hermann M, Flammer A, Luscher TF. Nitric oxide in hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8(12 Suppl 4):17-29.

21. Abad Herrera P, Jervis Simmonds R, López-Jaramillo P. Papel del Endotelio Vascular , la L-Arginina y el óxido nítrico en la génesis y prevención de la aterosclerosis. Endocrinología (España) 1994; 41:54-59.

22. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Fukuda Y, Matsuura H, Oshima T, et al. Tetrahydrobiopterin enhances forearm vascular response to acetylcholine in both normotensive and hypertensive individuals. Am J Hypertens. 2002; 15:326-332.

23. Schlaich MP, Parnell MM, Ahlers BA, Finch S, Marshall T, Zhang WZ, et al. Impaired L-arginine transport and endothelial function in hypertensive and genetically predisposed normotensive subjects. Circulation 2004; 110: 3680-3686.

24. Serrano NC, Casas JP, Diaz LA, Paez C, Meza CM, Cifuentes R, Monterrosa A, Bautista A, Alarcón MA, Hawe E, Hingorani AD, Vallance P, López-Jaramillo P.Endothelial Nitric Oxide Synthase Genotype and Risk of Preeclampsia: a multi-centre case-control study. Hypertension 2004; 44 :702-707.

25. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23: 1455-1459.

26. Coyle CH, Kader KN. Mechanisms of H2O2-induced oxidative stress in endothelial cells exposed to physiologic shear stress. ASAIO J. 2007;53:17-22.

27. Garcia RG, Perez M, Maas R, Schwedhelm E, Böger RH, López-Jaramillo P. Plasma Concentrations of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Metabolic Syndrome. Int J Cardiol. 2007. (Epub ahead of print).

28. Landmesser U, Harrison DG, Drexler H. Oxidant stress-a major cause of reduced endothelial nitric oxide availability in cardiovascular disease. Eur J Clin Pharmacol. 2006;62 Suppl 1:13-9.

29. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 46, 518-523. 2-8-2005.

30. Accini L. Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P. Colombian Study to Assess the Use of Noninvasive Determination of Endothelium-Mediated Vasodilatation (CANDEV). Normal Values and Factors Associated. Endothelium 2001; 8 : 157- 166.

31. Calver A, Collier J, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal. J Hypertens 1992;10:1025-31.

32. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. BMJ 2001;322:912-6.

33. López-Jaramillo P, Terán E, De Felix M. Alteraciones del Endotelio Vascular en dislipidemia y aterosclerosis: implicaciones terapeúticas. En : La via L-arginina:óxido nítrico: de su descubrimiento a sus aplicaciones clínicas. López-Jaramillo P. Editor. Quito; Ed. Científicas, 1995. Capítulo 4 pp 89-136.

34. Lopez-Jaramillo P, Pradilla LP, Castillo V, Lahera V. Socio-Economical pathology as determinant of regional differences in the prevalence of metabolic syndrome and pregnancy-induced hypertension. Revista Española de Cardiologia. 2007; 60: 168-178.

35. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Arzilli F, Salvetti A. Endothelium-dependent forearm vasodilation is reduced in normotensive subjects with familial history of hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20 Suppl 12:S193-S195.

36. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med. 1990;323:22-7.

37. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. Hypertension 1993;21: 929-33.

38. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guara-

cao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? J Hypertens. 2001;19:857-61.

39. López-Jaramillo P. Casas JP, Morillo CA. C - reactive protein and Cardiovascular Diseases in Andean Population. Circulation 2002;105: e10.

40. Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, Kayaba K, Ishikawa S, Nago N, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. Am J Epidemiol 2001;153(12):1183-90.

41. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension 2001 ;38:399-403.

42. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999 ;19:972-8.

43. Dorffel Y, Latsch C, Stuhlmuller B, Schreiber S, Scholze S, Burmester GR, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. Hypertension 1999;34:113-7.

44. Arenas IA, Xu Y, López- Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II induced MMP-2 release from Endothelial Cells is mediated by TNF alpha. Am J Physiol. Cell Physiol. 2004; 286:C779-C784.

45. Valerio A, Cardile A, Cozzi V, Bracale R, Tedesco L, Pisconti A, Palomba L, Cantoni O, Clementi E, Moncada S, Carruba MO, Nisoli E. TNF alpha dowregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents.J Clin Invest 2006; 2791-2798.

46. Luscher TF, Vanhoutte PM, Raij L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. Hypertension 1987;9(6 Pt 2): III193-III197.

47. Zizek B, Poredos P, Videcnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. Heart 2001; 85: 215-7.

48. Garcia R, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón M, Luengas C, Silva F, Arenas-Mantilla M, Lopez-Jaramillo P. Endothelial Dysfunction and Raised C-Reactive Protein preced the development of Preeclampsia. Am J Hypertens. 2007; 20:98-103.

49. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. Lancet 1997;349:837-42.

50. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:10045-8.

51. Natali A, Sironi AM, Toschi E, Camastra S, Sanna G, Perissinotto A, et al. Effect of vitamin C on forearm blood flow and glucose metabolism in essential hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2401-6.

52. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. Circulation 1998;97:2222-9.

53. Rajogalapan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alteration of vasomotor tone. J Clin Invest. 1996; 97: 1916-1923.

54. Schiffrin EL, Deng LY. Comparison of effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitors, calcium antagonist, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2000; 35: 284-291.

55. Xiao F, Puddefoot JR, Barker S, Vinson GP. Mechanism for aldosterone potentiation of angiotensin II-stimulated rat arterial smooth muscle cell proliferation. Hypertension 2004;44:340-5.

56. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Delcayre C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. Hypertension 1999;33:981-6.

57. Limas C, Westrum B, Iwai J, Limas CJ. Aortic morphology in salt-dependent genetic hypertension. Am J Pathol 1982;107:378-94.

58. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators inhibit mitogenesis and proliferation of BALB/C 3T3 fibroblasts by a cyclic GMP-independent mechanism. Biochem Biophys Res Commun 1990;171:474-9.

59. Taguchi J, Abe J, Okazaki H, Takuwa Y, Kurokawa K. L-arginine inhibits neointimal formation following balloon injury. Life Sci. 1993;53:L387-L392.

60. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S, Nakahashi T, Yasuda O, Kitano S, et al. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. A possible mechanism of neovascularization in atherosclerotic plaques. J Clin Invest.95:669-76.

61. Silva S, Villamizar C, Villamizar N, Silva F, Luengas C, Casas JP, Lopez-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of Endothelium-mediated vasodilation (CANDEV). II. Does location of the occlusion device affects Diagnostic accuracy? Endothelium 2005; 12:107-111.

62. Silva FA, Rueda-Clausen C, Silva S, Zarruck JG, Guzman JC, Morillo CA, Vesga B, Pradilla G, Florez M, Lopez-Jaramillo P. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. Headache 2007;47: 45 – 51.

63. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Lopez-Jaramillo P. Flow –mediated dilation of the brachial artery in pregnancy. Int J Gynecol Obst. 2006; 93: 60-61.

64. Rueda–Clausen CF, Silva FA, Lindarte MA, Villa-Roel C, Gomez E, Cure-Cure C, Gutierrez R, López-Jaramillo P. Olive, soybean and palm oils intake have a similar acute detrimental effect over the endothelial function in healthy young subjects.Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases NMCD 2007; 17:50-57.

65. López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jácome P, Ruano C, Nava E. Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine. Br J Obst Gynaecol. 1996; 103:33-38.