

El Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Arqueología conceptual de uno de los grandes paradigmas biomédicos de todos los tiempos

Gustavo Villasmil Prieto*

Recibido: 8 de Septiembre de 2022

Aceptado: 30 Septiembre de 2022

Resumen: *transcurridos más de siglo y medio desde las primeras observaciones en autopsias, la idea de una “sustancia presora” secretada por el riñón de pacientes hipertensos condujo a desvelar progresivamente los mecanismos íntimos tanto de su producción como de su estructura bioquímica, integrándola en el sólido concepto del Sistema Renina-Angiotensina- Aldosterona. A partir de la segunda mitad del siglo pasado, dicho concepto ha servido de fundamento a todo un conjunto de intervenciones farmacológicas específicamente dirigidas al manejo de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca con baja fracción de eyección, con notable impacto en términos de abatimiento de mortalidad en ambos casos. Esta es una revisión narrativa de base historiográfica centrada en los hitos fundamentales del desarrollo de dicho concepto.*

Palabras clave: *Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; hipertensión arterial; insuficiencia cardíaca; historia.*

Abstract: *more than a century and a half after the first observations in autopsies, the idea of a "pressor substance" secreted by the kidneys of hypertensive patients led to the gradual unveiling of the intimate mechanisms of both its production and its biochemical structure, integrating them*

into the solid concept of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. At the beginning of the second half of the last century, this concept has served as the basis for a whole set of pharmacological interventions specifically aimed at managing arterial hypertension and heart failure with low ejection fraction, with notable impact in terms of lowering mortality in both cases. This is a narrative review focused on the fundamental milestones in the development of that concept.

Keywords: *Renin-Angiotensin-Aldosterone System; hypertension; heart failure; history.*

Introducción

La historia de un concepto, señala Michael Foucault, no se limita a describir su desarrollo y afinamiento, sino que indaga en el origen mismo de su propia constitución.¹ Abunda la literatura sobre el Sistema Angiotensina – Aldosterona (SRAA) y sus más finos detalles en atención a las potentes derivaciones terapéuticas que ha generado, pero se echa en falta una apreciación “arqueológica” en el sentido de dicho pensador francés.

El SRAA, como ruta metabólica, es lineal y simple: el decapeptido angiotensina I, por acción de la renina, se escinde de la proteína precursora angiotensinógeno y a su vez es hidrolizado por la ECA dando origen al vasoconstrictor octapeptido angiotensina II. A tal simplicidad debemos unir su potencia tanto para explicar fenómenos de la fisiología normal como de la patológica, así como su indiscutible utilidad para dar fundamento a intervenciones terapéuticas que demostraron ser probadamente eficaces. Es así como, siguiendo a Kühn,

* ORCID ID: 0000-0003-3376-2186..Médico internista. Servicio de Medicina II, Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica B, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV. Hospital Universitario de Caracas . Venezuela

* Correo: villasmilucv@yahoo.ve

podemos calificar al SRA como uno de los grandes paradigmas médicos del siglo.²

El sitio que en el manejo de condiciones cardiovasculares como la hipertensión arterial (HTA) y la insuficiencia cardíaca (IC) ocupan las terapéuticas basadas en la intervención del SRA no siempre fue el de hoy. Solo hasta los años ochenta del siglo pasado, drogas como los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y, una década después, los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA I), alcanzaron el lugar preferente de hoy. Hasta ese entonces, drogas distintas, obedientes a otros principios terapéuticos, como lo destaca Kaplan, ocuparon dicho sitio.³

El presente ensayo se enfoca en el estudio crítico de los grandes hitos históricos que marcaron el desarrollo conceptual del paradigma del SRAA así como de las intervenciones farmacológicas más o menos específicas diseñadas a partir de él y que en su día alcanzaron un sitio preferente en la estrategia de manejo de tanto de la HTA como de la IC.

El SRAA: arqueología conceptual de un gran paradigma biomédico

La posible relación entre un desconocido “humor” producido por el riñón y los hallazgos documentados en autopsias de cadáveres de pacientes en cuyas historias clínicas constase su propensión a altas presiones de pulso, estaba ya presente en la mente de los investigadores clínicos de la primera mitad del siglo XIX. Richard Bright, en Londres, publicó en 1836 sus observaciones sobre la coexistencia de hipertrofia del miocardio en pacientes que morían “con riñones empequeñecidos” y “secreción de orinas albuminosas”.⁴ A partir de tales observaciones, Robert Tigerstedt y su asistente Pet Bergman, en Estocolmo, enuncian la hipótesis según la cual “una sustancia hipertensora es formada en el riñón y vertida en la sangre”.

Los trabajos de Brown-Séquard de 1889, el París, introdujeron las para entonces novísimas técnicas de elaboración de extractos de tejidos animales para su aplicación directa con fines terapéuticos.⁵

Fig. 1. Charles-Edouard Brown-Séquard (1817-1894)

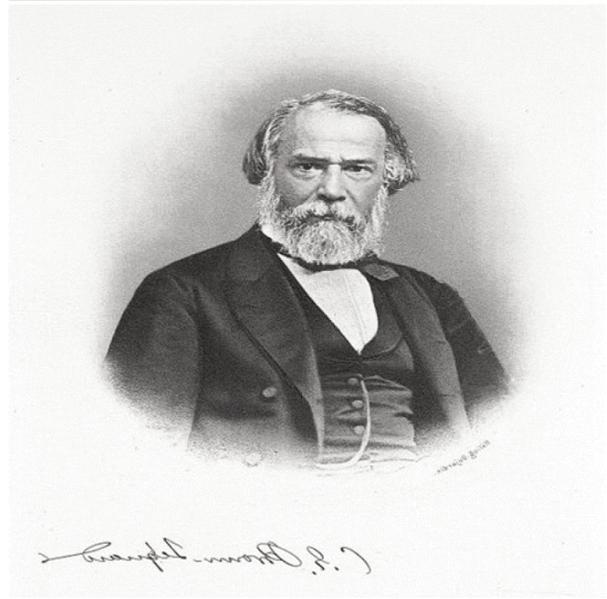


Fig. 2. Robert Adolph Armand Tigerstedt (1853-1923)



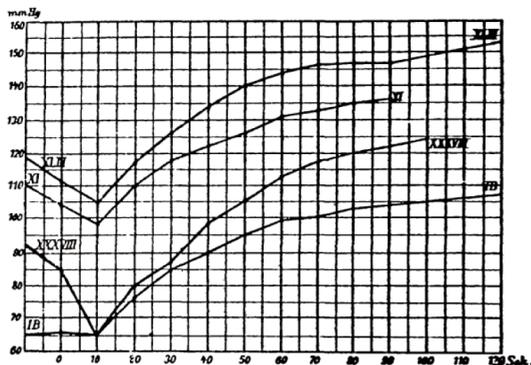
Haciendo gala de una depurada aplicación del método científico, en 1898 Tigerstedt se sirvió de dicha técnica para elaborar un extracto de riñón de conejo que, al ser inyectado en cuatro ejemplares, logró evocar una respuesta hipertensora en ellos documentada por mediciones con el kimógrafo de Karl Ludwig.

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. ARQUEOLOGÍA CONCEPTUAL DE UNO DE LOS GRANDES PARADIGMAS BIOMÉDICOS DE TODOS LOS TIEMPOS

Tigerstedt y Bergman habían así demostrado las propiedades hipertensoras de aquel extracto de riñón de conejo en el que intuían había una sustancia específica responsable de aquel efecto. Dicha sustancia, añadieron, podía estarse produciendo en cantidades anómalas en “en ciertas circunstancias”.

Poco más pudieron avanzar en sus investigaciones al respecto. A continuación, se muestra la gráfica correspondiente a los experimentos de Tigerstedt, en los que se pone de manifiesto el “efecto presórico” de la inyección de extractos de riñón de conejo que, hipotéticamente, contendría una sustancia “sui generis” responsable de dicho fenómeno:⁶

Fig 3 Obsérvese el incremento de la presión arterial en los cuatro casos transcurridos los primeros 10 segundos de la inyección del extracto de riñón de conejo. Tomado de LS Marks y MH Maxwell, 1979.



Pronto, con el nuevo siglo, sobrevendría la guerra. Tigerstedt había podido volver a su patria finesa, apenas independizada de Rusia en 1917, para ocupar la cátedra universitaria en Helsinki. El gran científico se ocupó de legarnos su inmensa contribución a la historia por venir en cuanto al conocimiento de la fisiopatología cardiovascular en un vocablo que a más de un siglo de distancia nos sigue siendo perfectamente familiar en la práctica cotidiana: “nos gustaría llamar a dicha sustancia, en obsequio a la brevedad, renina”.

Los tempranos años treinta renovaron el interés científico por los aspectos inherentes a la relación entre el riñón y presión arterial. Los trabajos clásicos

de Tigerstedt, habían sido confirmados por distintos grupos independientes entre sí, pero sin que se hubiese desentrañado el mecanismo íntimo de acción de aquella “sustancia presora” propuesta por el investigador finés.

Los trabajos clásicos de Harry Goldblatt y su modelo canino de hipertensión renovascular, de 1933, se encargaron de renovarlo.⁷ La aplicación de una pinza en ambas arterias renales en perros sin evidencia de enfermedad renal preexistente se asoció al incremento consistente y progresivo de la presión arterial en los siguientes treinta días de observación:

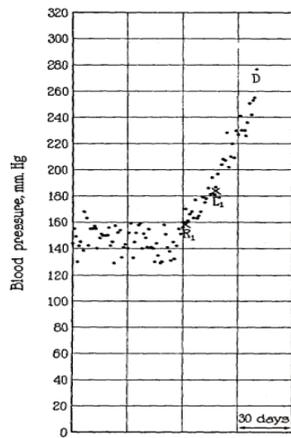
Fig 4: Harry Goldblatt (1891-1977)



Goldblatt intuye también la formación de “cierta sustancia” que, producida por la compresión de las arterias renales, ejerce un efecto presor a la manera de una hormona, pero en su ensayo original de 1934 no hace mención alguna a Tigerstedt y Bergman ni a los trabajos que estos publicaran a fines del siglo XIX.

Pero en su apelación a la idea de “cierta sustancia” a la que hace referencia en la publicación original de sus trabajos en el Journal of Experimental Medicine en 1934 deja clara su

Fig.5. Efecto presor observado tras el pinzamiento de ambas arterias renales en perros. Tomado del ensayo original de Goldblatt y cols., 1934.

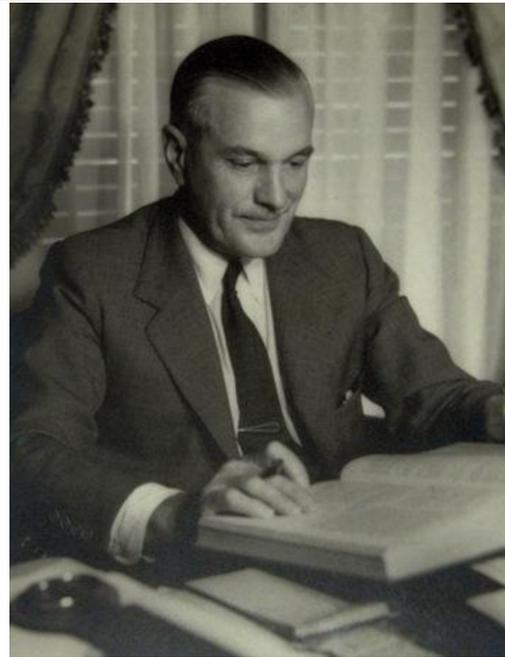


referencia a la renina, propuesta por aquellos dos investigadores fineses 36 años antes. La ya clásica idea de una “sustancia presora” de origen renal volvía así nuevamente a la palestra, pero no será sino hasta 1939 cuando dos titanes de la ciencia, trabajando independientemente, el argentino Eduardo Braun-Menéndez, desde una modesta posición universitaria en Buenos Aires y el estadounidense Irvine H. Page, trabajando en los laboratorios de la corporación farmacéutica Eli Lilly, en Indianapolis, establecerían el papel de la renina, la “sustancia presora” postulada muchos años antes por Tigerstedt y Bergman, como una enzima que actúa sobre un sustrato hasta entonces desconocido dando lugar así a la formación de un compuesto de alto poder vasoconstrictor al que Braun-Menéndez llamó hipertensina y Page, angiotonina.⁸

Ambas denominaciones se integrarían en lo que hoy conocemos como angiotensina, denominándose angiotensinógeno al sustrato que le dió origen.

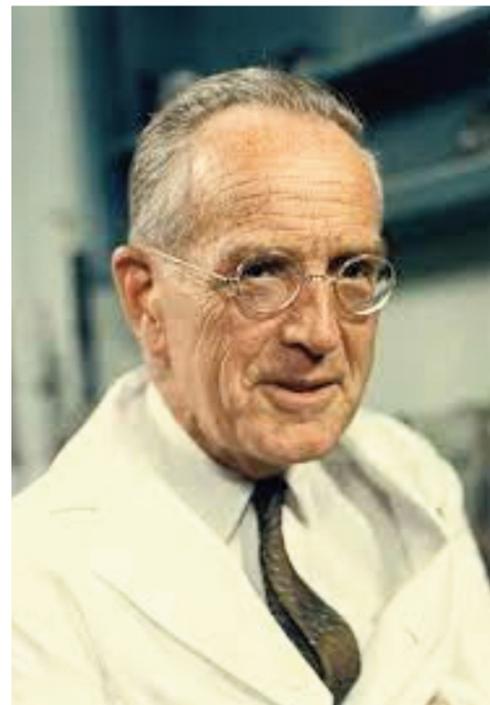
La linealidad no suele ser la norma en materia de avances científicos. En dicho proceso abundan las “idas y venidas” que lejos de distraerlo, lo enriquecen aportando ex ante o ex post facto datos que de muy distintas maneras convergen para consolidar –o desplazar– incluso las más robustas tesis. Bernardo Houssay, acompañado de

Fig. 6. Eduardo Braun-Menéndez(1903-1959)



Alberto Carlos Taquini y Juan Carlos Fasciolo, demuestra la acción hipertensora de la sangre venosa proveniente de riñones isquémicos, con lo que se demostraba que la secreción hipertensora

Fig. 7. Irvine H. Page(1901- 91)



EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. ARQUEOLOGÍA CONCEPTUAL DE UNO DE LOS GRANDES PARADIGMAS BIOMÉDICOS DE TODOS LOS TIEMPOS

sospechada por ellos era efectivamente producida por el riñón.¹⁰ El destino de estos grandes investigadores argentinos a los que el conocimiento de los mecanismos íntimos del SRAA tanto debe, será igualmente muy distinto: Bernardo Houssay recibiría el Premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1947 por sus aportes al conocimiento de los mecanismos de control hipofisario de las secreciones hormonales, compartiéndolo con Carl y Gerty Cory, a estos últimos por sus trabajos en lo concerniente a la transformación hepática del lactato en glucosa descrito en el llamado Ciclo de Cori. Juan Carlos Fasciolo dedicará su vida a la enseñanza de la fisiología en universidades de provincia en Argentina (Tucumán y Cuyo), mientras que Alberto Carlos Taquini adherirá a las políticas de la junta encabezada por el general Roberto Levingston, que acogió su plan de descentralización universitaria bajo el régimen militar de 1970 a 1971 conocido como el “Plan Taquini”.¹¹

El paradigma en acción: las grandes intervenciones farmacológicas sobre el SRAA a lo largo de la historia.

Desde los tempranos años 80, las intervenciones en el SRAA reclamaron para sí un sitio preferente en el manejo de la HTA y, poco después, de la IC. Dichas intervenciones han contado con el respaldo de una sucesión de nuevas moléculas que, dando paso unas a otras, han logrado maximizar el beneficio de tales intervenciones al punto de “agotar” las posibilidades de tan robusto paradigma. De allí, entonces que se postule una suerte de “inercia terapéutica” entre quienes, atados a la potencia del concepto asociado al SRAA, no den aún el paso definitivo a nuevas drogas.¹² Tal parece ser el caso los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2i) a los que se hará una breve referencia más adelante.¹³

A continuación, pasaremos revista a las intervenciones en el SRA que, deliberadamente o no, han sido propuestas en el manejo de la HTA y la IC. En cada caso se procurará en lo posible contrastarlas con sus respectivos impactos epidemiológicos.

Los betabloqueadores (BB)

Los trabajos de Sir James Whyte Black – premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1988- a partir de una molécula de diseño, el pronetalol, condujeron a la síntesis del propranolol a fines de los años 50 del siglo pasado, el más antiguo de los BB aún en uso.¹⁴ Hasta fines de los ochenta fue la molécula tipo más prescrita en el tratamiento de la HTA, por lo que sorprende que este grupo farmacológico haya terminado siendo excluido como droga de primera línea en guías terapéuticas tan importantes como la de la JNC-8 de Estados Unidos y del NICE del Reino Unido.¹⁵

Los BB no fueron diseñados con el fin específico de inhibir la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular; sin embargo, el tono simpático es una variable de gran importancia en la activación de SRA por la vía del estímulo a la secreción de renina. Este hecho ha sido el fundamento fisiopatológico de las intervenciones basadas en la denervación simpática de las arterias renales mediante técnicas ablación por radiofrecuencia, cuyos resultados a la postre lucieron modestos comparados con las expectativas generadas por un procedimiento de alta tecnología que trae aparejado costos y riesgos.¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

La secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular responde a otras variables, siendo la volemia la más importante. Así, al registrar la disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente, el aparato yuxtaglomerular responde incrementado la secreción de renina.

Dado que:

$GC = PAM / RPT$: GC= gasto cardíaco, PAM=presión arterial media, RPT=resistencia periférica total, la respuesta hipotensora al bloqueo adrenérgico no es la misma en hipertensos menores de 60 años, en los que priva el incremento de la PAM condicionado por la intensificación del tono simpático y el incremento del gasto cardíaco (GC), que entre gerontes, en los que, por el contrario, predomina el bajo GC con incremento de la RPT.¹⁹

La controversia alrededor de la eficacia de los

BB en HTA ya se había puesto en evidencia desde los ensayos MAPHY y HAPPHY de la década de los 80 del siglo pasado.²⁰⁻²¹ La Joint National Commission (JNC) estadounidense y el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) británico, en tanto que agencias auxiliares en el diseño de políticas pública en sus respectivos países, no podían, a los fines de la definición de intervenciones específicas a escala poblacional, entrar en consideraciones basadas en la apreciación clínica de un mayor o menor tono simpático de un grupo de pacientes respecto a otro estando disponibles alternativas de bajo costo y de eficacia demostrada como los diuréticos Tiazídicos.^{22, 23}

Bloqueando la renina: la breve historia del aliskiren

Aliskiren fue la primera droga diseñada con la finalidad de bloquear la acción catalizadora de la renina sobre el angiotensinógeno, regulando así al SRAA desde el primer paso de la ruta metabólica que conlleva a la síntesis de la angiotensina. Pese a lo preciso de su locus de acción farmacológica y su reconocida eficacia terapéutica, puesta de manifiesto en diversos ensayos clínicos controlados en los que ha demostrado su no inferioridad respecto a otras drogas que actúan en distintos niveles del SRAA (inhibidores de la ECA y BRAII), su comparabilidad con los diuréticos tiazídicos y su superioridad sobre los β -bloqueantes, aliskiren nunca ocupó un lugar preferente en el conjunto de opciones disponibles para el tratamiento de la HTA.²⁴ Es posible que en ello hayan influido, además de su relativo alto costo, las advertencias emitidas por la FDA a partir de los resultados del estudio ALTITUDE de 2009, en el que se su uso se asoció a una significativa incidencia en efectos adversos entre pacientes diabéticos, sobre todo fracaso renal, hipotensión e hiperkalemia.²⁵

Bloqueando la ruta crítica: los inhibidores de la ECA

En 1975, el argentino Miguel Ángel Ondetti, junto al estadounidense David W. Cushman, sintetizan el captoprilo, una droga “de diseño” de notable efecto antihipertensivo en comparación con las que le precedieron, entre las que debemos

incluir a no solo a los BB, sino también a diuréticos y vasodilatadores directos como la hidralazina y a drogas de efecto mediado por el receptor adrenérgico α_2 , como la clonidina.²⁶

Trabajando en los laboratorios de la hoy casa Bristol-Meyer-Squibb, Ondetti y Cushman identificaron la secuencia crítica del nanopéptido SQ 20881 responsable de su marcado efecto antihipertensivo en modelos animales. El SQ 20881, llamado también teprótido, había sido aislado a principios de los años sesenta a partir del veneno de la Bothrops jaraca por el brasileño Sergio Ferreira, trabajando en sus laboratorios en la Universidad de São Paulo. Dicho péptido exhibía una potente actividad antibradiquinasa conducente a la hipotensión y al shock característico del emponzoñamiento botrópico.²⁷

Paradójicamente, el detallado conocimiento del que a principios de los años setenta ya se tenía de los mecanismos íntimos del SRAA aún no motivaba a los investigadores clínicos a su intervención con fines terapéuticos en hipertensión arterial y otras condiciones cardíacas siendo que el interés en estos seguía centrado en las drogas vasodilatadoras. La irrupción del captopril habría de cambiar de modo definitivo tal tendencia, al punto de que a principios de los años ochenta los inhibidores de la ECA se situarían como los antihipertensivos más vendidos del mundo.

En la primera mitad de los ochenta, con la definitiva inclusión de los inhibidores de la ECA en un sitio preferente en el arsenal de drogas de efecto cardiovascular, la terapéutica de la insuficiencia cardíaca asistirá a su más importante cambio de paradigma desde la introducción del uso de la digital por el británico William Whitering en 1785. Los resultados del estudio CONSENSUS de 1987, un ensayo controlado aleatorizado sobre un total de 253 pacientes, planteó con inusitada fuerza la superioridad del agregado de inhibidores de la ECA al manejo de los pacientes en insuficiencia cardíaca congestiva clasificados como NYHA IV en comparación con la terapéutica hasta entonces en boga, la cual incluía, entre otros, a drogas de muy larga tradición en cuanto a

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA. ARQUEOLOGÍA CONCEPTUAL DE UNO DE LOS GRANDES PARADIGMAS BIOMÉDICOS DE TODOS LOS TIEMPOS

su uso en esta condición tales como la digoxina, la furosemida, la hidralazina y los nitratos. Una notable disminución del 31 % en la mortalidad en el primer año estimularía el diseño de estudios mayores y de mejor diseño como el SOLVD de 1991, que estimó en 16% el descenso de la mortalidad entre estos pacientes tras 41, 4 meses de seguimiento en promedio.^{28, 29}

Bloqueando al receptor de angiotensina II (BRA II)

En 1986 se sintetizaron las primeras moléculas no peptídicas capaces de bloquear el receptor de la angiotensina II, siendo la primera de ellas la saralasin. Su eficacia en términos clínicos, sin embargo, fue escasa puesto que en algunos casos mostraban actividad agonista parcial o no solo podían ser administrados parenteralmente. A fines de los 80 se dio inicio a un intenso esfuerzo por sintetizar moléculas potencialmente más eficaces y manipulables a partir del farmacóforo teóricamente definido para los antagonistas del receptor AT1 de la angiotensina II (ARB), viendo finalmente la luz, en 1986, el primero de su clase: el losartan.³⁰

El losartan fue desarrollado por la casa Du Pont como un imidazol no peptídico, destacándose por ser administrable por vía oral y por no incrementar los niveles de bradikinina a semejanza de los inhibidores de la ECA, efecto este responsable de algunos de los efectos colaterales más frecuentes de esta clase de droga. Dada su reconocida eficacia y su relativo bajo costo, el losartan figura actualmente en la lista de medicamentos esenciales definida por OMS/WHO.³¹

En nuestro medio se comercializan no menos de seis moléculas diseñadas a partir del fármaco que diera origen al losartan, todas ellas de reconocida utilidad, con frecuencia en preparados en los que se le asocia hidroclorotiazida. Creemos improbable que en lo sucesivo surjan nuevas aportaciones farmacológicas para la intervención sobre el SRAA más allá de las hasta aquí descritas, agotados como parecen estar los posibles puntos de intervención que dicho modelo propone. Más recientemente, estudios como el PARA-

DIGM-HF de 2014 han propuesto la combinación de los ARA II con moléculas como la sacubitril, inhibidor de la neprilisina en el manejo de la IC. En todo caso, parece claro que con ello se busca maximizar la utilidad terapéutica ya conocida de las clásicas intervenciones sobre el SRA.³²⁻³³

Conclusiones

Más de un siglo ha transcurrido desde que las primeras observaciones de Tigerstedt abrieron cauce a la hipótesis de un mecanismo regulatorio de la presión arterial de localización renal. Mecanismo cuyas complejidades se fue dilucidando a lo largo de las décadas siguientes dando pie al diseño de intervenciones terapéuticas cuyo impacto en términos de abatimiento de mortalidad ha sido contundente, sea que se trate de la HTA, la cardiopatía isquémica o la IC.

En tal sentido, creemos perfectamente válido referirnos al SRA como un verdadero paradigma biomédico, uno de los más poderosos del último siglo.

El paradigma científico-médico representado por el SRAA, como hemos visto, hunde sus orígenes en las postrimerías del siglo XIX y ha hecho valer su robustez y valía, ya no solo en lo concerniente a la HTA, sino que también frente al corazón insuficiente con baja fracción de eyección. El hasta ahora incontestado paradigma del SRAA enfrenta hoy el desafío de un modelo distinto: el de los SGLT2i;³⁴ sin embargo, si como lo postulan Nevola, Alfano y colaboradores, los SGLT2i se han de constituir en una “revolución conceptual” en cuanto al manejo de condiciones como la IC al punto de calificarla como “mandatoria”, ello es cosa que sólo el tiempo y la experiencia sistematizada podrán confirmar en el futuro.³⁵

Conflictos de interés: el autor declara no tener ninguno.

Agradecimiento: el autor deja expreso su agradecimiento al profesor José Ramón Gómez-Mancebo, FACP, del Servicio y Cátedra de Cardiología de la Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV y Hospital

Universitario de Caracas, por su revisión crítica y aportes al manuscrito original.

Referencias

- Foucault, Michel. *L'Archéologie du savoir*, Paris, Gallimard, 1969, p. 11.
- Kühn, Thomas. *The Structure of Scientific Revolutions*, Second Edition, Enlarged. The University of Chicago Press, 1962. p.8.
- Kaplan, Norman M. *Clinical hypertension*, Baltimore. Williams Wilkins, 1990, p198.
- Keith NM, Keys TE. Contributions of Richard Bright and his associates to renal disease. *AMA Arch Intern Med*. 1954;94(1):5–21. doi:10.1001/archinte.1954.00250010011002.
- Michael J. Aminoff, The life and legacy of Brown-Séguard, *Brain*, Volume 140, Issue 5, May 2017, Pages 1525–1532, <https://doi.org/10.1093/brain/awx071>
- Marks LS, MH Maxwell. Tigersted and the discovery of renin. An historical note. *Hypertension*, 1979, 1: 384-398.
- Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension in the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med*. 1934 feb 28;59(3):347-79. doi: 10.1084/jem.59.3.347. pmid: 19870251; pmcid: pmc2132360.
- Houssay BA, Fasciolo JC. Demostración del mecanismo humoral de la hipertensión nefrótica. *Bol Acad Nac Med* 1937; 18: 342-4.
- Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM. In Memoriam: Irvine H Page: 1901-1991. *Hypertension* 1991; 18:443-445
- Houssay BA, Taquini AC. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev Soc Arg Biol* 1938; 14: 5-14.
- Fasciolo S. Juan Carlos Fasciolo: del hombre al científico. Mendoza: Editorial de la Universidad Nacional de Cuyo, 2010, 300 pp.
- Nesbitt SD. Overcoming Therapeutic Inertia in Patients with Hypertension. *Potgrad Med* 2010; 122:118-124
- Khan MS, Butler J, Greene SJ. The Time is Now for Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Heart Failure. *Circulation Heart Fail* 2020; 13: e008030. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008030.
- Black, JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta receptor blocking compound. *Lancet*, 1962. 2: 311-314.
- Cruikshank, JM. The case of beta-blockers as first-line antihypertensive therapy. *J Hypertension*, 1992, 10: S24-S27.
- Velásquez, JE, M. Duque y colaboradores. Denervación simpática de las arterias renales. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21(2):102-109.
- SYMPPLICITY HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011; 57:911-7.
- NICE. Percutaneous transluminal radiofrequency sympathetic denervation of the renal artery for resistant hypertension. Guidance [NG 418] (consultado agosto 2022). Disponible en: www.guidance.nice.org.uk/ipg418201.
- Cruikshank, JM. The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol - Advances in Internal Medicine* (2017) 2: 149–166.
- Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary Prevention with Metoprolol in Patients with Hypertension: Mortality Results from the MAPHY Study. *JAMA*. 1988;259(13):1976–1982. doi:10.1001/jama.1988.03720130040027.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, Hornkvist PE, Pennert K, Tuomilehto J, Wedel H, on behalf of the Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Trial Research Group: /3- Blockers versus diuretics in hypertensive men. Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5:561-572.
- NICE. Hypertension in adults: diagnosis and management. Guidance [NG136] Published: 28 August 2019 Last updated: 18 March 2022 (consultado agosto 2022) Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG127
- Lara C. Kovell, Haitham M. Ahmed, Satish Misra et al. US Hypertension Management Guidelines: A Review of the Recent Past and Recommendations for the Future. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4:e002315, Dec 2015. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002315>.
- Yongfei Chen, Long Meng, Hua Shao and Feng Yu. Aliskiren vs. other antihypertensive drugs in the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Hypertension Research*, 2013. 36, 252–261.
- Guha S, Mookerjee S, Dastidar DG. ALTITUDE halted: Adverse events when aliskiren added to ACEI, ARB therapy. *Indian Heart J*. 2012; 64:432. doi: 10.1016/j.ihj.2012.06.015. PMID: PMC3861234
- Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196:441–444
- Ondetti M.A., Sabo E.F. (1971) Angiotensin-converting enzyme inhibitors from the venom of *Bothrops jararaca*. Isolation, elucidation of structure, and synthesis. *Biochemistry* 1971;10: 4033-403
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1987; 316:1429–35.
- The SOLVD Investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
- Siegl, PKS. Discovery of losartan, the first specific non-peptide angiotensin II receptor antagonist. *Journal of hypertension*. Supplement 11.3 (1993): S19-S22.
- OMS/WHO. Kit sanitaire d'urgence interinstitutions, 2011. *Medicaments et dispositifs médicaux pour une population de 10000 personnes environ 3 mois*, Genève, 64p.
- J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, J. Gong, M.P. Lefkowitz, A.R. Rizkala, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 2014;371:993-1004
- Antoni Bayes-Genis, Josep Lupón. Neprilysina: indicaciones, expectativas y retos, *Rev Española Cardiol*, Volume 69, Issue 7, 2016, 647-649.
- DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381: 1995-2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1911303.
- Riccardo Nevoia, Maria Alfano, Pia Clara Pafundi, Chiara Brin, Felice Gragnano, Paolo Calabrò, Luigi Elio Adinolfi, Luca Rinaldi, Ferdinando Carlo Sasso, Alfredo Caturano. Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors: A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes, Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2022, 23(3), 106; <https://doi.org/10.31083/j.rcm2303106>.