

Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI

A century of antihypertensive therapy: Updating in the XXI century

Dr. Jorge Luis León Álvarez, Dr. Manuel Delfín Pérez Caballero

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La disponibilidad de fármacos antihipertensivos cada vez más seguros y efectivos ha cambiado el impacto y el curso de las enfermedades cardiovasculares y dentro de ellas de la hipertensión arterial. El siglo XX finalizó con grandes avances en el desarrollo de fármacos antihipertensivos con probado efecto sobre el control de la hipertensión arterial y la disminución del riesgo cardiovascular. En este artículo se realizó un breve bosquejo histórico sobre la investigación en hipertensión arterial en el siglo pasado y una revisión sobre los fármacos antihipertensivos en investigación en el siglo XXI.

Palabras clave: hipertensión arterial, fármacos antihipertensivos, vacunas, denervación renal, activación de los barorreceptores.

ABSTRACT

The availability of more safe and effective antihypertensive drugs has changed the impact and the course of cardiovascular diseases including the high blood pressure. The XX century ended with great advances in the development of antihypertensive drugs with a proven effectiveness on the control of high blood pressure and the decrease of cardiovascular risk. In present paper authors made an historical rough outline on the research of high blood pressure during past century and also a review on the antihypertensive drugs under research during XXI century.

Key words: high blood pressure, antihypertensive drugs, vaccines, renal denervation, activation of baro-receptors.

INTRODUCCIÓN

La disponibilidad de fármacos antihipertensivos cada vez más seguros y efectivos ha cambiado el impacto y el curso de las enfermedades cardiovasculares y dentro de ellas de la hipertensión arterial (HTA). La comprensión de que la HTA es un factor importante en la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y renal data de 1836, cuando *Richard Bright* describió hallazgos anatomo-patológicos en pacientes con albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y daño renal. Atribuyó el engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo al aumento de la resistencia periférica, la que explicaba a su vez el carácter del pulso arterial periférico duro y lleno que había constatado en vida de los pacientes.¹ Aunque en 1733 el reverendo *Stephen Hales* realiza la primera medición de la presión arterial (PA) a un caballo y en 1896 *Scipione Riva Rocci* inventa el esfigmomanómetro de mercurio, no es hasta 1905 que el cirujano ruso *Nikolai Korotkoff* describe el método auscultatorio, con lo que se crea la forma actual de medir la PA.¹ El término de HTA se le atribuye a los investigadores *Henri Huchard* y *Clifford Allbutt*, en 1899.¹ La primera intervención terapéutica no farmacológica para el tratamiento de un paciente con HTA se produce en 1904 con la indicación de dieta con restricción de sal, pues *Ambard* y *Beaujard*¹ descubrieron que la PA aumentaba con la ingestión de sal y disminuía mediante su eliminación de la dieta, posteriormente popularizada en la década del 40 por *Walter Kempner* como dieta del arroz.² Motivado por *Krause*, el cirujano *Fritz Bruening* realizó, en 1923, la primera simpatectomía en un paciente con HTA.³ A finales de la década del 40 se comenzaron a usar los derivados de la rauwolfa serpentina, bloqueadores ganglionares como el hexametonio e inhibidores adrenérgicos periféricos como la guanetidina, todos con probada efectividad para disminuir la PA, pero con molestos efectos adversos que limitaron su uso clínico.⁴ Los diuréticos tiazídicos fueron descubiertos por *Kart Beyer* en 1949, quien modificó la fórmula química de las sulfonamidas y obtuvo la clorotiazida⁵ y los betabloqueadores, en 1962, por *James Black*, quien en la búsqueda de un medicamento antianginoso que bloqueara los efectos de la adrenalina en los receptores betacardíacos desarrolló el propranolol.⁶ En 1967, *Albrecht Fleckenstein* publica el resultado de sus investigaciones con una nueva clase de drogas antihipertensivas llamadas antagonistas del calcio.⁷

Las investigaciones sobre la patogenia de la HTA han tenido en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y el óxido nítrico (ON) sus máximos protagonistas. Ya *Tigerstedt* y *Bergmann*, en 1898, habían demostrado la presencia de una sustancia presora obtenida de extractos de riñón a la que llamaron renina.⁷ En 1939 se realiza el descubrimiento de la angiotensina (Ang) simultáneamente por los investigadores argentinos *Braun-Menéndez*, *Fasciolo*, *Leloir* y *Muñoz* y los norteamericanos *Page* y *Helmer*. Ambos grupos demostraron que la renina era una enzima que actuaba sobre un sustrato, el angiotensinógeno, del que derivaba la Ang. El grupo norteamericano demostró, en 1954, la existencia de 2 angiotensinas: Ang I y II.¹ La primera acción farmacológica sobre el SRAA fue realizada por *Laragh* quien planteó las ventajas de bloquear la renina, lo que lograría en 1972 con el propranolol.⁸ No sería hasta 1977 que *Ondetti*, *Rubin* y *Cushman* descubrirían el captopril, primer medicamento específico bloqueador del paso de la Ang I a la Ang II mediante la acción sobre la enzima convertidora (ECA).⁹ Posteriormente, en 1988, *Timmermans* y otros, desarrollan el losartán (primer bloqueador de los receptores AT1 de la Angiotensina II o ARA II).¹⁰

Las investigaciones epidemiológicas también han aportado importantes conocimientos sobre las cifras de PA normal, la eficacia y seguridad de los medicamentos, así como la morbilidad y la mortalidad en grandes grupos de pacientes. En la primera mitad del siglo XX resaltan la investigación realizada en 1925 por el *Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors and the Actuarial Society of America*, esta investigación abarcó 707 000 personas de 26 compañías de seguro de Estados Unidos y Canadá y demostró, de manera inequívoca, la relación entre PA y mortalidad y la publicada en 1939 por *Robinson y Bruces*,¹¹ donde demuestran que los niveles de PA por encima de 140 mmHg de sistólica y 90 mmHg de diastólica corresponden con PA anormales para cualquier edad, que su aumento incrementa la mortalidad y que las cifras normales de PA en adultos, independientemente de la edad, eran 120 mmHg de sistólica y 80 mmHg de diastólica, además definieron el estado prehipertensivo.

Los primeros intentos por establecer programas nacionales de intervención en HTA comienzan en 1959 cuando un grupo de expertos de la OMS propone una metodología con enfoque epidemiológico para las investigaciones sobre HTA y la clasificaron según cifras de PA.¹² Años más tarde, en 1977, se publica el prestigioso primer reporte americano del *Joint National Committee (JNC)* heredero del *National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)* y reconocido como un sólido programa nacional que ha marcado pautas mundiales en el proceso de atención al paciente con HTA.¹³ En Cuba fue el distinguido Profesor *Ignacio Macías Castro* quién presentó en el VII Congreso Mundial de Cardiología celebrado en Buenos Aires, Argentina, en 1974, el primer programa cubano para la atención integral del paciente con HTA.¹⁴

Ha finalizado el siglo XX con grandes avances en el conocimiento de la genética y la fisiopatología de la HTA, con disponibilidad de fármacos de probada eficacia sobre el control de la PA y el riesgo cardiovascular. Lo alcanzado ha servido de estímulo por lograr medicamentos cada vez más seguros y eficaces. Es por eso que nos propusimos realizar una actualización en los principales grupos de fármacos antihipertensivos en investigación en este nuevo siglo XXI.

INHIBIDORES DE LA RENINA

A principios del siglo XXI se aprueba el uso clínico del aliskiren (primer inhibidor directo de la renina por vía oral).¹⁵ El aliskiren inhibe no solo las acciones mediadas por la síntesis de Ang II, sino también las acciones directas de prorrenina y la renina a través de la estimulación de los receptores de la prorrenina. El aliskiren es una molécula hidrofilica con alta solubilidad en agua, lo que facilita su biodisponibilidad oral, la concentración pico es alcanzada entre las 3 y 4 h; su tiempo de vida media es 36 h y alcanza su nivel estable a los 7 d. El 90 % del aliskiren se depura por las heces. En ensayos clínicos controlados, aliskiren ha demostrado ser un fármaco antihipertensivo tan efectivo en monoterapia como los IECA y los ARA II. El aliskiren es efectivo y seguro en combinación con diuréticos tiazídicos, IECA, ARA II y anticálcicos. Con respecto a la incidencia de efectos adversos, no hay diferencias estadísticamente significativas entre placebo y dosis terapéuticas de aliskiren.

Para evaluar la influencia del aliskiren en la protección cardiovascular y renal, más allá de su acción antihipertensiva, se diseñó un extenso programa de ensayos clínicos: el ASPIRE HIGHER, el cual abarca 14 ensayos clínicos de los que se conocen los resultados de 3. En el estudio *Aliskiren in eValuation of prOteinuria in Diabetes (AVOID)* se administró aliskiren a pacientes hipertensos diabéticos con

proteinuria. El estudio determinó que la adición de aliskiren a la terapia convencional de los pacientes con losartán, provocó una reducción adicional de 20 % en la tasa de excreción de albúmina en orina, con una reducción igual o mayor a 50 % en la tasa de excreción urinaria de albúmina en 24,7 % de pacientes que recibieron aliskiren comparado con 12,5 % de pacientes que recibieron solo losartán. Un aspecto importante a resaltar es que la tasa de efectos adversos no se incrementó estadísticamente con la adición de aliskiren a la terapia con losartán.¹⁶ El estudio *Aliskiren Observation Of Heart Failure Treatment* (ALOFT) evaluó el efecto de la adición de aliskiren al tratamiento estándar de la IC de un grupo de pacientes (incluyó un IECA o un ARA II, pero no ambos, así como betabloqueadores y diuréticos, si fueran necesarios). La adición de aliskiren constató reducciones significativas en los niveles del péptido natriurético (PN) pro BNP, así como parámetros ecocardiográficos relacionados con la función diastólica de los pacientes evaluados, en comparación con el grupo de pacientes que recibieron tratamiento convencional.¹⁷ En el estudio *Aliskiren in Left Ventricular Assessment of Hypertrophy* (ALLAY) un grupo de pacientes con hipertensión, sobrepeso e HVI fueron aleatorizados para recibir: aliskiren, losartán, o la combinación de ellas. El aliskiren proporcionó 15 % de disminución de la masa ventricular izquierda mayor que el losartán, y la asociación de aliskiren y losartán proporcionó un descenso 36 % superior al de losartán solo. En este estudio se confirmó la buena tolerabilidad de aliskiren y su combinación con losartán.¹⁸ En espera de los resultados finales del resto de los ensayos clínicos que componen el *ASPIRE HIGHER*, el uso del aliskiren abre una nueva expectativa en el tratamiento de la HTA.

INHIBIDORES DE LAS VASOPEPTIDASAS

Este grupo de fármacos actúa simultáneamente sobre la ECA y la endopeptidasa neutra (EPN), la EPN metaboliza los PN a moléculas inactivas, el bloqueo de dicha enzima condiciona el aumento en las concentraciones sanguíneas de PN, como el C y el D, con lo que se disminuye la resistencia periférica y la precarga, se incrementa la capacitancia venosa, se promueve la natriuresis, hay reducción del tono simpático, inhibición de la liberación de catecolaminas y activación de las terminaciones vagales aferentes, suprimiendo la taquicardia refleja y la vasoconstricción, además, favorece cambios estructurales de remodelación en el miocardio con un potente efecto hipotensor.¹⁹ Varios son los fármacos conocidos de este grupo: omapatrilato, fasidotriilo, mixamprilo, sampatrilato, CGS30440, MDL100, 240, Z13752A, entre otros.²⁰ El fármaco más representativo es el omapatrilato, el cual logra una reducción de la PA sistólica y diastólica superior a la de otros antihipertensivos (amlodipino, lisinopril), independientemente de la edad, el sexo y la raza del paciente. Se absorbe bien por vía oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 0,5-2 h. Presenta una semivida de 14-19 h, lo que permite administrar el fármaco una vez al día. En los estudios *Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril* (OCTAVE) y *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* (OVERTURE) se confirmó la aparición de cuadros de angioedema en los pacientes tratados con omapatrilato. Esta peligrosa reacción adversa ha detenido la comercialización del producto.²⁰

ANTAGONISTAS DE LA OUABAÍNA

La bomba de sodio (Na) es el principal sistema transportador celular que controla la homeostasis del Na y el potencial de membrana, ambos factores clave en la regulación del tono vascular y de la PA. Evidencias experimentales sugieren que niveles endógenos incrementados del inhibidor prototípico de la bomba de Na, ouabaína, participan en la patogénesis de la HTA incrementando la modulación endotelial negativa.²¹ La ouabaína es una hormona circulante de acción rápida, la cual se halla presente en varias especies animales. Es almacenada y secretada por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales en respuesta al ejercicio y la hipoxia, mediante la fenilefedrina y la Ang II. La acción bloqueadora de los esteroides cardiotónicos en la bomba de Na, se ejerce en los receptores α y se ha demostrado en casi todos los animales y todo tipo de células. La bomba de (Na)-potasio (K), tiene 4 isómeros en los receptores α , α -1, α -2, α -3 y α -4. La ouabaína actúa principalmente en los receptores α -3 y también en los α -2, pero con menos afinidad.²² Un nuevo agente antihipertensivo, rostafuroxin (PST2238) un derivado digitálico, ha sido desarrollado por su capacidad para corregir anomalías de la bomba Na-K. Está dotado de alta potencia y eficacia en la reducción de la PA y la prevención de la hipertrofia de órganos en modelos animales.²³ Al nivel molecular, en el riñón, rostafuroxin normaliza la mayor actividad de la Na-K inducida por la bomba de mutantes aducina y la ouabaína endógena. En la vasculatura, normaliza el aumento del tono miogénico causada por ouabaína. Un factor de seguridad muy alto es la ausencia de interacción con otros mecanismos involucrados en la regulación de la PA junto con la evidencia de la alta tolerabilidad. En el ensayo clínico en fase II: *Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension Trial*, (OASIS-HT) se utilizó rostafuroxin con resultados alentadores pues 23 % de los pacientes tratados tuvieron disminución significativa de la PA. Habrá que esperar investigaciones que comparen, en el futuro, al rostafuroxin con otras drogas antihipertensivas ya validadas como los IECA y los ARA II.²⁴

MODULADORES DEL SISTEMA DE LOS ENDOCANNABINOÏDES

El endocannabinoide es un sistema regulador capaz de modular gran variedad de efectos fisiológicos, formado por ligandos endógenos, receptores específicos y mecanismos de síntesis y degradación. Los ligandos endógenos son una clase de reguladores lipídicos entre los que se encuentran amidas y ésteres de ácidos grasos de cadena poliinsaturada. Sus principales dianas moleculares son los receptores de cannabinoides (CB) tipo 1 y tipo 2.²⁵ Los endocannabinoides se definen como compuestos endógenos, producidos en diferentes órganos y tejidos, capaces de unirse a los receptores de cannabinoides. El posible efecto antihipertensivo de los ligandos cannabinoides está basado en la disminución de la PA observada con el uso crónico de cannabis (marihuana) en seres humanos. En la actualidad, hay resultados que demuestran su gran eficacia hipotensora en animales hipertensos en comparación con normotensos y evidencian que la activación del sistema endocannabinoide en varios modelos experimentales de HTA pudiera ser un mecanismo compensatorio.²⁶ Este tono hipotensor se pudiera atribuir a disminución de la actividad mediada por el receptor CB1 en la contractilidad miocárdica, en vez de en la resistencia vascular. Quizás el ácido graso amidohidrolasa sea un objetivo terapéutico en la HTA, donde su inhibición no solo pueda disminuir la PA sino también prevenir o detener el desarrollo de la HVI.²⁷ Los efectos colaterales y adversos de estos fármacos, sus interacciones, su farmacocinética, su eficacia a largo plazo, son algunas de las numerosas interrogantes que aún quedan por dilucidar en este grupo de drogas antihipertensivas.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA UROTENSINA II

La urotensina II (U-II) humana es un neuropéptido con la acción vasoconstrictora más potente conocida hasta la fecha, es incluso 10 veces más potente que la ET 1. Aunque se la conoce desde 1960, solo recientemente se transformó en un objetivo principal de las investigaciones clínicas. La U-II se une a un receptor, la proteína Gq (UT), conocida originalmente como receptor orphan GPR14, que ha sido identificado en células del sistema nervioso central, médula espinal, riñón, corazón, músculo liso vascular y células endoteliales.²⁸ La estimulación de UT induce la liberación de ON, prostaciclina, prostaglandina E₂ y factores derivados del endotelio que balancean el efecto contráctil en la musculatura lisa vascular. La vasoconstricción es mediada por los receptores en el músculo liso vascular, mientras que la vasodilatación es mediada por el endotelio. Sin embargo, en la IC crónica y la HTA, la U-II pierde su capacidad vasodilatadora por lo que causa vasoconstricción, independiente del endotelio, y vasodilatación, dependiente del endotelio. La compleja y contrastante acción vascular de la U-II no es solo dependiente de la condición del endotelio, sino también del tipo de lecho vascular y de la especie. En individuos saludables, la U-II actúa como un regulador crónico del tono vascular. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el equilibrio se pierde y se ha encontrado niveles plasmáticos elevados de U-II en pacientes con IC, aterosclerosis carotídea, IRC, diabetes mellitus (DM), cirrosis hepática con hipertensión portal y en la HTA. La disfunción endotelial causa vasoconstricción o inadecuada vasodilatación lo cual resulta en isquemia miocárdica e hipertensión, asociada con un incremento en la U-II y UT. En efecto, en pacientes con HTA, la U-II está aumentada 3 o 4 veces, y se ha demostrado correlación positiva entre la IC y los niveles plasmáticos de U-II.²⁹ En la actualidad hay varios fármacos con acción de antagonismo de los receptores de la U-II: urantide, BIM-23127, SB-611812, palosuran y piperazino. Todos en diferentes etapas de investigación clínica, por lo que en los próximos años tendremos resultados que permitirán evaluar su eficacia sobre el control de la PA.³⁰

INHIBIDORES DE LA OXIDASA VASCULAR NAD(P)H

La coenzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfatada (NAD(P)H) oxidasa es el más importante surtidor de superóxido (O_2^-) en los vasos sanguíneos y su expresión y acciones están reguladas por la Ang II mediante el receptor AT1. Se ha demostrado que la NAD(P)H oxidasa interviene en la patogénesis de la HTA.³¹ Se encuentra en los neutrófilos y tiene 5 subunidades (conocida como familia NOX/DUOX), con funciones biológicas diversas en diferentes tejidos: colon, células vasculares, respiratorias, cardiacas, renales, neurales, del oído, osteoclastos, testículos, tiroides y tejido linfoide.³² Aunque la interacción de las subunidades NAD(P)H oxidasa en las células cardiovasculares, como generador de O_2^- , su regulación y las funciones de cada NOX/DUOX es aún incierta, es evidente que las enzimas NOX/DUOX son muy importantes en la respuesta biológica normal y contribuyen en la enfermedad cardiovascular y renal, incluyendo la aterosclerosis y la HTA. El desarrollo de inhibidores específicos de estas enzimas ha llamado la atención por su potencial uso terapéutico en la HTA. Experimentalmente, se ha observado que los inhibidores de la NAD(P)H disminuyen la liberación de O_2^- y aumentan la síntesis del ON y así se disminuye la PA. Hasta el momento, han sido probados 2 de los inhibidores específicos: gp91ds-tat y la apocinina, los que disminuyen la PA en animales de laboratorio; en otros inhibidores como: diphenylene iodonium, aminoethyl benzenesulfono fluoride, S17834, PR39 y VAS2870, con efecto demostrado *in vitro*, queda por determinar su efectividad *in*

vivo, farmacocinética y especificidad.³² Muchos de estos fármacos no solo inhiben la NAD(P)H oxidasa sino también otros sistemas enzimáticos y no pueden administrarse por vía oral, por lo que su uso clínico está limitado. Además, las especies reactivas de oxígeno son tan importantes para la salud inmune y vascular del ser humano como para la enfermedad, así que no discriminar la inhibición de la NAD(P)H oxidasa derivada de especies reactivas de oxígeno pudiera generar peligrosos efectos colaterales.

VACUNAS

Los primeros intentos de producir una vacuna para la HTA se realizaron en la década del 50 del siglo XX y se centraron sobre el SRAA. En esa fecha empleaban la renina como agente inmunógeno, demostrando una acción antihipertensiva. Sin embargo, su desarrollo fue abandonado al observar en los modelos animales estudiados la aparición de una enfermedad autoinmune caracterizada por el depósito de anticuerpos anti-renina en el aparato yuxtaglomerular y lesión inflamatoria intersticial progresiva en el riñón.³³ Posteriormente, en los años 60, el interés se focalizó en vacunas frente a Ang I, aunque estas carecían de efecto antihipertensivo.³⁴ En el momento actual, el interés se centra en la Ang II como agente inmunógeno, se emplea una nueva tecnología de inmunización que conjuga los antígenos a la superficie de una estructura de partículas parecidas a virus (VLP) y generan una respuesta de células B frente a autoantígenos. Las VLP conjugadas a Ang II (vacuna CYT006-AngQb) han sido probadas en ensayos preclínicos y clínicos y se ha observado que son bien toleradas y con alta proporción de individuos respondedores. En estudios en fase I, se ha demostrado que la vacuna es bien tolerada, segura y que induce, rápidamente, niveles de anticuerpos específicos frente a Ang II, que descienden a lo largo del tiempo. En ensayos en fase IIB, para evaluar la dosis respuesta efectiva, se ha analizado el efecto de la administración de la vacuna CYT006-AngQb o placebo a pacientes con HTA moderada. Tras 12 sem de seguimiento, se observó que la vacunación con CYT006-AngQb inducía una respuesta dosis dependiente y que los pacientes que recibieron la vacuna redujeron significativamente la PA sistólica comparados con quienes recibieron placebo.³⁵ Sin embargo, aún son necesarios más estudios sobre los efectos beneficiosos de la vacunación frente a la HTA, sus efectos a largo plazo, su influencia en la lesión de órgano diana y en la mortalidad.

DENERVACIÓN RENAL

La función de los nervios renales aferentes en la patogénesis de la HTA ha sido bien estudiada en modelos animales. La denervación renal en modelos animales con insuficiencia renal crónica (IRC) o HTA renovascular resulta en atenuación de la PA. El efecto depresor de la denervación renal en estos modelos no es causado por cambios en la actividad de la renina o en la excreción de Na, pero sí con la disminución de la actividad simpática adrenal. Estos hallazgos sugieren que los nervios renales aferentes contribuyen en la patogénesis de la HTA renovascular o de la IRC por aumento de la actividad del sistema nervioso simpático. Por otra parte, la denervación renal aferente selectiva por simpatectomía dorsal ha confirmado que el efecto depresor de la denervación renal en estos modelos se debe a la interrupción de la actividad renal aferente.³⁶ En un estudio coordinado por investigadores de la Universidad de Monash en Melbourne, Australia, el empleo de la denervación renal, técnica basada en el uso de un catéter para desactivar la actividad nerviosa de los riñones, podría resultar útil en el abordaje de las personas

que tienen HTA resistente. El *Symplicity HTN-2 trial* fue un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y controlado sobre la seguridad y eficacia de la denervación simpática renal en pacientes con HTA no controlada. El dispositivo utilizado consiste en un catéter que se introduce hasta el final de la arteria renal y luego se retira la punta lentamente, con movimientos rotatorios y emitiendo radiofrecuencia para suprimir la actividad nerviosa. Tanto el grupo de tratamiento como el grupo control presentaban al inicio del estudio cifras elevadas de PA a pesar de recibir un tratamiento antihipertensivo intenso, con una media de 5 fármacos. A los 6 meses de comenzar el ensayo, la cifra media de PA del grupo que recibió tratamiento de denervación renal se redujo hasta 146/85 mmHg, mientras que el grupo control mantuvo una cifra media de 179/98 mmHg.³⁷ Si bien el tratamiento presentado es mínimamente invasivo y sin complicaciones aparentes, quedaría reservado solo a pacientes con HTA resistente que no respondan a un tratamiento médico adecuado. No obstante, deben realizarse estudios aleatorizados con una población más numerosa y un seguimiento a más largo plazo.

ACTIVACIÓN DE LOS BARORRECEPTORES

La influencia del barorreflejo en el control de la PA es conocida; cuando se produce elevación de la PA, se activan los barorreceptores para disminuir el flujo simpático hacia el corazón, los riñones, y las arterias periféricas así como también aumenta el tono parasimpático en el corazón.³⁸ El resultado es una caída en la resistencia vascular periférica, la frecuencia cardiaca y la PA. La disminución en el tono simpático renal reduce la actividad del SRAA con disminución resultante de la retención de sal y agua por el riñón así como disminución de la vasoconstricción mediada por la Ang II. La disminución de la secreción de la vasopresina arginina que se observa durante el incremento de la actividad barorreceptora contribuye a reducir la vasoconstricción sistémica y la retención renal de agua. Por lo que está bien establecido el papel regulador de los barorreceptores arteriales en las fluctuaciones de la PA de corta duración y en las elevaciones sostenidas de la PA.³⁹ Por otra parte, existe evidencia acumulada que sugiere que la actividad nerviosa simpática desempeña una función importante en la patogénesis de la HTA. Los hallazgos indican que la excitación simpática está especialmente elevada en pacientes en los que es difícil el control de la PA como en la HTA sistólica aislada, la asociada con obesidad, con apnea obstructiva del sueño y en quienes tienen patrón de PA no-dipper. Los primeros estudios sobre el papel del barorreflejo en el control de la PA, se realizaron en 1950, en perros a los que se les aplicó estimulación eléctrica del seno carotídeo y disminuyó significativamente la PA en los normotensos y en los hipertensos.⁴⁰ Estos datos sugieren que el barorreflejo es importante en la HTA y en la inhibición simpática renal con un incremento de la natriuresis lo que podría ser el mecanismo por el cual el barorreflejo participa en el control a largo plazo de la PA. Tras superar años de muchas dificultades de carácter técnico, *Tuckman* implantó estimuladores en ambos senos carotídeos que permitían la regulación del estímulo y lograban reducción de la PA sin efectos indeseables por un periodo de 2 a 18 meses.⁴¹ En la actualidad, varios estudios están en proceso con un dispositivo *Rheos* que produce estimulación eléctrica crónica de los senos carotídeos: los estudios *European and US Feasibility* y el *Rheos Pivotal trial*. El sistema *Rheos* incluye un pequeño generador de pulso que es implantado bajo la clavícula, 2 alambres delgados que se implantan en las arterias carótida derecha e izquierda y que se conectan al generador de pulso y el sistema programador *Rheos* (un dispositivo externo usado por los médicos para la regulación no invasiva de la energía enviada por el generador a dichos alambres). En el estudio *Device Based Therapy of Hypertension* (DEBuT-HT), se completaron los 2 años de seguimiento en 16 pacientes. En 75 % de ellos se demostró una disminución de la PA.⁴² En el

estudio *European and US Feasibility*, el sistema Rheos se le aplicó a 16 pacientes con HTA resistente en los que se demostró disminución estadísticamente significativa de la PA a los 3 meses, acompañada de reducción del índice de masa ventricular izquierda, del grosor del septum, y del grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo. En la actualidad, la compañía CVRx Inc., propietaria de este sistema, ha anunciado la introducción de una segunda generación con un dispositivo implantable: el Barostim neo™, que tiene un generador más pequeño y un electrodo unilateral de 1 mm, el cual será utilizado en HTA resistente y en la IC.⁴³ Sin dudas, otro escalón investigativo, esclarecer detalles de la eficacia a mediano y largo plazos de estos dispositivos, sus posibles interacciones con otros fármacos o procedimientos quirúrgicos, etc. lo que permitirá en un futuro su utilización a mayor escala en el tratamiento de la HTA resistente.

DROGAS ANTIHIPERTENSIVAS CON MECANISMOS DE ACCIÓN COMBINADOS

- **Inhibidores duales de la endopeptidasa neutra con bloqueo de los receptores AT1 de la angiotensina II**

En 2010 se publicaron los resultados de un estudio de *Ruilope* y otros con un nuevo fármaco, LCZ696, que combina en una molécula simple la doble acción de bloquear los receptores de la Ang II e inhibir el neprilisin (EPN 24.11), una metalopeptidasa de membrana que produce la degradación del BNP, por lo que brindaría los beneficios cardiovasculares de inhibir el SRAA sin producir angioedema.⁴⁴ Este es un estudio multicéntrico y doble ciego que compara los efectos de LCZ696, con valsartán y otro bloqueador de la neprilisin, llamado AHU377. Los resultados demostraron que la disminución de la PA diastólica con el inhibidor dual es más efectiva al compararla con valsartán. Se hace énfasis en que no hubo efectos adversos significativos y ningún paciente presentó angioedema. Aunque con resultados muy promisarios aún queda mucho por esclarecer en cuanto a su utilidad a mediano y largo plazos.

- **Inhibidores duales de la enzima convertidora de la endotelina y la endopeptidasa neutra**

La enzima convertidora de la endotelina (ECE) produce endotelina, que es un potente vasoconstrictor y agente profibrótico, mientras los PN degradados por la EPN tienen propiedades diuréticas, vasodilatadoras y antifibróticas, por lo que la combinación en un mismo fármaco de estas acciones podría tener un beneficioso efecto sobre el remodelado cardiovascular, el control de la PA y la mortalidad cardiovascular. Recientemente, se han sintetizado varios fármacos: CGS 26303, CGS 34226, SLV306 y SLV388, con los que se han demostrado prometedores efectos en animales de experimentación sobre la hemodinámica cardiovascular independientemente de la PA, por lo que estudios de mayor alcance preclínicos y clínicos serán la etapa futura con estas drogas.⁴⁵

• **Fármacos liberadores de ON con acción dual: "SARTANES" liberadores de ON+, "ESTATINAS" liberadoras de ON**

Tanto la HTA como la hipercolesterolemia son factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares. Ambas producen disfunción endotelial y favorecen el desarrollo de la aterosclerosis. El incremento de los niveles de Ang II está correlacionado con disfunción endotelial, así como la expresión de la actividad de la ECA está aumentada en la hiperlipemia y la aterosclerosis. El estrés oxidativo está implicado en muchas condiciones fisiopatológicas en el sistema cardiovascular, incluyendo la hipercolesterolemia, HTA, DM e IC. La Ang II y la activación de los receptores AT1 estimulan la NAD(P)H oxidasa, y generan especies reactivas de oxígeno en células vasculares y, por consiguiente, disfunción endotelial. Se ha demostrado que el ON está involucrado en la modulación de numerosas funciones vitales y es conocida su función como regulador de la homeostasis cardiovascular, la respuesta inflamatoria y la proliferación de las células de la musculatura lisa vascular. Los efectos beneficiosos de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) han sido bien probados en el tratamiento de la hipercolesterolemia, condición fuertemente asociada al desarrollo de la aterosclerosis. Además, las estatinas reducen significativamente la mortalidad cardiovascular en pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular y tienen efectos directos sobre la estabilidad de la placa aterosclerótica, el metabolismo del ON, la inflamación, la función endotelial, el estrés oxidativo y la trombosis.⁴⁶ Los ARA II o "sartanes" han demostrado su eficacia y seguridad en el control de la HTA, la reducción de la disfunción endotelial y disminución de la mortalidad cardiovascular en DM, IC y las coronariopatías. Actualmente se están desarrollando drogas que combinan en una misma molécula la acción antihipertensiva de los ARA II con una liberadora de ON, para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de sus drogas nativas. Híbridos que combinan la acción de los ARA II con una estatina liberadora de ON, antagonizan los efectos de la Ang II en animales de experimentación con similar potencia que el losartán o el captoril.⁴⁷ Los ésteres nítricos derivados de la pravastatina (NCX 6550) y la fluvastatina (NCX 6553) tienen acción demostrada antiinflamatoria y antiproliferativa, por lo que tiene potencial aplicación en las enfermedades que cursan con disfunción endotelial e inflamación vascular. Hay propiedades adicionales que hacen de las estatinas liberadoras de ON más efectivas que las estatinas nativas. De esta manera, la combinación en una sola droga del efecto beneficioso de los ARA II y las estatinas podría no ser solo favorable para prevenir la enfermedad cardiovascular sino, además, contribuir a la adhesión al tratamiento en pacientes que necesiten esta terapéutica por tiempo prolongado.

• **Antagonistas duales con bloqueo de los receptores AT1 de la angiotensina II y bloqueo de los receptores de la endotelina**

Conocido es el papel de la Ang II y la ET1 en la patogénesis de la HTA. Estas sustancias producen vasoconstricción a través de la activación de sus receptores en la musculatura lisa vascular: los AT1 y ETA, respectivamente. La Ang II potencia la producción de endotelina y, a su vez, la endotelina aumenta la síntesis de Ang II. Por otra parte, la evidencia sugiere que existe interrelación entre los sistemas endocrinos y paracrinos de la Ang II y la endotelina. La Ang II incrementa la expresión del RNA mensajero pre proendotelina en las células endoteliales. La Ang II estimula la liberación de ET1 por las células endoteliales que involucran los receptores AT1, la movilización del Ca^{2+} y la activación de la proteína C kinasa. Los ARA II producen importante disminución de la PA, disminuyen la disfunción endotelial y la mortalidad cardiovascular. La activación de los receptores ETA y/o ETB de la ET1 provoca contracción de las células de la musculatura lisa vascular e incrementa la PA y un antagonista de los receptores ETA/ETB, como el bosetan, disminuye la PA en pacientes con HTA esencial. De esta manera, la combinación en un mismo fármaco de las propiedades de los antagonistas de los receptores

AT1/ETA pudiera tener una efectividad mayor que cada droga por separado y con menos efectos indeseados. En la actualidad se han modificado bloqueadores de los receptores ETA para lograr antagonismo de los receptores AT1. Hay varios compuestos (MS-248360, BMS-248360, SB-290670) que en animales de laboratorio han disminuido la PA, pero estas investigaciones están aún en etapas muy precoces.⁴⁸ No obstante, esta nueva clase de droga antihipertensiva que simultáneamente bloquee los receptores AT1 y ETA promete ser un método novedoso en el tratamiento de la HTA y otras enfermedades cardiovasculares.

En conclusión, el desarrollo de las investigaciones en este inicio de siglo en nanotecnología, ingeniería genética y biotecnología aplicadas a la comprensión de los múltiples mecanismos patogénicos de la HTA, ha provocado un verdadero auge en la aparición de nuevas alternativas terapéuticas. Sobre algunas de ellas se ha tratado de exponer una breve puesta al día. Existen otras investigaciones experimentales en etapas más precoces como: antagonistas de los receptores de la vasopresina (RWJ-676070); estimuladores y estabilizadores de ON (L-arginina, tetrahidrobiopteterina); inhibidores de la fosfodiesterasa PDE-5; N-acetylcysteina; donadores de ON (NCX-899, naproxincinode, LA419); activadores de la guanosina monofosfato cíclica (BAY 41-2272, BAY 58-2667, BAY 41-8543, HMR-1766); análogos de la prostaciclina (beraprost, ecraprost); antagonistas del trombaxano (KT2-962); moléculas con propiedades sobre la inhibición triple de la ECA/ECE-1/EPN (CGS35601) y la terapia génica; pero no hay muchos datos publicados que permitan realizar una evaluación satisfactoria y no se han incluido en este trabajo de actualización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wakerlin GE. From Bright toward light: The story of hypertension research. *Circulation*. 1962; 26(1): 1-6.
2. Kempner W. Some effects of the rice diet treatment of kidney disease and hypertension. *Bull N Y Acad Med*. 1946; 22(7): 358-70.
3. Torkildsen A. Neurosurgical treatment of essential hypertension. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1934; 9(3-4): 489-93.
4. Moser M. Historical perspectives on the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006; 8(8 Suppl. 2): 15-20.
5. Freis ED, Wanko A, Wilson IM, Parrish AE. Treatment of essential hypertension with chlorothiazide (diuril). Its use alone and combined with other antihypertensive agents. *J Am Med Assoc*. 1958; 166(2): 137-40.
6. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (Nethalide). *Lancet*. 1962; 2(7251): 311-5.
7. Piepho RW, Beal J. An overview of antihypertensive therapy in the 20th century. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40(9): 967-77.

8. Bühler FR, Laragh JH, Baer L, Vaughan ER Jr., Brunner HR. Propranolol inhibition of renin secretion a specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive diseases. *N Engl J Med.* 1972;287(24):1209-14.
9. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science.* 1977;196(4288):441-4.
10. Timmermans PB, Carini DJ, Chiu AT, Duncia JV, Price WA Jr, Wells GJ, et al. The discovery of a new class of highly specific nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *Am J Hypertens.* 1991;4(4 Pt 2):275S-281S.
11. Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure. A statistical and clinical study of 11,383 persons. *Arch Int Med.* 1939;64(3):409-44.
12. WHO. Hypertension and coronary heart disease: Classification and criteria for epidemiological studies. First report of the Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Hypertension. *Wld Hlth Org Techn Rep Ser.* 1959;168.
13. Report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: A cooperative study. *JAMA.* 1977;237(3):255-61.
14. Macias Castro I. Modelo experimental de un programa de salud nacional para la atención integral del paciente con hipertensión arterial. *Rev Cubana Med.* 1975;14:7-64.
15. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor Aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hipertensión.* 2002;39(1):E1-8.
16. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2433-46.
17. Mc Murray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2008;1(1):17-24.
18. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, Verma A, Berglund T, Lukashevich V, et al. Effect of the direct Renin Inhibitor Aliskiren, the Angiotensin Receptor Blocker Losartan, or Both on Left Ventricular Mass in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation.* 2009;119(4):530-7.
19. Corti R, Burnett JC Jr, Rouleau JL, Ruschitzka F, Lüscher TF. Vasopeptidase inhibitors: A new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation.* 2001;104(15):1856-62.
20. Sagnella GA. Vasopeptidase inhibitors. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002;3(2):90-5.

21. Hamlyn JM, Manunta P. Endogenous ouabain: a link between sodium intake and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(1):14-20.
22. Blaustein MP, Zhang J, Chen L, Song H, Raina H, Kinsey SP, et al. The Pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension.* 2009;53(2):291-8.
23. Ferrari P, Ferrandi M, Valentini G, Bianchi G. Rostafuroxin: an ouabain antagonist that corrects renal and vascular $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -ATPase alterations in ouabain and adducin-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290(3):R529-35.
24. Staessen JA, Thijs L, Stolarz-Skrzypek K, Bacchieri A, Barton J, Espositi ED, et al. Main results of the Ouabain and Adducin for Specific Intervention on Sodium in Hypertension Trial (OASIS-HT): a randomized placebo controlled phase 2 dose finding study of rostafuroxin. *Trials.* 2011;12:13.
25. Brown AJ. Novel cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):567-75.
26. Bátka S, Pacher P, Osei-Hyiaman D, Radaeva S, Liu J, Harvey-White J, et al. Endocannabinoids acting at cannabinoid-1 receptors regulate cardiovascular function in hypertension. *Circulation.* 2004;110(14):1996-2002.
27. Lépicier P, Bibeau-Poirier A, Lagneux C, Servant MJ, Lamontagne D. Signaling pathways involved in the cardioprotective effects of cannabinoids. *J Pharmacol Sci.* 2006;102(2):155-66.
28. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature.* 1999;401(6750):282-6.
29. Suguro T, Watanabe T, Ban Y, Kodate S, Misaki A, Hirano T, et al. Increased human urotensin II levels are correlated with carotid atherosclerosis in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(2):211-7.
30. Tsoukas P, Kane, Giaid, A. Potential clinical implications of the urotensin II receptor antagonists. *Front Pharmacol.* 2011;2:38.
31. Matsuno K, Yamada H, Iwata K, Jin D, Katsuyama M, Matsuki M, et al. Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. *Circulation.* 2005;112(17):2677-85.
32. Wind S, Beuerlein K, Eucker T, Müller H, Scheurer P, Armitage ME, et al. Comparative pharmacology of chemically distinct NADPH oxidase inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2010;161(4):885-98.
33. Goldblatt H, Haas E, Lamfrom H. Antrenin in man and animals. *Trans Assoc Am Physicians.* 1951;64:122-5.

34. Downham MR, Auton TR, Rosul A, Sharp HL, Sjöström L, Rushton A, et al. Evaluation of two carrier protein angiotensin I conjugate vaccines to assess their future potential to control high blood pressure (hypertension) in man. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 56(5):505-12.
35. Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, Sabat R, Pfister T, Ignatenko S, et al. Effect of immunisation with CYT006-AngQb against angiotensin II on ambulatory blood pressure: a double-blind randomised placebo controlled phase IIa study. *Lancet.* 2008; 371(9615):821-7.
36. Fisher JP, Paton JFR. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens.* 2011; 1_13. doi: 10.1038/jhh.2011.66. [citado noviembre de 2011]. Disponible en: <http://www.nature.com/jhh/journal/voap/ncurrent/full/jhh201166a.html>
37. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009; 373(9671):1275-81.
38. Doumas M, Guo D, Papademetriou V. Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions. *Expert Opin Ther Targets.* 2009; 13(4):413-25.
39. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med.* 1972; 52(5):584-94.
40. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension; review of 122 cases. *Lancet.* 1953; 1(6757):403-8.
41. Tuckman J, Lyon AF, Reich T, Jacobson JH. 2nd. Evaluation of carotid sinus nerve stimulation in the treatment of hypertension. *Ther Umsch.* 1972; 29(6):382-91.
42. Scheffers I, Schmidli J, Kroon AA, Tordoir J, Mohaupt M, Allemann Y, et al. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: 2-years data from the Rheos DEBUT-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2008; 26 Suppl 1:S19.
43. Hasenfuss G. New Generation Barostim neo™ System. Preliminary Results and Discussion. ESC 2011 Barostim Symposium. (Sitio en Internet). [citado 7 de noviembre de 2011]. Disponible en: http://www.cvrx.com/pdf/meetings/Hasenfuss_Slides_Final.pdf
44. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet.* 2010; 375(9722):1255-66.

45. Dhaun N, Webb DJ. Dual Endothelin-Converting Enzyme/Neutral Endopeptidase Inhibition: A Novel Treatment for Renovascular Hypertension Beyond Blood Pressure Lowering? *Hipertensión*. 2011;57(4):667-9.
46. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland coronary prevention study group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-7.
47. Nickenig G. Should Angiotensin II Receptor Blockers and Statins Be Combined? *Circulation*. 2004;110(8):1013-20.
48. Kowala MC, Murugesan N, Tellew J, Carlson K, Monshizadegan H, Ryan C, et al. Novel Dual Action AT1 and ETA Receptor Antagonists Reduce Blood Pressure in Experimental Hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;309(1):275-84.

Recibido: 8 de diciembre de 2011.

Aprobado: 5 de enero de 2012.

Dr. *Jorge Luis León Álvarez*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, La Habana, Cuba. CP 10 300. jorge.leon@infomed.sld.cu