

¹Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 4 de diciembre de 2019, aceptado el 11 de marzo de 2020.

Correspondencia a:
Dr. Eduardo Fasce H.

Departamento de Educación Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

Janequeo esquina Chacabuco. Concepción, Chile.
Chileefasce@udec.cl
fasce.eduardo@gmail.com

Nuevas perspectivas en el manejo de la hipertensión

EDUARDO FASCE¹, LUIS H. ZÁRATE²

New perspectives in the management of arterial hypertension

Arterial hypertension is one of the biggest public health problems. The research in this area has been relentless and productive, allowing to identify new pathophysiological mechanisms from which new therapeutic options are under development. Despite the recognized efficacy and tolerability of currently available drugs, a high number of patients still do not comply with treatment and maintain inadequate blood pressure levels. This review summarizes the literature about new pharmacological alternatives to treat hypertension. The development state of these new medications ranges from a preclinical state to their clinical use in hypertensive patients. Technological strategies aiming at increasing the compliance with anti-hypertensive medications are also mentioned.

(Rev Med Chile 2021; 149: 88-97)

Key words: Antihypertensive Agents; Blood Pressure; Compliance; Hypertension; Therapeutics.

El significativo impacto de la hipertensión arterial en la salud pública ha estimulado la realización de más de siete mil ensayos clínicos, además de numerosas investigaciones que han permitido reconocer nuevos mecanismos involucrados en la regulación de la presión arterial junto a avances en la identificación de elementos monogénicos y poligénicos.

A pesar de todos estos avances, asociados a la disponibilidad de fármacos de comprobada eficacia y alta aceptabilidad, una elevada proporción de pacientes hipertensos continúa sin adherir a los beneficios de un adecuado control terapéutico: un análisis global en más de 600 comunidades de todo el mundo comprobó que menos de la mitad de la población hipertensa reconocía su condición, un 40% se encontraba en tratamiento y tan sólo un 13% presentaba niveles bajo 140/90 mmHg¹. A ello debe agregarse el aumento progresivo de las tasas de prevalencia², estimándose en más de un billón el número de hipertensos a nivel mundial³.

Tomando en consideración los desafíos que plantea el adecuado manejo de la hipertensión

arterial, la presente revisión está enfocada a resumir el estado de avance de nuevas alternativas en terapia farmacológica y la utilización de algunas herramientas tecnológicas en apoyo de la adherencia al tratamiento.

Fármacos en desarrollo

Nuevas opciones sobre el sistema renina angiotensina

El reconocimiento de nuevos componentes reguladores del sistema renina angiotensina ha dado paso al estudio de otras alternativas farmacológicas.

Entre los nuevos hallazgos cobra interés la enzima de conversión homóloga (ECA2) que convierte la angiotensina 2 (AG2) en angiotensina 1-7 (AG1-7), la cual presenta afinidad por los receptores Mas. La activación de estos receptores ejerce acciones vasodilatadoras, antifibróticas, antihipertróficas y antiproliferativas⁴. Paralela-

mente, AG1-7 actúa sobre los receptores AT2 generando vasodilatación, natriuresis y efectos antitrombóticos, antifibróticos y antiproliferativos. Los receptores AT2 también son activados por la acción de AG2 y AG3⁵. Por otra parte, ECA2 convierte AG1 en AG1-9 y, esta última en AG1-7 (Figura 1).

A partir de esos antecedentes se han desarrollado tres vías de estrategias farmacológicas: activadores de ECA2, agonistas de receptores Mas y análogos de AG1-7, y agonistas de receptores AT2.

Activadores de ECA2

Aun cuando la administración ECA2 y de ECA2 recombinante ha demostrado efectos antihipertensivos en modelos experimentales^{6,7}, su uso en sujetos normales determinó una significativa reducción de AG2 y una adecuada tolerancia pero no se comprobaron cambios en niveles de presión arterial⁸. Su administración en pacientes con hipertensión arterial pulmonar ha abierto favorables perspectivas⁹.

Análogos de AG 1-7

Un análogo de AG 1-7 se demostró efectivo en modelos experimentales de infarto del miocardio¹⁰, en la reducción de hipertrofia cardíaca¹¹ y en el control de la presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas¹². En un estudio con 32 sujetos saludables su administración oral fue bien tolerada, sin efectos adversos en comparación con placebo¹³.

Agonistas de receptores Mas

Se han desarrollado dos agonistas de receptores Mas, AVE0991 y CGEN-856S, ambos con efectos reductores de presión arterial en ratas DOCA^{14,15}. En otro estudio experimental en ratas, el primer compuesto generó disminución del estrés oxidativo, reducción de hipertrofia ventricular y aumento de la fracción de eyección¹⁶.

Alamandina

Se trata de un agente con estructura muy similar a la AG 1-7 derivado de la acción de ECA2 sobre AGII. Estudios experimentales han demostrado su favorable acción sobre presión arterial, hipertrofia cardíaca y función ventricular¹⁷. Su administración en ratas espontáneamente hipertensas produjo descensos significativos de presión sistólica y presión diastólica, reducción de fibrosis miocárdica y masa ventricular, junto a positivos efectos sobre parámetros de función cardíaca¹⁸. En otro estudio en ratas se comprobó su efecto liberador de óxido nítrico y la prevención de hipertrofia cardíaca inducida por AG2¹⁹.

Su rol protector en la injuria por reperfundición isquémica miocárdica fue estudiada en ratas Sprague Dawley, comprobando la activación de C-Jun N-kinasa terminal y la inhibición del factor de transcripción nuclear kappa beta²⁰.

Agonistas de receptores AT2

Dadas las acciones opuestas de los receptores AT2 en relación a los receptores AT1, se generó

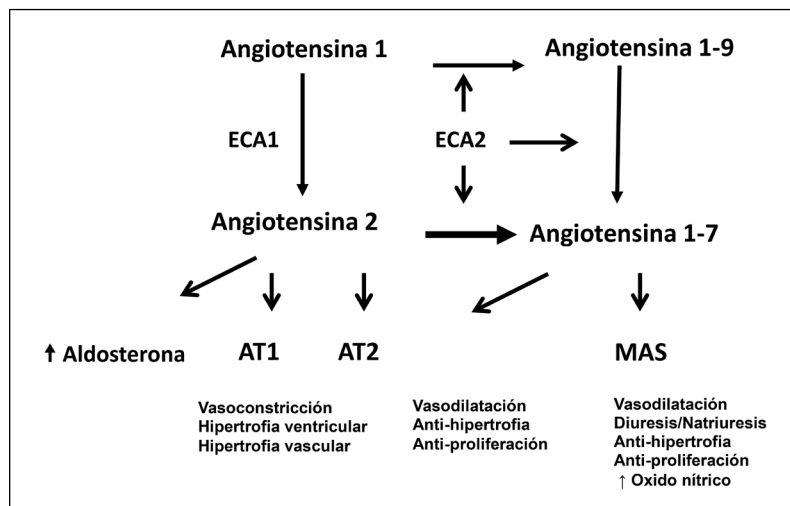


Figura 1. Vías alternativas del eje renina-angiotensina. ECA2: enzima de conversión homóloga; AT1 y AT2: receptores de angiotensina 2; MAS: receptor de angiotensina 1-7.

un compuesto con selectividad específica sobre receptores AT₂, el compuesto C21, cuya acción natriurética y antihipertensiva ha sido demostrada en hipertensión experimental mediada por AG₂²¹. En ratas Zucker obesas con ingesta elevada de sal, hubo reducción de proteinuria y de parámetros de estrés oxidativo²². En sujetos normales su administración oral fue bien tolerada y carente de efectos adversos en relación al placebo²³.

Antagonistas de receptores de mineralocorticoides

Dados los efectos secundarios derivados del uso de la espironolactona (ginecomastia, disfunción eréctil, trastornos menstruales, malestar precordial)²⁴, y el discreto poder antihipertensivo de eplerenona (cuya selectividad evita los efectos androgénicos)²⁵, llevó al desarrollo de finerona cuyos principales beneficios se han obtenido en reducción de proteinuria²⁶ y en insuficiencia cardíaca^{27,28} pero con leve efecto sobre la presión arterial.

Otro fármaco de alta selectividad sobre receptores de mineralocorticoides, KBP-5074, se ha utilizado con favorable tolerabilidad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada²⁹. Se encuentran en desarrollo dos estudios, fase I y fase 2, este último en pacientes con hipertensión refractaria e insuficiencia renal crónica avanzada.

Inhibidores de la síntesis de aldosterona

La reactivación del sistema renina angiotensina derivada del bloqueo de los receptores de mineralocorticoides, condujo al desarrollo de inhibidores de la síntesis de aldosterona mediante la inhibición de la aldosterona sintasa.

El primero de estos agentes, LCI699, demostró eficacia similar a eplerenona en hipertensión primaria³⁰. Sin embargo, en otros dos estudios su efecto antihipertensivo resultó inferior a eplerenona^{31,32}. Estos resultados se explicarían por la inhibición concomitante de la 11 β-hidroxi-lasa (CYP11B1), similar a la aldosterona sintasa (CYP11B2), siendo la primera responsable de un incremento significativo de la 11-desoxicorticosterona³¹.

En consideración a lo anterior se han desarrollado dos nuevos agentes farmacológicos, RO6836191 y LY3045697, ambos con alta selec-

tividad sobre CYP11B2^{33,34}. La eficacia de estos agentes se encuentra en evaluación mediante estudios prospectivos.

Inhibidores centrales de la endopeptidasa

La participación del eje renina angiotensina cerebral en la hipertensión arterial se vincula a la formación de angiotensina 3 (AG₃) a partir de AG₂ mediante la acción de la aminopeptidasa A (APA). AG₃ presenta afinidad por los receptores de AG₂, y ambos péptidos estimulan la actividad simpática, inhiben la respuesta de barorreceptores a nivel del núcleo del tracto solitario y aumentan la liberación de arginina vasopresina.

Finerabast es el primer inhibidor de APA utilizado en normotensos en 2014³⁵. Más recientemente se ha utilizado en hipertensos comprobando descenso de 9,5 mmHg en presión sistólica y de 4,3 mmHg en presión diastólica con adecuada tolerancia (cefalea 4%, reacciones cutáneas 3%)³⁶. Su utilización en monoterapia en 34 hipertensos redujo significativamente la presión arterial en relación al placebo, sin afectar la frecuencia cardíaca y los niveles plasmáticos de renina, aldosterona, apelina y copeptina³⁷.

Un nuevo inhibidor de la APA, NI956/QGC006, ha sido utilizado en ratas, demostrando significativos descensos de presión arterial y de arginina vasopresina, con aumento de diuresis y natriuresis, sin afectar niveles plasmáticos de sodio y potasio³⁸.

Inhibidores de dopamina β-hidroxi-lasa (DBH)

La DBH participa en la formación de norepinefrina a partir de dopamina. El desarrollo de un inhibidor selectivo de DBH, etamicastat, se ha demostrado efectivo en la reducción de presión arterial en ratas espontáneamente hipertensas³⁹ y en ratas con deficiencia del receptor D₂ de dopamina⁴⁰.

En humanos se han realizado estudios en sujetos normales^{41,42} y en pacientes hipertensos⁴³. En estos fue bien tolerado y determinó reducción significativa de presión arterial en relación al placebo.

Antagonistas de la endotelina

En consideración a las acciones vasoconstrictoras y proinflamatorias de la endotelina, mediadas por la activación de los receptores ET-A y ET-B, se

han desarrollado agentes que actúan bloqueando selectivamente tales receptores.

Darusentan ha demostrado ser efectivo en la reducción de presión arterial en hipertensión resistente^{44,45}. En un estudio comparativo con guanfacina y placebo en 849 pacientes con hipertensión resistente, darusentan produjo descensos significativos de presión arterial evaluada con monitoreo ambulatorio de 24 h⁴⁶. En el estudio DORADO, se adicionó darusentan a 400 hipertensos resistentes en tratamiento con cuatro drogas incluido diurético, logrando normotensión en el 50%⁴⁷. Sin embargo, la principal limitante fue un significativo aumento de retención de fluidos y edema.

En un estudio comparativo de sitasextan con nifedipino y placebo en pacientes con proteinuria y rigidez aórtica (medida mediante velocidad de onda de pulso), se demostró eficaz en la reducción de proteinuria y determinó efectos similares a nifedipino sobre presión arterial y velocidad de onda de pulso⁴⁸.

El más reciente antagonista de endotelina, atrasentan, ha sido evaluado en pacientes con diabetes mellitus 2 y enfermedad renal crónica con proteinuria (filtración glomerular entre 25 y 75 mL/min x 1,73 m² de superficie corporal y relación albúmina/creatinina de 300 a 5.000 mg/g) tratados previamente con inhibidores del eje renina. En 2.648 pacientes en quienes la administración de atrasentan determinó una reducción de al menos 30% de la relación albúmina/creatinina (RAC) sin aparición de edema, se procedió a randomizar en un grupo activo (atrasentan 0,75 mg al día) y un grupo placebo. En un seguimiento promedio de 2,2 años la terapia con atrasentan determinó una reducción significativa de los objetivos primarios (filtración glomerular < 15, aumento al doble de creatinina, ingreso a diálisis, requerimiento de transplante o muerte de origen renal)⁴⁹.

Inhibidores de neprilisina

Neprilisina es una endopeptidasa que degrada los péptidos natriuréticos los cuales ejercen acciones natriuréticas, vasodilatadoras, inhibitorias del eje renina, reductoras de la actividad simpática y antiproliferativas⁵⁰. Sin embargo, los inhibidores de neprilisina no reducen la presión arterial debido a la activación reactiva de AG2 y endotelina⁵¹. En consideración a ello se han desarrollado com-

puestos que combinan inhibidor de neprilisina con inhibidores de angiotensina o de la enzima convertidora de endotelina:

Inhibidores de neprilisina y de receptores de angiotensina

El primer inhibidor de esta clase correspondió a la combinación de sacubitril y valsartan. Aun cuando su utilización ha estado preferentemente enfocada a la insuficiencia cardíaca^{52,53}, también se han realizado estudios en población hipertensa:

Un estudio randomizado, doble ciego, en 1.328 pacientes entre 18 y 75 años con hipertensión leve a moderada, la combinación sacubitril/valsartan en dosis de 200 y 400 mg demostró mayor eficacia que valsartan en dosis correspondientes de 160 y 320 mg⁵⁴. En 389 hipertensos japoneses mayores de 18 años, las dosificaciones de 100 mg y 200 mg al día determinaron reducciones significativamente mayores que el placebo tanto en niveles de presión diurna, nocturna y presión de pulso con buena tolerancia y ausencia de angioedema⁵⁵.

En estudios comparativos con olmesartan 20 mg en hipertensión sistólica aislada versus sacubitril/valsartan 200 mg, este último demostró mayor efecto antihipertensivo y adecuada tolerancia⁵⁶. De igual modo, en 588 pacientes mayores de 65 años, con hipertensión leve a moderada, 400 mg de sacubitril/valsartan determinó descensos de presión significativamente superiores que 40 mg de olmesartan⁵⁷.

En 114 pacientes hipertensos con presión de pulso elevada, en un seguimiento de 52 semanas, sacubitril/valsartan en dosis de 200 mg y 400 mg fue superior a olmesartan 20 mg y 40 mg en la reducción de la presión de pulso central y en la reducción del índice masa ventricular izquierda, medida esta última mediante resonancia magnética⁵⁸.

Un metaanálisis de 12 estudios controlados y randomizados (siete versus valsartan y cinco versus olmesartan), con un total de 3.816 pacientes, comprobó una mayor eficacia antihipertensiva de sacubitril/valsartan en dosis de 100, 200 y 400 mg, no especificándose las dosis de valsartan y de olmesartan. No hubo diferencias en reacciones adversas⁵⁹.

Inhibidores de neprilisina y de enzima convertidora de endotelina

El inhibidor dual dagrutil se comprobó con igual efectividad que captopril en el control de

presión arterial y reducción de proteinuria en ratas diabéticas⁶⁰.

En voluntarios sanos, la administración de daglutril permitió atenuar el efecto de la infusión de endotelina-1 sobre presión arterial^{61,62}.

En hipertensos con nefropatía diabética tratados con losartan, la adición de daglutril redujo la presión arterial ambulatoria sin efecto sobre albuminuria⁶³.

Agonistas de receptores de neprisilina

El análogo C-ANP₄₋₂₃ actúa selectivamente sobre el receptor del péptido natriurético y reduce la expresión de proteínas Gi. Su administración intraperitoneal en ratas espontáneamente hipertensas redujo la presión arterial y el estrés oxidativo⁶⁴.

Otro agonista sintético, PL-3994, se utilizó

en un ensayo fase 2 controlado con placebo en 21 hipertensos en tratamiento con monoterapia y terapia combinada, demostrando un efecto aditivo sobre el control de la presión arterial⁶⁵.

Se han realizado estudios experimentales con ZD100, demostrando resistencia in vitro a la degradación del péptido natriurético⁶⁶ y un estudio Fase 1 en hipertensos demostrando buena tolerancia, efecto natriurético, aumento de la filtración glomerular e inhibición de aldosterona⁶⁷.

En la Tabla 1 se presentan aquellos fármacos con estudios clínicos indicando su mecanismo de acción y el tipo de estudio.

Vacunas

Tomando en consideración la baja adherencia al tratamiento antihipertensivo, se concibió

Tabla 1. Mecanismo de acción y estudios clínicos de fármacos antihipertensivos en desarrollo

Fármaco	Mecanismo de acción	Tipo de estudio
ECA2 recombinante	Activación ECA2	Normotensos (Fase 1) ⁸ Hipertensión pulmonar ⁹
AG 1-7	Activación receptor MAS	Normotensos (Fase 1) ¹³
C-21	Agonista AT2	Normotensos (Fase 1) ²³
Finerenona	Antagonista de receptores de mineralocorticoides	Insuficiencia cardíaca ^{27,28}
KBP-5074	Antagonista de receptores de mineralocorticoides	Insuficiencia renal crónica ²⁹
LC-1699	Inhibidor aldosterona sintasa	Hipertensos (Fase 2) ³⁰
RO-6836191 LY-3045697	Inhibidores selectivos de aldosterona sintasa	Estudios clínicos prospectivos en marcha
Finerabast	Inhibidor central de endopeptidasa	Normotensos (Fase 1) ³⁵ Hipertensos (Fase 2) ^{36,37}
Etamicastat	Inhibidor de dopamina β-hidroxilasa	Normotensos (Fase 1) ^{41,42} Hipertensos (Fase 2) ⁴³
Darusentan	Bloqueador receptor de endotelina	Hipertensión resistente ⁴⁴⁻⁴⁷
Sitasextan	Bloqueador receptor de endotelina	Hipertensos (Fase 2b) ⁴⁸
Atrasentan	Bloqueador receptor de endotelina	Diabéticos con falla renal crónica ⁴⁹
Sacubritil/valsartan	Inhibidor de neprisilina y receptor AT1	Hipertensos (Fase 3) ⁵⁴⁻⁵⁷ Metaanálisis ⁵⁸
Dagrutril	Inhibidor de neprisilina y enzima convertidora de endotelina	Normotensos (Fase 2) ^{61,62} Hipertensos Fase 3 ⁶³
PL-3994	Agonista receptor A de neprisilina	Hipertensos (Fase 2) ⁶⁵
ZD-100	Agonista de receptor A de neprisilina	Hipertensos (Fase 1) ⁶⁷

la idea de desarrollar vacunas que permitieran una acción terapéutica prolongada. Las primeras vacunas se derivaron de la AG2 pero fueron poco efectivas y generaban frecuentes efectos adversos^{68,69}.

Posteriormente se desarrollaron vacunas derivadas de receptores AT1 las que se han demostrado efectivas en ratas espontáneamente hipertensas y en ratas hipertensas inducidas por AG2^{70,71}.

Probióticos en hipertensión arterial

La disbiosis intestinal, correspondiente a desbalances en la flora del intestino, se ha comprobado ejercer acciones disfuncionales en diversos órganos y sistemas⁷², incluida su contribución al desarrollo y progresión de patología cardiovascular⁷³.

La demostración que el trasplante de microbiota fecal de ratas espontáneamente hipertensas (SHR) a ratas normotensas (WKY) causa disfunción endotelial, aumento del estrés oxidativo y aumento de la presión sistólica, al tiempo que el trasplante de microbiota fecal de WKY a SHR provoca reacciones opuestas⁷⁴, ha formado parte de una extensa línea de investigación sobre los potenciales efectos antihipertensivos de los probióticos, temática que ha dado origen a extensas revisiones⁷⁵⁻⁷⁷.

Entre los mecanismos que explicarían el favorable efecto de los probióticos sobre la hipertensión arterial destacan su acción correctora de la disfunción endotelial⁷⁸ y de la disfunción autonómica^{79,80}, además de un efecto inhibitorio sobre la enzima de conversión de angiotensina⁸¹ y la corrección de niveles plasmáticos de ácidos grasos de cadena corta⁸².

Un metaanálisis de nueve ensayos controlados y randomizados con un total de 543 pacientes, demostró que el consumo de probióticos lograba una significativa reducción de presión sistólica (3,56 mmHg) y de presión diastólica (2,38 mmHg) con óptima aceptación⁸³.

En 352 sujetos normotensos mayores de 65 años de edad, la ingesta de probióticos de tres o más veces por semana evidenció una significativa menor incidencia de hipertensión arterial al cabo de cinco años de seguimiento en comparación con quienes tenían menor ingesta⁸⁴.

Apoio de la tecnología a la adherencia al tratamiento

Entre los desarrollos tecnológicos destinados a monitorizar el comportamiento de la presión arterial y mejorar el control de la hipertensión se ha demostrado de utilidad el telemonitoreo^{85,86}, dispositivos en base a fotopleletismografía⁸⁷ y sistemas digitales inteligentes⁸⁸, además de relojes inteligentes⁸⁹ y teléfonos móviles⁹⁰.

La utilidad del telemonitoreo ha sido comprobada en un metaanálisis de 23 estudios controlados con un promedio de 24 semanas de seguimiento⁸⁵. En relación al control habitual, el apoyo del telemonitoreo determinó significativas reducciones de presión sistólica y diastólica, mayor número de pacientes normotensados y mejoría en índices de calidad de vida. La mayor limitante para la utilización rutinaria de estos avances tecnológicos está dada por su mayor costo operacional. Sin embargo, dados los beneficios prospectivos en términos de reducción de las complicaciones derivadas de la hipertensión, podrían determinar una positiva relación costo-beneficio.

Referencias

1. Chow C, Ten K, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avazum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high, middle, and low income countries. *JAMA* 2013; 310: 959-68.
2. Kearney P, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton P, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
3. Mills K, Bundy J, Kelly T, Reed J, Kearney P, Reynolds K, et al. Global Disparities of hypertension prevalence and control. A systematic analysis of Population-Based studies From 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441-50.
4. Ferreira A, Murca T, Fraga-Silva R, Castro C, Raizada M, Santos R. New cardiovascular and pulmonary therapeutic strategies based on the Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/mas receptor axis. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 147825. DOI: 10.1155/2012/147825
5. Carey R, Padia S. Role of angiotensin AT(2) receptors in natriuresis: Intrarenal mechanisms and therapeutic potential. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40: 527-34.
6. Rentsch B, Todiras M, Iliescu R, Popova E, Campos L,

- Oliveira M, et al. Transgenic Angiotensin-Converting Enzyme 2 Overexpression in Vessels of SHRSP Rats Reduces Blood Pressure and Improves Endothelial Function. *Hypertension* 2008; 52: 967-3.
7. Liu P, Wysocki J, Tomokazu Souma T, Ye M, Ramírez V, Zhou B, et al. Novel ACE2-Fc chimeric fusion provides long-lasting hypertension control and organ protection in mouse models of systemic renin angiotensin system activation. *Kidney Int* 2018; 94: 114-25.
 8. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Briggisser M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 783-92.
 9. Hemnes A, Rathinasabapathy A, Austin E, Brittain E, Carrier E, Chen X, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702638. DOI: 10.1183/13993003.02638-2017
 10. Marques F, Melo F, Souza L, Irigoyen M, Sinisterra R, de Sousa F, et al. Beneficial effects of long-term administration of an oral formulation of Angiotensin-(1-7) in infarcted rats. *Int J Hypertens* 2012; 79: 795452. DOI:10.1155/2012/795452
 11. Tebeira L, Parreiras E, Bruder-Nascimento T, Duarte D, Simões S, Costa R, et al. Ang-(1-7) is an endogenous β -arrestin-biased agonist of the AT1 receptor with protective action in cardiac hypertrophy. *Sci Rep* 2017; 7: 11903. DOI: 10.1038/s41598-017-12074-3.
 12. Bertagnolli M, Casali KR, De Sousa FB, Rigatto K, Becker L, Santos S, et al. An orally active angiotensin-(1-7) inclusion compound and exercise training produce similar cardiovascular effects in spontaneously hypertensive rats. *Peptides* 2014; 51: 65-73.
 13. Koenen J, Olivera M, Hamamoto D, Santos S, Sinisterra S, Sousa B, et al. Abstract P309: Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Data of the Novel Orally Active Formulation of Angiotensin-(1-7), Hydroxypropyl- β -cyclodextrin/ Ang-(1-7), in Healthy Volunteers: A Randomized Double-blinded Controlled Pilot Study. *Hypertension* 2016; 68 (suppl 1): AP 309-9.
 14. Singh Y, Singh K, Sharma P. Effect of combination of rennin inhibitor and Mas-receptor agonist in DOCA-salt-induced hypertension in rats. *Mol Cell Biochem* 2013; 373: 189-94.
 15. Savergnini S, Ianzer D, Carvallo M, Ferreira A, Silva G, Marques F, et al. The novel Mas agonist, CGEN-856S, attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling and myocardial infarction injury in rats. *PLoS One* 2013; 8:e57757. DOI: 10.1371/journal.pone.0057757
 16. Ma Y, Huang H, Jiang J, Wu L, Lin C, Tang A, et al. AVE 0991 attenuates cardiac hypertrophy through reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 474: 621-5.
 17. Liu C, Yang C, Chen X, Liu B, Li Y, Wang X, et al. Alamandine attenuates hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats. *Amino Acids* 2018; 50: 1071-81.
 18. Wang L, Liu C, Chen X, Li P. Alamandine attenuates long-term hypertension-induced cardiac fibrosis independent of blood pressure. *Mol Med Rep* 2019; 19: 4553-60.
 19. Jesus I, Scalzo S, Alves F, Marques F, Rocha-Resende C, Bader M, et al. Alamandine acts via MrgD to induce AMPK/NO activation against ANGII hypertrophy in cardiomyocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2018; 314: c702-11.
 20. Song X, Feng J, Yang R. Alamandine protects rat from myocardial ischemia-reperfusion injury by activating JNK and inhibiting NFkB. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23: 6718-26.
 21. Kemp B, Howell N, Keller S, Gildea J, Padia S, Carey M. AT2 Receptor Activation Prevents Sodium Retention and Reduces Blood Pressure in Angiotensin II-Dependent Hypertension. *Circ Res* 2016; 119: 532-43.
 22. Patel S, Ali Q, Hussain T. Angiotensin II type 2-receptor agonist C21 reduce proteinuria and oxidative stress in kidney of high-salt-fed obese Zucker rats. *Hypertension* 2016; 67: 906-15.
 23. Steckelings U, Lindblad L, Leisvuori A, Lovro Z, Vainio P, Graens J, et al. Successful completion of a Phase I, randomized, double-blind, placebo controlled, single ascending dose trial for the first in class angiotensin AT2 receptor agonist compound 21. *J Hypertens* 2017; 35 (suppl): e105-6.
 24. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever P, Wedwl H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839-45.
 25. Tam T, Wu M, Masson S, Tsang M, Stabler S, Kinkade A, et al. Eplerenone for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2: CD008996.
 26. Bakris G, Agarwal R, Chan J, Cooper M, Gansevoort R, Haller H, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 884-94.
 27. Filippatos G, Anker S, Böhm M, Gheorghiadu M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. Eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37: 2105-14.
 28. Yang P, Shen W, Chen X, Zhu D, Xu X, Wu T, et al.

- Comparative efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2019; 24: 637-46.
29. Connaire J, Bush M, Benn V, Yang Y, Ruckle J, Tan J, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the Selective Mineralocorticoid Receptor Antagonist KBP-5074 in Hemodialysis and Non-Hemodialysis Patients with Severe CKD. Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/> [Consultado el 4 de diciembre de 2019].
 30. Calhoun D, White W, Krum H, Guo W, Bermann G, Trapani A, et al. Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo and active-controlled phase 2 trial. *Circulation* 2011; 124: 1945-55.
 31. Andersen K, Hartman D, Peppard T, Hermann D, Van Ess P, Lefkowitz M, Trapani A. The effects of aldosterone synthase inhibition on aldosterone and cortisol in patients with hypertension: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 580-7.
 32. Karms A, Bral J, Hartman D, Peppard T, Schumacher C. Study of aldosterone synthase inhibition as an add-on therapy in resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 186-92.
 33. Bogman K, Schwab D, Delporte ML, Palermo G, Amrein K, Mohr S, et al. Preclinical and Early Clinical Profile of a Highly Selective and Potent Oral Inhibitor of Aldosterone Synthase (CYP11B2). *Hypertension* 2017; 69: 189-96.
 34. Sloan-Lancaster J, Raddad E, Flynt A, Jin Y, Voelker J, Miller J. LY3045697: Results from two randomized clinical trials of a novel inhibitor of aldosterone synthase. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2017; 1-14.
 35. Balavoine F, Azizi M, Bergerot D, de Mota N, Patouret R, Roques B, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I study of QGC001, a centrally acting aminopeptidase A inhibitor prodrug. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 385-95.
 36. Ferdinand K, Balavoine F, Besse B, Black H, Desbrandes S, Dittich H & Nesbitt S. Efficacy and Safety of Firibastat, A First-in-Class Brain Aminopeptidase A Inhibitor, in Hypertensive Overweight Patients of Multiple Ethnic Origins. *Circulation* 2019; 140: 138-46.
 37. Azizi M, Courand P, Denolle T, Delsart P, Zhygalina V, Amar L, et al. A pilot double-blind randomized placebo-controlled crossover pharmacodynamic study of the centrally active aminopeptidase A inhibitor, firibastat, in hypertension. *Hypertension* 2019; 37: 1722-8.
 38. Keck M, De Almeida H, Compère D, Inguibert N, Flahault A, Belavoine F, et al. NI956/QGC006, a Potent Orally Active, Brain-Penetrating Aminopeptidase A Inhibitor for Treating Hypertension. *Hypertension* 2019; 73: 1300-7.
 39. Igreja B, Wright LC, Soares-da-Silva P. Sustained high blood pressure reduction with etamicastat, a peripheral selective dopamine β -hydroxylase inhibitor. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10: 207-16.
 40. Armando I, Asico LD, Wang X, Jones JE, Serrão MP, Cuevas S, et al. Antihypertensive effect of etamicastat in dopamine D2 receptor-deficient mice. *Hypertens Res* 2018; 41: 489-98.
 41. Nunes T, Rocha JF, Vaz-da-Silva M, Falcão A, Almeida L, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics and tolerability of etamicastat following single and repeated administration in elderly versus young healthy male subjects: an open-label, single-center, parallel-group study. *Clin Ther* 2011; 33: 776-91.
 42. Rocha JF, Vaz-Da-Silva M, Nunes T, Igreja B, Loureiro AI, Bonifacio M, et al. Single-dose tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of etamicastat (BIA 5-453), a new dopamine β -hydroxylase inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 156-70.
 43. Almeida L, Nunes T, Costa R, Rocha JF, Vaz-da-Silva M, Soares-da-Silva P. Etamicastat, a novel dopamine β -hydroxylase inhibitor: tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in patients with hypertension. *Clin Ther* 2013; 35: 1983-96.
 44. Weber M, Black H, Bakris G, Krum H, Linas S, Weiss R, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1423-31.
 45. Black H, Bakris G, Weber M, Weiss R, Shahawy M, Marple R, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 10: 760-9.
 46. Bakris GL, Lindholm LH, Black HR, Krum H, Linas S, Linseman J, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension* 2010; 56: 824-30.
 47. Grassi G. Selective endothelin receptor blockade in resistant hypertension: results of the DORADO trial. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 153-5.
 48. Dhaun N, MacIntyre I, Kerr D, Melville V, Johnston N, Haughie S, et al. Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease. *Hypertension* 2011; 57: 772-9.
 49. Heerspink H, Parving H, Andress D, Bakris G, Co-

- rrea-Rotter R, Hou F, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1937-47.
50. Bevan E, Connell J, Doyle J, Carmichael H, Davies D, Lorimer A, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 607-13.
 51. Richards A, Wittert G, Crozier IG, Spiner E, Yandle T, Ikram H, et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens* 1993; 4: 407-16.
 52. Solomon S, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1387-95.
 53. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizcala A, et al. The PARADIGMHF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1062-4.
 54. Ruilope L, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz M. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010; 375: 1255-66.
 55. Molessa A, Zhang Y, Gotou H, Lefkowitz M, Zhang J. Efficacy and safety of LCZ696, a first-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor, in Asian patients with hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2014; 63: 698-705.
 56. Huo Y, Li W, Webb R, Zhao L, Wang Q, Guo W. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan compared with olmesartan in Asian patients with essential hypertension: A randomized, double-blind, 8-week study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; 21: 67-76.
 57. Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, Zhang Y, Zhang J, Rakugi H. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly asian patients (> 65 years) with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2017; 30: 1163-9.
 58. Schmieder R, Wagner F, Mayr M, Delles C, Ott C, Keicher C, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodeling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3308-17.
 59. Zhao Y, Yu H, Zhao X, Ma R, Li N, Yu J. The effects of LCZ696 in patients with hypertension compared with angiotensin receptor blockers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017; 22: 447-57.
 60. Tikkanen I, Tikkanen T, Cao Z, Allen T, Davis B, Lassila M, et al. Combined inhibition of neutral endopeptidase with angiotensin converting enzyme or endothelin converting enzyme in experimental diabetes. *J Hypertens* 2002; 20: 707-14.
 61. Seed A, Kuc R, Maguire J, Hillier C, Johnston F, Essers H, et al. The dual endothelin converting enzyme/neutral endopeptidase inhibitor SLV-306 (daglutril), inhibits systemic conversion of big endothelin-1 in humans. *Life Sci* 2012; 91: 743-8.
 62. Thöne-Reinke C, Simon K, Richter CM, Godes M, Neumayer H, Thormählen D, et al. Inhibition of both neutral endopeptidase and endothelin-converting enzyme by SLV306 reduces proteinuria and urinary albumin excretion in diabetic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: S76-9.
 63. Parvanova A, van der Meer IM, Iliev I, Perna A, Gaspari F, Trevisan R, et al. Daglutril in Diabetic Nephropathy Study Group. Effect on blood pressure of combined inhibition of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase with daglutril in patients with type 2 diabetes who have albuminuria: a randomized, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1: 19-27.
 64. Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava M. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats: role of nitroxidative stress and Gi proteins. *Hypertension* 2014; 63: 846-55.
 65. Sica D, Jordan R, Fischkoff S. Phase IIa study of the NPR-A agonist PL-3994, in healthy adult volunteers with controlled hypertension. *J Card Fail* 2009; 15: S67.
 66. Chen Y, Huntley B, Iyer S, Sangaralingham J, Burnett J. ZD100: a novel pGC-A activator for the treatment of resistant hypertension: in vitro resistance to neprilysin degradation. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10: e22-3.
 67. Chen H, Neutel J, Smith D, Heublein D, Burnett J. A first-in-human trial of a novel designer natriuretic peptide ZD100 in human hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10: e23.
 68. Nakagami H, Morishita T. Therapeutics vaccines for hypertension: a new option for clinical practice. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20: 22.
 69. Brown M. Success and failure of vaccines against renin-angiotensin system components. *Nat Rev Cardiol.*

- 2009; 6: 639-47.
70. Chen X, Qiu Z, Yang S, Ding D, Chen F, Zhou Y, et al. Effectiveness and safety of a therapeutic vaccine against angiotensin II receptor type I in hypertensive animals. *Hypertension* 2013; 61: 408-16.
 71. Li L, Tian M, Liao Y, Zhou Z, Wei F, Zhu F, et al. Effect of active immunization against angiotensin II typt I (ATI) receptor on hypertension & arterial remodeling in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Indian J Med Res* 2014; 139: 619-24.
 72. Caballero-Villarraso J, Galvan A, Escribano B, Tunez I. Interrelationships among gut microbiota and host: paradigms, role in neurodegenerative diseases and future prospects. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* 2017; 16: 945-64.
 73. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Molecular Med* 2019; 23: 2343-50.
 74. Adnan S, Nelson J, Ajami N, Venna V, Petrosino J, Bryan R, Durgan D. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics* 2017; 49: 96-104.
 75. Robles-Vera I, Toral M, Romero M, Jiménez R, Sánchez M, Pérez-Vizcaíno F, et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 26.
 76. Qi Y, Kim S, Richards E, Raizada M, Pepine C. Gut microbiota: potential for a unifying hypothesis for prevention and treatment of hypertension. *Circ Res* 2017; 120: 1724-6.
 77. Vásquez E, Pereira T, Peotta V, Baldo M, Campos-Toimil M. Probiotics as beneficial dietary supplements to prevent and treat cardiovascular disease: uncovering their impact on oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019; <https://doi.org/10.1155/2019/3086270>. [Consultado el 4 de diciembre de 2019].
 78. Friques A, Arpini C, Kalil I, Gava A, Leal M, Porto M, et al. Chronic administration of the probiotic kefir improves the endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *J Transl Med* 2015; 3: 390.
 79. Klippel BF, Duenke LB, Leal MA, Friques AG, Dantas EM, Dalvi RF, et al. Effects of kefir on the cardiac autonomic tones and baroreflex sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Front Physiol* 2016; 7: 211.
 80. Silva-Cutini M, Almeida S, Nascimento A, Abreu G, Bissoli N, Lenz D, et al. Long-term treatment with kefir probiotics ameliorates cardiac function in spontaneously hypertensive rats. *J Nutritional Biochem* 2019; 66: 79-85.
 81. Brasil G, Silva-Cutini M, Moraes F, Pereira T, Vásquez E, Lenz D, et al. The benefits of soluble non-bacterial fraction of kefir on blood pressure and cardiac hypertrophy in hypertensive rats are mediated by an increase in baroreflex sensitivity and decrease in angiotensin-converting enzyme activity. *Nutrition* 2018; 51-52: 66-72.
 82. Felizardo R, Watanabe I, Dardi P, Rossoni L, Câmara N. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: the role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res* 2019; 141: 366-77.
 83. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension* 2014; 64: 897-903.
 84. Aoyagi Y, Park S, Matsubara S, Honda Y, Amamoto R, Kushiro A, et al. Habitual intake of fermented milk products containing lactobacillus casei strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people. *Benef Microbes* 2017; 8: 23-9.
 85. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013; 31: 455-67.
 86. Duan Y, Xie Z, Dong F, Wu Z, Lin Z, Sun N, et al. Effectiveness of home blood pressure telemonitoring: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 427-37.
 87. Mukherjee R, Ghosh S, Gupta B, Chakravarty T. A Universal Noninvasive Continuous Blood Pressure Measurement System for Remote Healthcare Monitoring. *Telemed J E Health* 2018; 24: 803-10.
 88. Weenk M, van Goor H, van Acht M, Engelen LJ, van de Belt TH, Bredie S. A smart all-in-one device to measure vital signs in admitted patients. *PLoS ONE* 2018; 13: e0190138.
 89. Bard D, Joseph J, van Helmond N. Cuff-Less Methods for Blood Pressure Telemonitoring. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6: 40.
 90. My BP Lab. <https://sagebionetworks.org/research-projects/my-bp-lab/>. [Consultado el 4 de diciembre de 2019].