

# Endotelio e hipertensión arterial

## Endothelium and arterial hypertension

Leonardo Cobos S.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Médico Cardiólogo, Hospital El Pino, Santiago de Chile, Chile.

<sup>2</sup> Presidente del Capítulo Chileno del Colegio Panamericano del Endotelio.

### Resumen

Se ha demostrado el rol de la función endotelial en la salud cardiovascular y su relación con la hipertensión arterial. Ciertos estudios demuestran que la disfunción endotelial es un posible mecanismo que produce hipertensión arterial (HTA), mientras otros demuestran que la HTA per se produce daño endotelial. Se conoce varias condiciones clínicas asociadas a la disfunción endotelial, por lo que es de gran interés la protección del endotelio.

**Palabras clave:** Endotelio, hipertensión arterial.

### Abstract

Role of endothelial function in cardiovascular health and its relation with arterial hypertension has been demonstrated. Some studies show that endothelial dysfunction may produce arterial hypertension but other studies find that arterial hypertension per se produces endothelial damage. Due to the fact of various clinical conditions associated to endothelial dysfunction it is of great interest protection of the endothelium.

**Keywords:** Endothelium, arterial hypertension.

An Fac med. 2014;75(4):345-50 / doi: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v75i4.10854>

En las dos últimas décadas abundante literatura ha demostrado el rol de la función endotelial en la salud cardiovascular y su relación con la hipertensión arterial. Existen estudios que demuestran que la disfunción endotelial es un posible mecanismo que produce hipertensión arterial (HTA), mientras que otros han demostrado que la HTA per se produce daño endotelial<sup>(1)</sup>.

Ante la existencia de varias condiciones clínicas (tabla 1) asociadas a disfunción endotelial, la protección del endotelio ha cobrado gran interés por el desarrollo de fármacos antihipertensivos que mejoren la función endotelial más allá de la reducción de la presión arterial. Por otro lado, los cambios de estilo de vida, especialmente el ejercicio, han demostrado que mejora la función endotelial.

### CONCEPTOS GENERALES

Antiguamente se ha considerado al endotelio como una barrera semi-selectiva

Tabla 1. Condiciones clínicas asociadas a disfunción endotelial.

Aterosclerosis
Hipercolesterolemia
Hiperhomocisteinemia
Hipertensión arterial
Insuficiencia cardíaca congestiva
Insuficiencia renal
Diabetes
Alteraciones hormonales
Envejecimiento
Fármacos
Tabaquismo

va a la disfunción de macromoléculas desde la sangre hacia el intersticio. Sin embargo ahora se conoce mejor los múltiples roles fisiológicos del endotelio (tabla 2).

Estos roles están regulados por una serie de moléculas producidas directamente en el endotelio, algunas de ellas por modulación enzimática (tabla 3).

Tabla 2. Funciones del endotelio normal.

Regulación del tono vasomotor
Vasodilatación mediada por flujo
Modulación de la coagulación sanguínea
Promoción y prevención del crecimiento vascular
Modulación de la inflamación
Blanco de fármacos

Desde el punto de vista cardiovascular es importante el endotelio y sus propiedades vasodilatadoras y anti-trombóticas.

El *shear stress* o estrés tangencial vascular es el principal factor que determina la producción por el endotelio de diferentes agentes vasoactivos o con acción plaquetaria. Como consecuencia al aumento del flujo, los vasos se dilatan, autorregulándose, lo que se denomina vasodilatación mediada por flujo, que depende en gran medida del óxido nítrico (NO) endotelial. Dependiendo de la duración del estímulo (aumento

Tabla 3. Moléculas producidas por el endotelio con efectos vasoactivos, hemostáticos, moduladores de crecimiento celular o de inflamación.

Vasodilatadoras NO, PGI <sub>2</sub> , FHDE, PN-C, Angio <sup>(1-7)</sup>	Vasoconstrictoras ET1, All, TxA2, PGH2
Antitrombóticas TPA, PGI <sub>2</sub> , NO	Protrombóticas PAI-1, TxA2
Inhibidoras de crecimiento celular NO, PGI <sub>2</sub> , PN-C, Angio <sup>(1-7)</sup>	Promotoras de crecimiento celular O <sup>-</sup> , TNF, All
Inhibidoras de inflamación NO	Proinflamatorias O <sup>-</sup> , TNF, All

Abreviaciones: NO: óxido nítrico; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; FHDE: factor hiperpolarizante dependiente del endotelio; PN-C: péptido natriurético C; TPA: activador de plasminógeno tisular; ET-1: endotelina 1; All: angiotensina II; TxA2: tromboxano A2; PGH2: endoperóxido; PAI-1: inhibidor del plasminógeno; O<sup>-</sup>: anión superóxido; TNF: factor de necrosis tumoral.

del flujo o *shear stress*), las respuestas celulares fisiológicas del endotelio son diferentes: estímulos agudos de menos de 1 minuto producen liberación de NO endotelial y prostaciclina. Este proceso ocurre por apertura de los canales de potasio activados por calcio, localizados en la membrana de la célula endotelial, con lo que la célula se hiperpolariza, aumenta la entrada de calcio y se activa la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), con lo que se produce NO y vasodilatación.

Cuando algunas de las funciones del endotelio se alteran, se produce disfunción endotelial, manifestada por la disminución de la capacidad de vasodilatación y por aumento de los fenómenos de microtrombosis.

## DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La disfunción endotelial ha sido estudiada en animales de experimentación, midiendo los cambios del tono vasomotor en respuesta a vasodilatadores, como acetilcolina y nitropusiató de sodio, y de vasoconstrictores. Además, se ha evaluado la disfunción endotelial mediante la determinación de la producción o expresión de diversos factores producidos por las células endoteliales, como el NO (óxido nítrico), las sintetasas del NO (NOS), la prepro-

endotelina (ET), las moléculas de adhesión leucocitaria, t-PA, PAI-1 y otras pruebas bioquímicas y farmacológicas.

En los modelos de animales de HTA estudiados se ha encontrado que la relajación vascular dependiente del endotelio está reducida, posiblemente por defectos en la síntesis, liberación, inactivación del NO, o por alteraciones de la producción o expresión de factores constrictores de origen endotelial<sup>(2-3)</sup>.

La evaluación de la disfunción endotelial en el hombre no ha sido fácil, debido a que actualmente no existen todavía marcadores bioquímicos suficientemente representativos que puedan ser utilizados en la práctica clínica. Se ha propuesto que las concentraciones plasmáticas del factor von Willebrand, que se encuentran elevadas en situaciones patológicas en las que hay alteraciones de la función del endotelio como diabetes o aterosclerosis, podrían ser un marcador indirecto de la disfunción endotelial. También, la microalbuminuria, considerada un marcador precoz de riesgo cardiovascular, ha sido sugerida como indicador de disfunción endotelial, lo que parece ser aplicable solo en pacientes con HTA y diabéticos.

Los métodos que han demostrado ser más fiables para evaluar la disfunción endotelial son aquellos que determinan los cambios del tono vasomotor

en pacientes hipertensos mediante métodos pletismográficos o mediante respuestas a la hiperemia reactiva en arterias superficiales, como la braquial o la femoral.

En sujetos sanos, la infusión de L-NMMA (N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina sal de monoacetato, un inhibidor de la NOS) en la arteria braquial, a una dosis que no produce efectos sistémicos, causa un descenso del flujo sanguíneo del antebrazo, medido por pletismografía<sup>(4)</sup>. Esto sugiere que el L-NMMA induce vasoconstricción por bloqueo de la producción de NO, evidenciando así el rol del NO en relación al tono vascular. En comparación con sujetos normotensos, la administración intravenosa de L-NMMA en el antebrazo de pacientes con HTA esencial causa menor vasoconstricción, lo que sugiere que la producción basal de NO está deteriorada en la HTA esencial<sup>(5)</sup>.

## ¿LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL PRECEDE O PRODUCE HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

En los modelos animales, la disfunción endotelial es una consecuencia más que una causa de la HTA<sup>(6,7)</sup>, ya que el deterioro progresivo de la relajación dependiente del endotelio es consecuencia al aumento de la presión arterial, y la duración de la HTA se acompaña de una reducción progresiva de la mencionada relajación. Además, el tratamiento antihipertensivo restaura la capacidad de respuesta dependiente del endotelio<sup>(8-10)</sup>. En pacientes hipertensos esenciales, conforme aumenta la presión arterial disminuye la producción basal de NO, sugiriendo que sería un efecto secundario a la elevación de la presión arterial. Sin embargo, la disfunción de la vasodilatación dependiente del endotelio provocada por agonistas del NO, como acetilcolina (ACol), parece ser un fenómeno primario, ya que los sujetos normotensos con historia familiar de HTA presentan una menor respuesta a la ACol en comparación con individuos sin padres hipertensos<sup>(11)</sup>.

Esto sugiere que el deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio antecede al comienzo de la HTA.

## MEDIADORES Y MECANISMOS DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

### Óxido nítrico (NO)

El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina por una familia de enzimas llamadas óxido nítrico sintasas (NOS), de las que se conocen 3 isoformas. La isoforma NOS III es producida por las células endoteliales vasculares, por lo que también se conoce como eNOS. Se ha sugerido que el deterioro en la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio que manifiestan los pacientes con HTA esencial podría ser atribuible mayormente a una reducción de la bioactividad del NO. Se ha demostrado que la concentración basal de los productos finales del metabolismo del NO (nitratos y nitritos) en el plasma de los pacientes con HTA esencial estuvo reducida en la circulación periférica <sup>(12)</sup>. En otro estudio sobre la producción basal de NO, se administró a hipertensos voluntarios L-arginina marcada radioactivamente, midiendo después nitrato radioactivo en orina, y se encontró que los niveles fueron más bajos en pacientes hipertensos, lo que sugirió una menor producción basal de NO en la HTA por un defecto en su síntesis <sup>(13)</sup>. Se ha propuesto que podría existir algún tipo de alteración molecular responsable de una producción anormalmente reducida de NO. La causa de la menor respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio en los hipertensos esenciales podría ser también debida a inactivación más eficaz del NO liberado, o a una antagonización de su efecto por factores de acción constrictora. Así, es difícil explicar completamente la disfunción endotelial basándose solo en una reducción del NO liberado por las células endoteliales.

## OTROS MECANISMOS QUE PARECEN PARTICIPAR EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA HTA

### Especies reactivas de oxígeno (ROS)

El endotelio puede producir radicales libres como anión superóxido ( $O_2^-$ ), radicales hidroxilo ( $OH\cdot$ ) o peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) <sup>(14)</sup>. El  $O_2^-$  parece ser muy importante en la disfunción vascular hipertensiva y se produce fisiológicamente como resultado del metabolismo oxidativo mitocondrial o por actividades enzimáticas oxidativas, como las oxidasas dependientes de NADH/NAPDH, ciclooxigenasa, citocromo P450 reductasa, xantina oxidasa y lipooxigenasa. El  $O_2^-$  es degradado por la superóxido dismutasa (SOD), transformándose en  $H_2O_2$  que es descompuesto por la catalasa y la glutatión peroxidasa. Además, el  $O_2^-$  puede reaccionar con el NO, formando el anión peroxinitrito que carece de la actividad relajante del NO sobre el músculo liso, participando en procesos de nitrosilación de proteínas, peroxidación lipídica, alteraciones de los ácidos nucleicos y de la expresión genética <sup>(15-16)</sup>.

Por lo tanto, un incremento de la producción de  $O_2^-$  podría disminuir la disponibilidad del NO y la relajación dependiente del endotelio.

Otro mecanismo de aumentar la producción de  $O_2^-$  es a través de la reducción de su capacidad de degradación de SOD. Se ha observado una mayor producción de  $O_2^-$  en la rata hipertensa previo al desarrollo de HTA, sugiriendo una participación de estos aniones en las alteraciones de la función que podrían producir HTA en estos animales. La administración de un inhibidor de la xantina oxidasa (oxipurinol) a dichos animales hipertensos disminuyó la presión arterial <sup>(17-18)</sup>, lo que sugiere una contribución de los  $O_2^-$ , a través de esta vía enzimática, al desarrollo de la HTA en este modelo experimental. Asimismo, la administración intravenosa de SOD produce un descenso de la PA, fenómeno que no se observa en ratas normotensas <sup>(17)</sup>. En otro estudio utilizan-

do pletismografía de la arteria braquial para determinar la función endotelial, se ha observado que la administración intrabraquial de vitamina C, que actúa como inactivador del  $O_2^-$ , mejora la relajación dependiente de endotelio en pacientes hipertensos esenciales, pero no en sujetos normotensos <sup>(19)</sup>.

La baja disponibilidad del NO ha sido relacionada con el aumento en la producción de ROS <sup>(20)</sup>, especialmente del radical anión superóxido  $O_2^-$ . Este anión, al reaccionar con el NO, forma peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), que puede protonarse a ácido peroxinitroso ( $ONOOH$ ), productos que están entre las especies más reactivas en los sistemas biológicos <sup>(21)</sup>.

En condiciones fisiológicas, los niveles del  $O_2^-$  son modulados por sistemas atrapadores endógenos como la SOD, pero todo parece indicar que en la HTA esencial se produce un aumento de la generación de  $O_2^-$  y una disminución de la actividad antioxidante de la SOD <sup>(22-24)</sup>.

Debemos recordar que durante el metabolismo celular, el oxígeno normalmente genera especies reactivas de oxígeno (ROS). Bajo condiciones normales, la magnitud de la formación de oxidantes es balanceada por la tasa de eliminación de oxidantes. Sin embargo, un desbalance entre pro-oxidantes y anti-oxidantes resulta en estrés oxidativo. El riñón y la vasculatura son fuentes ricas de NADPH oxidada que producen ROS, las cuales bajo condiciones patológicas tienen un rol importante en la disfunción renal y daño vascular. Existen fuertes evidencias experimentales que indican que el aumento del estrés oxidativo y el daño asociado son mediadores de injuria en patologías cardiovasculares.

## IMPLICACIONES CLÍNICAS

Estos datos tienen mucho interés por las posibilidades terapéuticas que puedan disminuir los radicales libres al disminuir la generación de ROS o aumentar la biodisponibilidad de NO y

antioxidantes, y así minimizar la injuria vascular, renal y prevenir o regresar el daño de órgano blanco en los pacientes hipertensos <sup>(25)</sup>.

Hay cinco clases principales de agentes antihipertensivos adecuados para la iniciación y el mantenimiento del tratamiento de la HTA. El principal beneficio del tratamiento es la reducción de la presión arterial (PA). Las diferentes clases de agentes antihipertensivos, sin embargo, tienen mecanismos de acción específicos que pueden afectar favorable o desfavorablemente diferentes órganos o sistemas, lo que es fundamental al momento de la elección de drogas antihipertensivas, especialmente en pacientes con diabetes mellitus y síndrome metabólico <sup>(26)</sup>. La función endotelial depende de la capacidad de las células endoteliales para producir y liberar óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador endógeno. La disfunción endotelial puede ser definida como la pérdida de la capacidad de las células endoteliales a responder con vasodilatación a los estímulos vasoconstrictores patológicos (es decir, una respuesta patológica vasoconstrictora a un estímulo que, en situaciones normales, daría lugar a vasodilatación).

La HTA está acompañada por disfunción endotelial <sup>(27)</sup>, como consecuencia de la elevación de la PA <sup>(28)</sup>. La disminución de los valores de FMD es mayor en los pacientes hipertensos con daño establecido de órganos diana <sup>(29)</sup>, así como en pacientes que se definen como *non-dippers* <sup>(30)</sup>.

## EFFECTOS DE LAS DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS EN LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

### Antagonistas de calcio

Taddei y otros <sup>(31)</sup> demostraron que el tratamiento por 3 meses con nifedipino en pacientes hipertensos produjo una disminución de los niveles de lipoperoxidos e isoprostanos plasmáticos, así como un aumento de la capacidad antioxidante del plasma sanguíneo, concluyéndose que el antagonista de calcio nifedipino aumenta la vasodilatación

dependiente del endotelio debido a la restauración de la biodisponibilidad de NO por un probable efecto antioxidante. En general, aunque los calcio-antagonistas tienden a mejorar la función endotelial, los mecanismos pueden ser múltiples como un efecto directo por reducción de la HTA, debido a acción directa sobre las células endoteliales por: reducción del flujo de calcio intracelular, disminución del flujo de calcio a nivel de células musculares lisas, aumento de la vasodilatación producida por NO <sup>(32)</sup> o por restauración de la capacidad de NO a través de mecanismos antioxidantes <sup>(33)</sup>. Alternativamente, los calcio antagonistas pueden actuar por reducción de la producción de endotelinas <sup>(34)</sup>. Al parecer, no todos los fármacos de esta clase tienen el mismo efecto sobre el endotelio. Ding y colaboradores <sup>(35)</sup> encontraron que nifedipino y diltiazem, pero no verapamilo, aumentaron la expresión de NOS.

### INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

Largos estudios como HOPE y PROGRESS <sup>(36,37)</sup> usando ramipril y perindopril han sugerido que los IECA tienen un rol que va más allá de la reducción de la presión arterial. Estas drogas mejoran la PA y la función endotelial por diferentes mecanismos: inhibición del SRA, reducción de la inactivación de la bradiquinina, causando un aumento de la liberación de NO. En el estudio TREND (*Trial on reversing endothelial dysfunction*) <sup>(38)</sup> se demostró que quinapril mejoró significativamente el diámetro de la arteria coronaria en respuesta a acetilcolina luego de 6 meses de tratamiento en pacientes normotensos con enfermedad coronaria.

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (ARBs)

Losartán ha demostrado ser superior a atenolol en la reducción de *end points*

vasculares <sup>(39)</sup>. En estudios que comparan losartán e irbesartán con beta-bloqueadores <sup>(40,41)</sup> se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la función endotelial. Estudios en modelos de ratas hipertensas sal sensibles (renina baja) <sup>(42)</sup> han mostrado un aumento de la activación de la angiotensina II tisular, produciéndose una activación de NAD(P)H oxidasa vascular y disfunción endotelial por aumento de ROS, lo que fue normalizado con ARB, independiente de la presión arterial.

### DIURÉTICOS

Existe una preocupación creciente sobre sus efectos deletéreos potenciales sobre la glicemia y el perfil metabólico y por ende sobre el endotelio <sup>(43,44)</sup>. La indapamida es un diurético con leve actividad natriurética y presenta propiedades vasodilatadoras <sup>(45)</sup> por reducción del flujo de calcio a nivel de células musculares lisas. Este fármaco ha sido usado en diferentes poblaciones, como pacientes con accidente cerebrovascular (ACV) previo <sup>(36)</sup>, en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2, estudio ADVANCE <sup>(46)</sup>, y en hipertensos octogenarios, estudio HYVET <sup>(47)</sup>, en los tres estudios, con resultados favorables.

En investigación reciente en pacientes con hipertensión y diabetes tipo 2, se les evaluó con Doppler tisular, ecocardiograma, función endotelial, arterial y biomarcadores basales, y a los 6 meses con quinapril más indapamida o hidroclorotiazida. El grupo con indapamida demostró mejoría de la función endotelial y arterial <sup>(48)</sup>.

### BETABLOQUEADORES

A pesar que en los últimos años han sido cuestionados como drogas de primera línea para el tratamiento, se las continúa usando especialmente en hipertensos con indicación de beta bloqueadores (BB). Incluso un gran metaanálisis que incluyó 464 000 pacientes de 147 estudios aleatorizados <sup>(49)</sup>, demostró que

los BB son similares a drogas antihipertensivas de otras clases en prevenir *end points* cardiovasculares, altamente efectivos en prevenir eventos coronarios y cardiovasculares en pacientes con IAM reciente y aquellos con insuficiencia cardíaca (IC). La falta de efectividad de los BB en prevenir derrame cerebral ha sido atribuida a menor capacidad de reducir la presión arterial (PA) central y presión de pulso (PP). Sin embargo, esto no se puede aplicar a BB no tradicionales, como carvedilol y nebivolol, los cuales reducen la PA central y PP y además no presentan perfil metabólico negativo.

En un estudio abierto que comparó nebivolol con bisoprolol en pacientes hipertensos, se demostró una mejoría de la función endotelial<sup>(50)</sup> por medio de la determinación de vasodilatación mediada por flujo (FMD) de la arteria braquial, a las 8 semanas de tratamiento con nebivolol. Las conclusiones del estudio mostraron que el tratamiento con nebivolol de los pacientes hipertensos no tratados condujo a una mejora significativa en la función endotelial en comparación con el tratamiento con bisoprolol, a pesar del efecto similar en PA.

## CONCLUSIONES

El endotelio constituye un complejo sistema con múltiples funciones. Su conocimiento nos conduce a interesantes perspectivas para el tratamiento de la HTA, especialmente en población susceptible de disfunción endotelial. Algunos estudios han sugerido que la disfunción endotelial conduce a HTA, otros han demostrado que la HTA se altera la función endotelial. Es probable que el control de los factores de riesgo, incluyendo el sedentarismo y sobrepeso, mejore la función endotelial vasodilatadora. Por otro lado, al momento de elegir terapia farmacológica antihipertensiva, debemos considerar usar aquellos fármacos que tienen efectos específicos sobre el endotelio, más allá del control de la presión arterial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jalil J. Función endotelial e hipertensión arterial: conceptos fisiopatológicos y mecanismos involucrados. Boletín oficial, Sociedad Chilena de Hipertensión, Año 2002, Vol. 1.
2. Vanhoutte PM. Endothelium and control vascular function. State of the Art lecture. Hypertension 1989 Jun;13(6 Pt 2): 658-67.
3. Luscher TF. Imbalance of endothelium - derived relaxing and contracting factors: a new concept in hypertension? Am J Hypertens. 1990;3:317-30.
4. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet. 1989;2:997-1000.
5. 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 Sep;10(9):1025-31.
6. Lockette WE, Otsura Y, Carretero. Endothelium dependent relaxations in hypertension. Hypertension. 1986;8 (Suppl II):61-6.
7. Dohi Y, Ihlial MA, Buhler FR, Lüscher TF. Activation of endothelial L-arginine pathway in resistance arteries. Effect of age and hypertension. Hypertension. 1990 Aug;16(2):170-9.
8. Lüscher IF, Rajil L, Vanhoutte PM. Effect of hypertension and its reversal on endothelium-dependent relaxation in the aorta of the rat. J Hypertens. 1987;5 (suppl 5):153-5.
9. Lüscher Tf, Vonhoutte PM, Rajil L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension. Hypertension. 1987;9:193-7.
10. Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Rullope LM, Cachofeiro V, Lahera V. Chronic treatment with losartan improves vascular dysfunction induced by aging in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 1998 May;16(5):665-72.
11. Maeso R, Rodrigo E, Muñoz-García R, Navarro-Cid J, Rullope LM, Cachofeiro V, Lahera V. Factors involved in the effects of losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR. Kidney Int Suppl. 1998 Dec;68:S30-5.
12. Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, Kosaka H, Hori M. Reduced plasma concentration of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. Hypertension. 1997 Sep;30(3 Pt 1):405-8.
13. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Stherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. Lancet. 1997;349:837-42.
14. Rubanyi GM. Vascular effects of oxygen-derived free radicals. Free Radic Biol Med. 1988;4(2):107-20.
15. Beckman JS<sup>1</sup>, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications of endothelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sci USA. 1990 Feb;87(4):1620-4.
16. Ito Y, Pagano PJ, Tornheim AK, Brecher P, Cohen RA. Oxidative stress increases glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase mRNA levels in isolated rabbit aorta. Am J Physiol. 1996 Jan;270(1 Pt 2):H81-7.
17. Nakazana K, Watanabe N, Mutsuno J, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? Proc Natl Acad Sci USA. 1991 Nov 15;88(22):10045-8.
18. Tschudi MR, Mesaros S, Luscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. Hypertension. 1996 Jan;27(1):32-5.
19. Viridis A, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Effect of vitamin C on vasodilation to acetylcholine in the forearm of essential hypertension. Hypertension. 1996;28 (abstract): 695.
20. Panza JA, Quyyumi HA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Eng J Med. 1990;323:22-7.
21. Padmaja S, Huie RE. Reaction of nitric oxide with superoxide. Free Radical Res Commun. 1993;18:195.
22. Russo CAU, Olivieri OAU, Girelli DAU, Faccini GAU, Zenari MLAU, Lombardi SAU, Corrocher R. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. J Hypertens. 1998;16(9):1267-71.
23. Redon J, Oliva M, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension. Hypertension. 2003;41(5):1096.
24. Sagar S, Kallu JJ, Kaul N, Ganguly NK, Sharma BK. Oxygen free radicals in essential hypertension. Mol Cell Biochem. 1992;111:103-8.
25. Tabet F, Touyz RM. Reactive oxygen species, oxidative stress, and vascular biology in hypertension. Comprehensive Hypertension, Edition 2007, Chapter 30; 337-44.
26. Lopez-Jaramillo P, Sanchez R, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra J, Lizcano J, Lanás F, Sinay I, Sierra I, Peñaherrera E, Bendersky M, Shimid H, Botero R, Urina M, Lara J, Foss M, Marquez G, Harrap S, Ramirez A, Zanchetti A; on behalf of the Latin Expert Group. Latin American consensus on hypertension in patients with diabetes type 2 and metabolic syndrome. J Hypertens. 2013 Feb;31(2):223-38. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835c5444.
27. Ercan E, Tengiz I, Ercan HE, Nalbantgil I. Left ventricular hypertrophy and endothelial functions in patients with essential hypertension. Coron Artery Dis. 2003;14:541-4.
28. Millgard J, Lind L. Acute hypertension impairs endothelium dependent vasodilation. Clin Sci (Lond). 1999;96:217-8.
29. Palmieri V, Storto G, Arezzi E, Pellegrino T, Mancini M, Di Minno G, et al. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. J Hum Hypertens. 2005 Dec;19(12):941-50.
30. Lee KW, Blann AD, Lip GY. High pulse pressure and nondipping circadian blood pressure in patients with coronary artery disease: Relationship to thrombogenesis and endothelial damage/dysfunction. Am J Hypertens. 2005;18:104-15.
31. Taddei SAU, Viridis AAU, Ghiadoni LAU, Salvetti GAU, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension. J Nephrol. 2000;13(3):205-10.
32. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: Fact or fancy? J Cardiovascular Pharmacol. 1998;32(Suppl 3):S45-7.
33. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. Biochem Biophys Res Comm. 1994;203:1803-8.
34. Haug C, Voisard R, Baur R, Hannekum A, Hombach V, Gruenert A. Effect of diltiazem and verapamil on endothelin release by cultured human coronary smooth-muscle cells and endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;31(Suppl 1):S388-91.
35. Ding Y, Vaziri ND. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. J Pharmacol Exp Therapeut. 2000;292:606-9.

36. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000 Jan;342(3):145-53.
37. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6, 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.
38. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996 Aug 1;94(3):258-65.
39. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
40. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation*. 2000 Apr 11;101(14):1653-9.
41. Makris TK, Stavroulakis GA, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Triposkiadis FK, Tsoukala CG, Votteas VV, Kyriakidis MK. Fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: response to treatment with irbesartan or atenolol. *Am J Hypertens*. 2000 Jul;13(7):783-8.
42. Ming-Sheng Zhou, Ivonne Hernandez Schulman, Patrick J. Pagano, Edgar A. Jaimes and Leopoldo Raji. Reduced NAD(P)H oxidase in low renin hypertension: link among angiotensin II, atherogenesis, and blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:81-6.
43. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 2007 Sep;25(6):1105-87
44. Sica DA. Diuretic-related side effects: development and treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6:532-40.
45. Campbell DB. The possible mode of action of indapamide: a review. *Curr Med Res Opin*. 1983;8 (Suppl 3):9-24.
46. Patel A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus/the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829-40.
47. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, et al; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
48. Vinereanu D, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Cinteza M, Granger C, Ciobanu AO. The effect of indapamide versus hydrochlorothiazide on ventricular and arterial function in patients with hypertension and diabetes: Results of a randomized trial. *Am Heart J*. 2014 Oct;168(4):446-56. doi: 10.1016/j.ahj.2014.06.010.
49. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*. 2009 May 19;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.
50. Simova II, Todorova-Konstantinova RR, Denchev SV. Effects of nebivolol versus bisoprolol on endothelial function in hypertensive patients. *Exp Clin Cardiol*. 2009 Winter;14(4):45-9.

---

*Conflicto de interés:*

*El autor señala que no existen conflictos de interés*

*Correspondencia:*

*Dr. Leonardo Cobos S.*

*Correo electrónico: leocobos@hotmail.com*