



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

Nuevas fronteras en la farmacoterapia de la hipertensión arterial

Yong Chimbo, Evelyn Lisette; Chanatasig Meza, Karol; Silva Corrales, Eduardo; Larcos Herrera, Darwin Paul; Galarza Valarezo, María de Lourdes; Paredes Guerrero, Paulo Andrés; Paredes Pintado, Julio

Nuevas fronteras en la farmacoterapia de la hipertensión arterial

Revista Latinoamericana de Hipertensión, vol. 14, no. 6, 2019

Sociedad Latinoamericana de Hipertensión, Venezuela

Available in: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170262862014>

Copyright © Sociedad Venezolana de Farmacología y de Farmacología Clínica y Terapéutica. Derechos reservados. Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NoDerivs 4.0 International.

Nuevas fronteras en la farmacoterapia de la hipertensión arterial

Evelyn Lissette Yong Chimbo
Centro de Salud El Piedrero., Ecuador
 evelynlissette1992@outlook.com

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170262862014>

 <http://orcid.org/0000-0003-1068-8139>

Karol Chanatasig Meza
Universidad de Cuenca., Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0003-0873-989X>

Eduardo Silva Corrales
Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0003-0873-989X>

Darwin Paul Larcos Herrera
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0003-3481-7863>

María de Lourdes Galarza Valarezo
Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Fonlay y de Barré", Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0001-7015-3123>

Paulo Andrés Paredes Guerrero
Universidad Técnica de Ambato., Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0003-2635-6577>

Julio Paredes Pintado
Universidad Central del Ecuador., Ecuador
 <http://orcid.org/0000-0003-0812-5898>

ABSTRACT:

Hypertension currently shows an overwhelming epidemiologic status, with an approximate world prevalence of 31.1%, and representing one of the main modifiable risk factors for cardiovascular disease. Furthermore, only one third of the hypertensive population appears to maintain adequate disease control, suggesting that there are important gaps in the reach, efficacy, and safety of the currently available pharmacotherapeutic arsenal. In this scenario, in recent years there has been seen the proposal of innovative pharmacologic alternatives which may aid this necessity in some degree. Each year, new pharmacologic targets are identified, originating a constant influx of new research in this field. These drugs include various types of anti-aldosterone agents, activators of the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas system, inhibitors of aminopeptidases, neprilysin and endothelin converting enzyme, among many others. Nevertheless, it should be noted that to date, evidence remains insufficient to include any of these options in the formal treatment schemes for hypertension; and clinical experimentation remains key, especially concerning safety, tolerability, and long-term adverse effects. This review summarizes and comments on current preclinical and clinical information on novel, recently-proposed classes of antihypertensive drugs.

AUTHOR NOTES

evelynlissette1992@outlook.com

KEYWORDS: hypertension, cardiovascular disease, clinical pharmacology, antihypertensive drugs..

RESUMEN:

La hipertensión arterial (HTA) exhibe actualmente un estatus epidemiológico avasallante, con una prevalencia mundial aproximada de 31,1%, y representando uno de los principales factores de riesgo modificables para enfermedad cardiovascular. Se ha observado que sólo un tercio de la población hipertensa mantiene un control adecuado de su enfermedad, lo cual sugiere que existen brechas importantes en el alcance, eficacia y seguridad del arsenal farmacoterapéutico actualmente disponible. En este escenario, en años recientes han surgido distintas propuestas farmacológicas innovadoras que podrían subsanar estas fallas en algún grado. Cada año se identifican nuevos blancos farmacológicos, que dan origen a un influjo constante de nuevas investigaciones en este campo. Estos fármacos incluyen distintos tipos de agentes anti-aldosterona, activadores del sistema de la enzima convertidora de angiotensina 2-angiotensina(1-7)-Mas, inhibidores de aminopeptidasas, neprilisina y la enzima convertidora de endotelina, entre muchos otros. No obstante, debe resaltarse que hasta la fecha es aún insuficiente la evidencia para incluir cualquiera de estas opciones en los esquemas formales de tratamiento de la HTA; y la experimentación clínica es aún clave, especialmente en lo que respecta a la seguridad, tolerabilidad y efectos adversos a largo plazo. Esta revisión resume y comenta la información preclínica y clínica relacionada con clases noveles de drogas antihipertensivas propuestas recientemente.

PALABRAS CLAVE: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, farmacología clínica, antihipertensivos..

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) exhibe actualmente un estatus epidemiológico avasallante: las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud sugieren que existen más de 1,13 billones de casos a nivel mundial, donde 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 4 hombres sufre esta enfermedad¹. Un aproximado de 31,1% de la población adulta global tiene HTA, entre los cuales una proporción importante no está consciente de su condición². La HTA es un factor de riesgo por excelencia para las enfermedades cardiovasculares (ECV), que hoy en día continúan siendo la primera causa de morbilidad y mortalidad general³.

Tanto la HTA como las ECV comportan un deterioro severo en la calidad de vida de los pacientes, además de asociarse a costos económicos exorbitantes⁴. Si bien gran parte de esta carga financiera corresponde a pérdidas indirectas por incapacidad laboral, una proporción notoria depende de los gastos médicos relacionados con el tratamiento de la HTA y sus consecuencias⁵. Además, se ha observado que sólo un tercio de la población hipertensa mantiene un control adecuado de su enfermedad, lo cual se asocia a peor evolución clínica y mayor discapacidad⁶.

Estos hallazgos sugieren que existen brechas importantes en el tratamiento de la HTA, no sólo en su cobertura y adherencia, sino posiblemente también en el alcance, eficacia y seguridad del arsenal farmacoterapéutico actualmente disponible⁷. En este escenario, en años recientes han surgido distintas propuestas farmacológicas innovadoras que podrían subsanar estas fallas en algún grado. Esta revisión resume y comenta la información preclínica y clínica relacionada con clases noveles de drogas antihipertensivas propuestas recientemente.

Énfasis en los mineralocorticoides: agentes anti-aldosterona

La aldosterona es la principal hormona mineralocorticoide, una de las principales reguladoras de la homeostasis hidroelectrolítica que, en niveles elevados, puede participar en la patogénesis de la HTA, la hipertrofia miocárdica (HM) y la insuficiencia cardíaca (IC)⁸. En los conductos colectores del riñón, la aldosterona ejerce sus efectos fundamentalmente a través del receptor de mineralocorticoides (RM), el cual al activarse media la expresión de canales de sodio. Esto resulta en mayor reabsorción de agua y sodio y excreción de potasio, con expansión de la volemia⁹. La aldosterona también parece poder inducir estrés

oxidativo y disfunción endotelial directamente en las paredes vasculares, contribuyendo a la progresión de la aterosclerosis y la ECV¹⁰.

El RM es un blanco farmacológico bien reconocido: la espironolactona es un antagonista de los RM ampliamente utilizado en el manejo de la HTA y la IC. No obstante, su contribución en este sentido tiende a ser modesta, y su uso se ve limitado debido a la pérdida de la selectividad por los RM que ocurre a dosis superiores, lo cual se traduce en efectos adversos progestagénicos y antiandrogénicos en ambos sexos¹¹. La eplerenona, un antagonista selectivo de los RM, evade estos problemas, pero muestra menor potencia y vida media, lo cual se asocia con menor eficacia y esquemas terapéuticos más complejos¹². En este escenario se diseña la finerenona, un antagonista no esteroideo de los RM, que además muestra mayor afinidad por los receptores ubicados el miocardio. En modelos preclínicos, la finerenona se ha asociado con mayor protección cardiorrenal que los antagonistas de RM esteroideos¹³. Asimismo, la finerenona se encuentra actualmente en estudios clínicos de fase 2 en pacientes con IC, donde se ha asociado con mayor disminución del estrés hemodinámico que la espironolactona, con menos efectos adversos sobre el balance electrolítico¹⁴.

Otra desventaja de los antagonistas de RM es que pueden causar un incremento compensatorio en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo cual puede limitar su eficacia; y que no bloquean los efectos no genómicos de la aldosterona, como la promoción de la HM, el incremento del tono simpático central y la hiperglicemia¹⁵. Por lo tanto, se ha desarrollado una segunda clase de agentes anti-aldosterona, los inhibidores selectivos de la síntesis de aldosterona, entre los cuales se ha destacado la molécula LCI699¹⁶. No obstante, se observó que la falta de selectividad de este agente en la maquinaria esteroideogénica resultaba en aumento reflejo de esteroides adrenales, aminorando el efecto sobre la presión arterial (PA). Por lo tanto, actualmente el desarrollo de nuevos inhibidores de la síntesis de aldosterona es un objeto de investigación importante¹⁷.

Activadores del eje enzima convertidora de angiotensina 2-Angiotensina (1-7)-MAS: expandiendo las bases

El SRAA clásico posee varios mecanismos contrarreguladores que tienden a disminuir la PA. Uno de éstos inicia cuando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) convierte la angiotensina (Ang) I en Ang(1-9), y la Ang II en Ang(1-7). Este heptapéptido puede activar al receptor Mas, lo cual resulta en vasodilatación, reducción del estrés oxidativo y efectos anti-HM; constituyendo el sistema ECA2-Ang(1-7)-Mas (SEAM)¹⁸. En estudios con animales, se ha constatado que el SEAM se opone a los efectos del SRAA en la PA, y puede prevenir o disminuir el efecto deletéreo de la HTA en los órganos diana¹⁹.

Se han descrito varias moléculas que modifican la actividad del SEAM. Los agentes activadores de la ECA2, denominados XNT y DIZE, se han vinculado con reducción de la PA y reversión de la fibrosis perivascular miocárdica en modelos murinos²⁰. Por otro lado, el uso de ECA2 humana recombinante se ha asociado con disminución de la PA y la inflamación en modelos animales. No obstante, en estudios de fase 1 en humanos, ésta se ha asociado con disminución de los niveles circulantes de Ang II, sin impacto sobre la PA²¹. Algunas formas de Ang(1-7) resistentes a la actividad enzimática han mostrado ser cardioprotectoras en modelos animales de infarto del miocardio, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2²². De manera similar, la alamandina, una molécula de Ang(1-7) donde el aspartato final ha sido sustituido por alanina, ha mostrado efectos cardiovasculares beneficiosos comparables con mejor biodisponibilidad oral, lo cual la perfila como un agente promisorio²³. Finalmente, se han estudiado varios agonistas directos del receptor Mas, como AVE0991 y CGEN-856S, que han mostrado disminución de la PA y efectos nefroprotectores en modelos animales²⁴.

Inhibidores de peptidasas: actuando desde lo micro hasta lo macro

Se ha observado que la inhibición de peptidasas específicas en pasos selectos del metabolismo de distintos reguladores endocrinos y paracrinicos de la PA podría tener efectos sistémicos. Estos fármacos incluyen los inhibidores de la aminopeptidasa A (APA), la aminopeptidasa N (APN), la neprilisina y la enzima convertidora de endotelina (ECE). De manera integrada, la APA y la APN median la degradación de la Ang II hacia Ang III y Ang IV. La Ang III es la principal actriz del SRAA a nivel del sistema nervioso central (SNC), donde aumenta el tono simpático, inhibe el barorreflejo y promueve la secreción de arginina vasopresina²⁵. RB150, también denominado QGC001, es un inhibidor oral de la APA selectivo para el SNC que se ha asociado con disminución de la secreción de arginina vasopresina, con mayor diuresis, reducción del tono simpático y de la PA; y sin efectos sobre los marcadores del SRAA en la circulación sistémica²⁶.

La neprilisina se ha identificado como blanco terapéutico en la HTA y ECV puesto que cataliza la degradación del péptido natriurético atrial, el péptido natriurético cerebral y la urodilatina. Por lo tanto, su inhibición resulta en vasodilatación, inhibición del SRAA, atenuación del tono simpático y efectos antiproliferativos en el corazón y vasos²⁷. No obstante, la inhibición aislada de la neprilisina no resulta en reducción de la PA, posiblemente debido a que esta enzima también degrada péptidos vasoconstrictores²⁸. En este escenario, se ha intentado combinar la inhibición de la neprilisina con otros mecanismos sinérgicos. La molécula LCZ696 está compuesta por la unión de valsartán—un antagonista bien conocido de los receptores de Ang II—con sacubitril, un inhibidor de neprilisina, se ha asociado con mayor disminución de la PA en comparación con el valsartán solo²⁹, y se encuentra actualmente bajo investigación clínica intensa.

Por otro lado, la ECE también se ha estudiado como blanco farmacológico, en tanto cataliza la conversión de la endotelina a sus formas con bioactividad vasoconstrictora³⁰. El daglutril es un profármaco de administración oral que se metaboliza a KC-12615, un inhibidor dual de neprilisina y ECE que se ha asociado con reducción de la PA y efectos nefroprotectores en modelos animales³¹. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética, el daglutril se ha asociado con disminución de la PA, aunque sin impacto sobre la albuminuria³².

Otros mecanismos de acción: una mirada al futuro

Se han preparado muchas otras alternativas farmacológicas con mecanismos de acción misceláneos en el campo del control de la PA. Entre éstos se incluyen los agonistas de los receptores de péptidos natriuréticos (RPN). PL-3994 es un agonista de RPN A de administración subcutánea que ha mostrado mayor diuresis y disminución de la PA en comparación con el placebo, además de un efecto sinérgico con los inhibidores de la ECA³³. Por otro lado, C-ANP₄₋₂₃, que es un agonista selectivo por RPN C, parece poder disminuir el estrés oxidativo, adicionalmente a su efecto sobre la PA³⁴.

La epóxido hidrolasa soluble (EHS) es otro blanco farmacológico que ha despertado gran interés científico. Esta enzima cataliza la conversión de múltiples epóxidos lipídicos a sus versiones dihidroxi correspondientes, y sus sustratos incluyen a los miembros de la familia del ácido araquidónico³⁵. Se propone que los efectos de los inhibidores de la EHS se deban a las mayores concentraciones de ácidos epoxieicosatrienoicos, como la reducción en la PA, la disminución de la HM, la prevención de la aterosclerosis y la atenuación de la lesión por isquemia-reperfusión en corazón y cerebro; todos los cuales se han comprobados en modelos animales³⁶. En humanos, la molécula AR9281, un inhibidor selectivo de la EHS no parece ofrecer eficacia satisfactoria en la reducción de la PA, pero podría ser más útil en el manejo de la inflamación, el dolor, y la ECV³⁷.

Los agonistas del péptido intestinal vasoactivo (VIP) han mostrado ejercer efectos vasodilatadores, junto con propiedades inotrópicas y cronotrópicas positivas a nivel de corazón³⁸. La molécula PB1046, también denominada vasomera, es un análogo de VIP fusionado con un polipéptido similar a la elastina, lo cual le confiere una mayor vida media y facilita su uso en la práctica. En estudios de fase 1, la vasomera ha mostrado ser eficaz y segura en el control ambulatorio de la HTA, y actualmente se estudia su uso en crisis hipertensivas³⁹. Otras moléculas de interés incluyen al tenapanor, un inhibidor del transportador de Na⁺/H⁺ 3 localizado en la región apical de los enterocitos. Tras la administración oral, el tenapanor no entra en la circulación sistémica y causa una reducción importante de la absorción de sodio, la volemia y la PA⁴⁰. Finalmente, se ha propuesto el uso de inhibidores de la dopamina β-hidroxilasa que no cruzan la barrera hematoencefálica. Esto bloquea la síntesis de norepinefrina a nivel periférico, con el efecto simpaticolítico consecuente implicando una reducción de la PA⁴¹.

CONCLUSIONES

En el futuro se asoma gran riqueza en cuanto a oportunidades de intervención en el tratamiento de la HTA. Asimismo, debe recordarse que las intervenciones terapéuticas para la HTA no se limitan a las herramientas farmacológicas. Se han diseñado varias “vacunas” contra la HTA, que se dirigen a la destrucción de distintas moléculas, como la renina, los receptores de Ang II, la endotelina y varias otras; aunque ninguna dispone de evidencia clínica suficiente por ahora⁴². Además, otros tratamientos varios, como la denervación renal, la ablación del cuerpo carotídeo, las fístulas arteriovenosas, la descompresión neurovascular, la revascularización renal y la terapia de activación del barorreflejo también podrían ser opciones útiles para algunas poblaciones selectas⁴³.

Cada año se identifican nuevos blancos farmacológicos que dan origen a un influjo constante de investigación innovadora en este campo. No obstante, debe resaltarse que hasta la fecha es aún insuficiente la evidencia para incluir cualquiera de estas opciones en los esquemas formales de tratamiento de la HTA; y la experimentación clínica es aún clave, especialmente en lo que respecta a la seguridad, tolerabilidad y efectos adversos a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Hypertension [Internet]. 2019 [citado 2 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies from 90 Countries. *Circulation*. 9 de agosto de 2016;134(6):441-50.
3. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacol Res*. marzo de 2018;129:95-9.
4. Wang G, Grosse SD, Schooley MW. Conducting Research on the Economics of Hypertension to Improve Cardiovascular Health. *Am J Prev Med*. diciembre de 2017;53(6):S115-7.
5. Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, Legido-Quigley H, Lamptey P, Perel P. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. diciembre de 2018;18(1):975.
6. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA. Hypertension: trends in prevalence, incidence, and control. *Annu Rev Public Health*. 2006;27:465-90.
7. Rich MW. Hypertension in Older Adults: Progress and Limitations. *Am J Med*. octubre de 2012;125(10):949-50.
8. Kritis AA, Gouta CP, Liaretidou EI, Kallaras KI. Latest aspects of aldosterone actions on the heart muscle. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. febrero de 2016;67(1):21-30.

9. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone and the kidney: a rapidly moving frontier (an update). *Nephrol Dial Transplant.* noviembre de 2014;29(11):2012-9.
10. Moss ME, Jaffe IZ. Mineralocorticoid Receptors in the Pathophysiology of Vascular Inflammation and Atherosclerosis. *Front Endocrinol.* 28 de septiembre de 2015;6:153.
11. Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens.* enero de 2013;31(1):3-15.
12. Struthers AD, Unger T. Physiology of aldosterone and pharmacology of aldosterone blockers. *Eur Heart J Suppl.* 1 de julio de 2011;13(Suppl B):B27-30.
13. Kolkhof P, Delbeck M, Kretschmer A, Steinke W, Hartmann E, Bärfacker L, et al. Finerenone, a Novel Selective Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist Protects From Rat Cardiorenal Injury: *J Cardiovasc Pharmacol.* julio de 2014;64(1):69-78.
14. Pitt B, Filippatos G, Gheorghiade M, Kober L, Krum H, Ponikowski P, et al. Rationale and design of ARTS: a randomized, double-blind study of BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail.* junio de 2012;14(6):668-75.
15. Azizi M, Amar L, Menard J. Aldosterone synthase inhibition in humans. *Nephrol Dial Transplant.* enero de 2013;28(1):36-43.
16. Wong D, Tsai PNW, Ip KY, Irwin MG. New antihypertensive medications and clinical implications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* junio de 2018;32(2):223-35.
17. Hu Q, Yin L, Hartmann RW. Aldosterone Synthase Inhibitors as Promising Treatments for Mineralocorticoid Dependent Cardiovascular and Renal Diseases: Miniperspective. *J Med Chem.* 26 de junio de 2014;57(12):5011-22.
18. Santos RAS, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol.* febrero de 2013;216(2):R1-17.
19. Nunes-Silva A, Rocha GC, Magalhaes DM, Vaz LN, Salviano de Faria MH, Simoes e Silva AC. Physical Exercise and ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas Receptor Axis of the Renin Angiotensin System. *Protein Pept Lett.* 17 de noviembre de 2017;24(9):809-16.
20. Haber PK, Ye M, Wysocki J, Maier C, Haque SK, Batlle D. Angiotensin-Converting Enzyme 2-Independent Action of Presumed Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activators: Studies In Vivo, Ex Vivo, and In Vitro. *Hypertension.* abril de 2014;63(4):774-82.
21. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, Bruggisser M, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Healthy Human Subjects. *Clin Pharmacokinet.* septiembre de 2013;52(9):783-92.
22. Santos SHS, Andrade JMO. Angiotensin 1-7: A peptide for preventing and treating metabolic syndrome. *Peptides.* septiembre de 2014;59:34-41.
23. Villela DC, Passos-Silva DG, Santos RAS. Alamandine: a new member of the angiotensin family. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* marzo de 2014;23(2):130-4.
24. da Costa Gonçalves AC, Fraga-Silva RA, Leite R, Santos RAS. AVE 0991, a non-peptide Mas-receptor agonist, facilitates penile erection: AVE 0991 facilitates penile erection. *Exp Physiol.* marzo de 2013;98(3):850-5.
25. Marc Y, Gao J, Balavoine F, Michaud A, Roques BP, Llorens-Cortes C. Central Antihypertensive Effects of Orally Active Aminopeptidase A Inhibitors in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension.* agosto de 2012;60(2):411-8.
26. Balavoine F, Azizi M, Bergerot D, De Mota N, Patouret R, Roques BP, et al. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalating Phase I Study of QGC001, a Centrally Acting Aminopeptidase A Inhibitor Prodrug. *Clin Pharmacokinet.* abril de 2014;53(4):385-95.
27. Esser N, Zraika S. Neprilysin inhibition: a new therapeutic option for type 2 diabetes? *Diabetologia.* julio de 2019;62(7):1113-22.

28. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC, et al. Renin–Angiotensin Blockade Combined With Natriuretic Peptide System Augmentation: Novel Therapeutic Concepts to Combat Heart Failure. *Circ Heart Fail*. mayo de 2013;6(3):594-605.
29. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. noviembre de 2016;7(6):278-90.
30. Whyteside AR, Turner AJ, Lambert DW. Endothelin-Converting Enzyme-1 (ECE-1) Is Post-Transcriptionally Regulated by Alternative Polyadenylation. Nie D, editor. *PLoS ONE*. 31 de enero de 2014;9(1):e83260.
31. Laurent S. Dapglutril for treatment of renal damage in hypertensive patients with type 2 diabetes: disappointment or hope? *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2013;1(1):2-3.
32. Parvanova A, van der Meer IM, Iliev I, Perna A, Gaspari F, Trevisan R, et al. Effect on blood pressure of combined inhibition of endothelin-converting enzyme and neutral endopeptidase with dapglutril in patients with type 2 diabetes who have albuminuria: a randomised, crossover, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. septiembre de 2013;1(1):19-27.
33. Edelson JD, Makhlina M, Silvester KR, Vengurlekar SS, Chen X, Zhang J, et al. In vitro and in vivo pharmacological profile of PL-3994, a novel cyclic peptide (Hept-cyclo(Cys-His-Phe-d-Ala-Gly-Arg-d-Nle-Asp-Arg-Ile-Ser-Cys)-Tyr-[Arg mimetic]-NH₂) natriuretic peptide receptor-A agonist that is resistant to neutral endopeptidase and acts as a bronchodilator. *Pulm Pharmacol Ther*. abril de 2013;26(2):229-38.
34. Li Y, Sarkar O, Brochu M, Anand-Srivastava MB. Natriuretic Peptide Receptor-C Attenuates Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats: Role of Nitroxidative Stress and Gi Proteins. *Hypertension*. abril de 2014;63(4):846-55.
35. Tripathi N, Paliwal S, Sharma S, Verma K, Gururani R, Tiwari A, et al. Discovery of Novel Soluble Epoxide Hydrolase Inhibitors as Potent Vasodilators. *Sci Rep*. diciembre de 2018;8(1):14604.
36. Zhou C, Huang J, Li Q, Nie J, Xu X, Wang DW. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition Protected against Angiotensin II-induced Adventitial Remodeling. *Sci Rep*. diciembre de 2017;7(1):6926.
37. Wagner KM, McReynolds CB, Schmidt WK, Hammock BD. Soluble epoxide hydrolase as a therapeutic target for pain, inflammatory and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. diciembre de 2017;180:62-76.
38. Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. junio de 2013;304(11):G949-57.
39. Langer I. Mechanisms involved in VPAC receptors activation and regulation: lessons from pharmacological and mutagenesis studies. *Front Endocrinol*. 2012;3:129.
40. Rosenbaum DP, Yan A, Jacobs JW. Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of the NHE3 Inhibitor Tenapanor: Two Trials in Healthy Volunteers. *Clin Drug Investig*. abril de 2018;38(4):341-51.
41. 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*. marzo de 2016;10(3):207-16.
42. Nakagami H, Morishita R. Therapeutic Vaccines for Hypertension: a New Option for Clinical Practice. *Curr Hypertens Rep*. marzo de 2018;20(3):22.
43. Oparil S, Schmieder RE. New Approaches in the Treatment of Hypertension. *Circ Res*. 13 de marzo de 2015;116(6):1074-95.