

Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded. Randomised. Parallel-group. Phase 3 trial

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, Dreier RF, Sassi-Sayadi M, Haskell LP, Narkiewicz K, Wang JG; PRECISION investigators. Lancet. 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937.
doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7

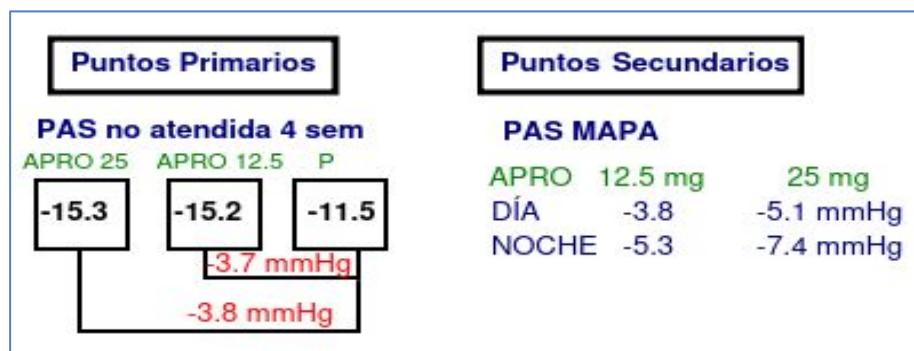
Fue un estudio realizado entre 2018 y 2022. Multicéntrico de America del Norte, Europa y Australia, randomizado, ciego, grupos paralelos en fase 3, que incluyó 730 pacientes, cuyo criterio de inclusión fue presión arterial sistólica en posición sentados, de 140 mmHg o más, a pesar de recibir 3 fármacos estándares para hipertensión resistente, incluyendo un diurético. Este estudio tuvo 3 partes secuenciales: parte 1 randomizada, doble ciego placebo, aprocitentan 12,5 mg y aprocitentan 25 mg de 4 semanas, parte 2: simple ciego (paciente) todos recibieron 25 mg de aprocitentan con 32 semanas de seguimiento y parte 3: doble ciego, randomizado, placebo-control abandono de 12 semanas de seguimiento. El punto final primario fue la diferencia de presión arterial sistólica (PAS) no atendida entre la basal y la de la semana 4 y desde el abandono a la semana 40. Los puntos finales secundarios fueron los cambios de la presión arterial en el monitoreo ambulatorio de 24 hs de la presión arterial (MAPA).

Resultados:

Los mínimos cuadrados promedios de la PAS en consultorio no atendida entre basal y a las 4 semanas fue de -15,3 mmHg para aprocitentan 12,5 mg, 15,2 mmHg para aprocitentan 25 mg y 11,5 mmHg para placebo, con una diferencia con placebo de -3,8 y -3,7 mmHg ($p=0,004$) respectivamente.

Fase 2: comparado con placebo y lisinopril en HTA esencial no resistente. La diferencia respectiva en el MAPA fue -4,2 y -5,9 mmHg respectivamente. Luego de la semana 4 de abandono la PAS subió significativamente en el grupo placebo comparado con aprocitentan de 5,8 mmHg ($p<0,0001$). El efecto adverso más frecuente fue edema leve a moderado más significativo en grupo aprocitentan 9% en dosis de 12,5 mg, 18% en 25 mg vs 2% en placebo. Requiriendo suspensión en 7 pacientes.

Figura: Eficacia del aprocitentan en puntos finales primarios y secundarios. Mas efectividad durante el descenso nocturno



Conclusión:

El APROCITENTAN fue bien tolerado y efectivo en descender la PAS en hipertensos resistentes comparado con placebo, con un efecto sostenido hasta la semana 40.

Dual endothelin antagonist aprocitentan for resistant hypertension (PRECISION): a multicentre, blinded. Randomised. Parallel-group. Phase 3 trial

Schlaich MP, Bellet M, Weber MA, Danaietash P, Bakris GL, Flack JM, Dreier RF, Sassi-Sayadi M, Haskell LP, Narkiewicz K, Wang JG; PRECISION investigators. *Lancet.* 2022 Dec 3;400(10367):1927-1937.
doi: 10.1016/S0140-6736(22)02034-7

Comentario: APROCITENTAN, bloqueante de los receptores ET_A y ET_B de la endotelina 1 en las células musculares lisas, demostró, en trabajos en fase 2 y 3, ser eficaz para el descenso de la PAS y PAD en HTA-R como cuarto fármaco, cuyos efectos adversos más frecuentes fueron edema y anemia (por dilución). La endotelina 1 a través de sus receptores ET_A y ET_B en las células musculares lisas vasculares, produce vasoconstricción, crecimiento celular, inflamación y fibrosis. Su bloqueo contrarresta estos efectos, dejando liberado el efecto de la endotelina-1 a través del receptor ET_B de la célula endotelial, que favorece la síntesis del óxido nítrico, potenciando los efectos beneficiosos.

Es de recalcar que en este trabajo, se beneficiaron más: los pacientes > a 75 años, los pacientes con albuminuria y con ERC estadio 3 y 4. Además, el mayor descenso de la PAS fue durante la noche. Tema a tenerlo en cuenta ya que muchos pacientes con hipertensión resistente son non dipper.

Faltan estudios comparativos con otros fármacos y de seguimiento a largo plazo, sobre todo comparando con bloqueantes de los receptores mineralocorticoides, considerados hoy día como el cuarto fármaco.

Aprobada por la FDA en 2024 sólo para HTA-R verdadera.

Lectura Sugerida:

Verweij P, Danaietash P, Flamion B, Ménard J, Bellet M. Randomized Dose-Response Study of the New Dual Endothelin Receptor Antagonist Aprocitentan in Hypertension. *Hypertension.* 2020;75(4):956-965. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14504

Danaietash P, Verweij P, Wang JG, et al. Identifying and treating resistant hypertension in PRECISION: A randomized long-term clinical trial with aprocitentan. *J ClinHypertens (Greenwich).* 2022;24(7):804-813. doi:10.1111/jch.14517