



## Fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial: presente y futuro

### Drugs for the treatment of hypertension: present and future

Gustavo Lorenzo Escalada Lesme<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Centro Médico Nacional. Hospital Nacional. Itauguá. Paraguay.

**Editor responsable:** Raúl Real. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

**Revisor:** Raúl Real. Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

#### Estimado Editor

La hipertensión arterial (HTA) ha adquirido en nuestros tiempos características pandémicas, con una alta prevalencia que permeabiliza todos los estratos sociales sin distinción alguna, afectando con más fuerza a las regiones menos favorecidas desde el punto de vista social y económico. La HTA, como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares o como patología, es el punto de partida de diversos tipos de enfermedades cardiovasculares, lo que se traduce en un alto costo en vidas y la afectación de dinámicas sociales y la utilización de importantes recursos materiales a su tratamiento<sup>(1,2)</sup>. La HTA llega actualmente a su estatus de pandemia, por la notoriedad que causa su visualización en los incontables estudios epidemiológicos realizados como punto de partida de muchas iniciativas nacionales y globales para su control<sup>(3)</sup>.

Si se analiza la evolución del tratamiento farmacológico para el tratamiento de la HTA, el camino recorrido hasta la primera sustancia para el control de las cifras de presión arterial es extremadamente corto; si se establece una relación temporal, de este, con el inicio de la humanidad. Este primer fármaco fue el tiocianato de sodio, desarrollado por Treupel y Edinger (1900), hecho que marcó el inicio una carrera que décadas después ve nacer a uno de los fármacos más emblemáticos para el control de la presión arterial, el captopril, de la mano del Dr. Miguel Ondetti y David Cushman (1975). Posteriormente se desarrolla el losartán buscando mejorar el perfil de este primero (1988). Así, tras el

---

*Artículo recibido:* 28 diciembre 2024 *Artículo aceptado:* 23 junio 2025

#### *Autor correspondiente:*

*Dr. Gustavo Lorenzo Escalada Lesme*  
*Correo electrónico:* gescala@live.com



*Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0*

desarrollo de los IECA y los ARA-II, respectivamente, se han sintetizado una enorme cantidad de fármacos exitosos hasta nuestros días, logrando un uso global <sup>(4,5)</sup>.

A más del conocimiento de todos los fármacos disponibles actualmente, interiorizarse sobre las investigaciones llevadas a cabo en la actualidad en este ámbito, crea la conciencia de la evolución continua de la farmacología en busca de una nueva sustancia para el control de la HTA. Estos nuevos antihipertensivos expanden día a día el abanico de opciones innovadoras, que ayudarán en un futuro próximo a resolver las limitaciones actuales de los distintos grupos farmacológicos para el tratamiento de esta afección <sup>(6)</sup>.

En busca de familiarizar a la comunidad médica sobre el horizonte trazado por los principales grupos de investigadores sobre este tema, se analizan los principales estudios publicados con fármacos recientemente desarrollados dentro de los últimos cinco años:

-El estudio PRECISION, que postula al apocintentan, fármaco antagonista dual de los receptores de la endotelina, para el control de las cifras tensionales en los pacientes con hipertensión arterial resistente (HTAR), enfermedad renal crónica en estadio avanzado y valores de NT-proBNP >500 pg/mL. En PRECISION se demostró una reducción significativa de la presión arterial sistólica en relación al placebo, así como una similar tendencia en la diastólica. Este efecto es evidenciable a partir de las 4 semanas, con una mayor disminución de la presión arterial con el incremento de la dosis. El principal efecto adverso observado ocurrió a la dosis máxima, consistiendo en retención de líquidos y edemas, sin repercusiones hemodinámicas significativas que justificaran la suspensión del fármaco. Este efecto adverso fue manejado mediante un incremento en la dosis de diuréticos <sup>(7)</sup>.

-El firibastat es una prodroga que actúa inhibiendo la enzima aminopeptidasa cerebral tipo A, logrando una reducción de la presión arterial por un efecto neuromediado. El ensayo FRESH tubo por objetivo comprobar la seguridad y eficacia de este principio activo en pacientes con HTAR de difícil manejo. El firibastat 500 mg cada 12 hs, al ser comparado con el placebo, no obtuvo una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial. En contrapartida, no presentó efectos adversos fuera de reacciones cutáneas leves <sup>(8)</sup>.

-Finerenone, un nuevo fármaco del grupo de los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides, con el estudio FIDELITY demostró una disminución importante del riesgo cardiovascular y la velocidad de evolución de la disfunción renal en pacientes diabéticos tipo 2 con una tasa de filtrado glomerular entre 25 a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Entre los pacientes incluidos, se constató una modesta pero interesante disminución de la presión arterial sistólica <sup>(9)</sup>. Este estudio, así como el de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (CANVAS, DECLERE TIMI-58, EMPA-REG, entre otros) o la de la combinación fija sacubitrilo-valsartan (PARADIGM-HF) abrieron un capítulo interesante de la aplicación de fármacos con efecto antihipertensivo en el contexto de patologías como la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus y la falla renal. Se conforma así un capítulo que, también, va tomando forma con el paso de los días.

-Un nuevo elemento para el tratamiento de la HTAR es el baxdrostat, un inhibidor altamente selectivo de la enzima sintetasa de aldosterona. En un estudio multicéntrico randomizado versus placebo, el baxdrostat demostró una importante disminución de la presión arterial sistólica, a dosis dependiente. Si bien la hipercalcemia y la insuficiencia suprarrenal fueron constatadas, el número de estos no descalificó su uso <sup>(10)</sup>.

-La angiotensina es un pilar dentro de fisiopatología de la HTA, la inhibición de su formación, a partir del angiotensinógeno hepático, se muestra como una opción pragmática y efectiva. Este punto de vista se puso en práctica con el zilebesiran, un agente que actúa interviniendo el ARNm, bloqueando

la síntesis de angiotensinógeno. Al estudiar su efecto en pacientes hipertensos se logró la disminución de la presión arterial, sistólica y diastólica, con efectos colaterales mínimos (ej. al nivel de la piel en el sitio de inyección). El zilebesiran se muestra muy prometedor al no mostrar alteraciones en las funciones renal, hepática o el medio interno <sup>(11)</sup>.

-Los anticuerpos monoclonales, sin lugar a dudas, han logrado un lugar preponderante dentro de la medicina, esto a expensas de un éxito terapéutico en distintas enfermedades. En la actualidad, se están desarrollando múltiples estudios en donde se dirigen anticuerpos monoclonales al gen que codifica los receptores del péptido natriurético tipo 1, en pacientes con HTAR. Si bien los modelos de estudio están bastante avanzados, a partir de la identificación de genes relacionados con la HTA, el camino hasta los resultados exitosos aún requieren de un lapso de tiempo de espera <sup>(12)</sup>.

Con estos nuevos fármacos, la vanguardia en investigación busca el desarrollo de un fármaco más eficaz, efectivo y eficiente para control de la presión arterial en pacientes con HTAR. Además, lograr opciones para aquellos pacientes limitados en alternativas terapéuticas debido a patologías concomitantes y como resultado el mejoramiento del pronóstico en estos grupos.

El conocimiento sobre el futuro próximo de los fármacos antihipertensivos, desde su génesis, facilitará la adopción para su uso en el futuro. Esto se basa por una comprensión de los objetivos que motivaron su creación y por la familiaridad creada con su existencia.

**Dr. Gustavo Lorenzo Escalada Lesme**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión arterial. OMS. 2023. 25 marzo 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/19-09-2023-first-who-report-details-devastating-impact-of-hypertension-and-ways-to-stop-it#:~:text=Seg%C3%BAAn%20el%20informe%2C%20aproximadamente%20cuatro,adultos%20en%20todo%20el%20mundo>.
2. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* [Internet]. 2021; 389:954-980. Disponible en: [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](http://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
3. US Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health promotion. Hypertension: a Pandemic Perspective [Internet]. Office of Disease Prevention and Health promotion. [Actualizado 17 marzo 2024]. Disponible en: <https://odphp.health.gov/news/202402/hypertension-pandemic-perspective>
4. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* [Internet]. 1977; 196(4288):441-444. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/1743462>
5. 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* [Internet]. 1991; 4(4 Pt 2):275S-281S. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajh/4.4.275s>
6. Rendon J, Carmena R. Present and future of drug therapy in hypertension: an overview. *Blood Pressure* [Internet]. 2024; 33(1):2320401. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08037051.2024.2320401>

7. Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaïetash P, Bakris GL, Flack JM, et al. Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded, randomised, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2022; 400(100367):1927-1937. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02034-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02034-7)
8. Alomar SA, Alghabban SA, Alharbi HA, Almoqati MF, Alduraibi Y, Abu-Zaid A. Firibastat, the first-in-class brain aminopeptidase a inhibitor, in the management of hypertension: A review of clinical trials. *Avicenna J Med* [Internet]. 2021; 11(1):1-7. Disponible en: [https://doi.org/10.4103/ajm.ajm\\_117\\_20](https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_117_20)
9. Agarwal R, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G, Haller H, Schmieder R, Anker S, et al. Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens* [Internet]. 2023; 41(2):295-302. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003330>
10. Fremman MW, Halvorsen Y-D, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, et al. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2023; 388(5):395-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213169>
11. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2023; 389(3):228-238. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391>
12. Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, Traylor M, Cabrera CP, Munroe PB. Hypertension genetics past, present and future applications. *J Intern Med* [Internet]. 2021; 290(6):1130-1152. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.13352>