

Aprocitentán para el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada

Mateo Ruiz Conca.

Fundación Teófilo Hernando.

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía. Universidad de Alicante.

La agencia estadounidense de alimentos y medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el pasado 20 de marzo el uso del aprocitentán para el tratamiento de la hipertensión arterial no controlada en adultos. Se trata del primer fármaco antihipertensivo oral en ser aprobado en más de 30 años con un nuevo mecanismo de acción.

La hipertensión arterial es uno de los factores que contribuyen a la aparición de enfermedades cardiovasculares en el mundo, y su reducción disminuye el riesgo de sufrirlas^(1,2). En España, el 33% de los adultos de 30-79 años (lo que supone unos 10 millones de personas) eran hipertensos en 2019. Aproximadamente 46.000 muertes cardiovasculares al año son atribuibles a esta patología⁽³⁾. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con hipertensión tienen una forma de la enfermedad resistente al tratamiento farmacológico, incluso cuando son tratados a las dosis máximas recomendadas con la combinación de un bloqueante de canales de calcio, un bloqueante del sistema renina-angiotensina y un diurético. Debido a ello, estos pacientes presentan un mayor riesgo de sufrir episodios cardiovasculares y renales, disponiendo de unas opciones terapéuticas muy limitadas. El antagonismo de los receptores de endotelina ofrece una vía novedosa para el tratamiento de esta hipertensión arterial resistente⁽⁴⁾.

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor muy potente que regula el tono vascular y que se expresa en multitud de células y tejidos en condiciones normales. El péptido ET-1 actúa sobre dos tipos de receptores de endotelina, los de tipo A, y los de tipo B (ETA y ETB), localizados en las células del músculo liso vascular y en las células endoteliales, que regulan la presión arterial por vasoconstricción o vasodilatación⁽⁵⁾. La ET-1 actúa

principalmente sobre el receptor ETA y en condiciones patológicas induce más vasoconstricción mediante su interacción con el receptor ETB^(4, 5, 6). Diversos estudios han demostrado que la expresión vascular de ET-1 está aumentada en la hipertensión, tanto la hipertensión esencial, la hipertensión arterial pulmonar, la enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus^(7, 8). El aprocitentán es un antagonista del receptor de la endotelina, que previene su unión tanto a los receptores ETA como ETB y reduce los efectos hipertensivos de la sobreexpresión de la ET-1, incluyendo la disfunción endotelial, la hipertrofia y el remodelado vascular, la activación simpática, y el aumento de síntesis de aldosterona⁽²⁾. Se trata de un metabolito activo del macitentán, fármaco que está aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial^(9,10).

La FDA aprobó en marzo de este año el uso del aprocitentán (Tryvio®, de la compañía Idorsia Pharmaceuticals, Ltd.) para el tratamiento combinado con otros antihipertensivos, de la hipertensión en pacientes adultos con presión arterial no controlada⁽¹¹⁾. La dosis aprobada es de 12,5 mg al día, por vía oral. La seguridad y la eficacia del aprocitentán se demostraron en dos ensayos clínicos, en los que se evaluó su uso en monoterapia y en terapia combinada (ensayo PRECISION). En este ensayo se evaluó este fármaco como terapia complementaria en pacientes con hipertensión resistente confirmada⁽¹²⁾. Se trata

de un ensayo aleatorizado, ciego y multicéntrico, que incluyó a 730 pacientes con presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg mantenida, a pesar de seguir un tratamiento con al menos tres fármacos antihipertensivos, incluyendo un diurético. En una primera parte del ensayo, de cuatro semanas de duración, los pacientes se asignaron al azar a 12,5 mg de aproclitentan, 25 mg de aproclitentan o placebo, en una proporción de 1:1:1. La segunda parte del estudio consistió en un tratamiento de 32 semanas de duración en las que todos los pacientes recibieron 25 mg de aproclitentan. A continuación, se pasó a un período de abstinencia de 12 semanas, en el que los pacientes fueron realeatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 25 mg de aproclitentan o placebo. Los resultados mostraron que el aproclitentan fue superior al placebo en la disminución de la presión arterial desde la semana cuatro y con un efecto mantenido en la semana 40⁽¹²⁾.

En general, el fármaco se tolera bien. Los análisis de seguridad del ensayo mostraron que la reacción adversa más frecuente fue edema o retención de líquidos de leve a moderada (en el 9 %, el 18 % y el 2 % de los pacientes que recibieron 12,5 mg de aproclitentan, 25 mg y placebo, respectivamente)⁽¹²⁾. El aproclitentan se une en alta proporción a las proteínas plasmáticas y se elimina por orina y heces, presentando una semivida de eliminación de 44 horas, por lo que puede administrarse en una única dosis diaria^(9,10). Las diferencias observadas dependiendo del sexo, edad o presencia de alimentos son mínimas, mientras que el efecto reductor de la presión arterial se observa a los 14 días de iniciado el tratamiento⁽¹²⁾. Además, su acción potencia el efecto de otros fármacos antihipertensivos, incluidos los bloqueantes del sistema renina-angiotensina⁽³⁾.

Se trata pues de un fármaco con un mecanismo de acción novedoso para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se espera que el tratamiento esté disponible en los Estados Unidos en la segunda mitad de 2024^(6, 11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet*. 2021;398(10296):249-261. doi:10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150-2160. doi:10.1097/HJH.0000000000001547
3. Banegas JR, Sánchez-Martínez M, Gijón-Conde T, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, García-Puig J, Rodríguez-Artalejo F. Numerical values and impact of hypertension in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024 May 1:S1885-5857(24)00144-0. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2024.03.011.
4. Heidari Nejad S, Azzam O, Schlaich MP: Dual Endothelin Antagonism with Aproclitentan as a Novel Therapeutic Approach for Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2023 Oct;25(10):343-352. doi: 10.1007/s11906-023-01259-z.
5. Trens F, Bortolamiol C, Kramberg M, *et al*. Pharmacological Characterization of Aproclitentan, a Dual Endothelin Receptor Antagonist, Alone and in Combination with Blockers of the Renin Angiotensin System, in Two Models of Experimental Hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;368(3):462-473. doi:10.1124/jpet.118.253864.FDA.
6. FDA. FDA Approved Drug Products: Tryvio (aproclitentan) tablets for oral use. (Mayo, 2024). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217686s000lbl.pdf
7. Schiffrin EL. Endothelin: role in hypertension. *Biol Res*. 1998;31(3):199-208.
8. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension*. 2019 Dec;74(6):1232-1265. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12105.
9. Clozel M. Aproclitentan and the endothelin system in resistant hypertension. *Can J Physiol Pharmacol*. 2022 Jul 1;100(7):573-583. doi: 10.1139/cjpp-2022-0010. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35245103.
10. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi G. Aproclitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. *Cardiol Ther*. 2021 Dec;10(2):397-406. doi: 10.1007/s40119-021-00233-7.
11. Idorsia. Media Release (Marzo 2024). US FDA approves Idorsia's once-daily TRYVIO (aproclitentan) – the first and only endothelin receptor antagonist for the treatment of high blood pressure not adequately controlled in combination with other antihypertensives. <https://www.idorsia.com/media/news/news-archive/media-release-details?id=3195250>.
12. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, Dreier RF, Sassi-Sayadi M, Haskell LP, Narkiewicz K, Wang JG; PRECISION investigators. Dual endothelin antagonist aproclitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7. Erratum in: *Lancet*. 2023 Jan 28;401(10373):268.