

**Dr. Patricio Araos**

Profesor Asistente

Laboratorio de Hipertensión e Inmunología Renal

Facultad de Ciencias, Universidad San Sebastián

Secretario de la Sociedad Chilena de Hipertensión

SOCIEDAD CHILENA DE
HIPERTENSION

El sistema inmune como blanco farmacológico emergente en la hipertensión arterial

Durante décadas, el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) se ha centrado casi exclusivamente en modular el tono vascular, el volumen circulante y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La evidencia acumulada obliga hoy a ampliar ese marco: la HTA es también una enfermedad inflamatoria de bajo grado, en la que prácticamente todas las células de la inmunidad innata y adaptativa participan en el daño vascular, renal y cardíaco.

La llamada “teoría del mosaico” de la HTA, propuesta originalmente por Irvine Page, ya contemplaba múltiples mecanismos interconectados para el desarrollo de la HTA; hoy sabemos que el sistema inmune es uno de los ejes centrales de ese mosaico. Los linfocitos T efectores pueden infiltrar el riñón y la pared vascular, mientras que los linfocitos T reguladores (Tregs) ejercen un rol protector; macrófagos, células dendríticas y linfocitos B también contribuyen mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6, la IL-17, TNF- α e interferón- γ , entre otras. A su vez, los monocitos y células dendríticas podrían acumular isolevuglandinas, neoantígenos derivados de la peroxidación lipídica, y presentarlas a linfocitos T efectores, perpetuando el ciclo inflamatorio. El aporte de los neutrófilos a nivel mecanístico sigue siendo controversial a nivel preclínico. Su correlato clínico más robusto es la razón neutrófilo/linfocito (NLR), la cual podría predecir tanto el riesgo de desarrollar HTA como la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos, posicionándola como un biomarcador inflamatorio simple y accesible en la práctica clínica.

Esta comprensión mecanística plantea una pregunta clínica relevante: ¿puede modularse farmacológicamente el sistema inmune para prevenir el daño hipertensivo de órgano blanco, más allá del simple control de la presión arterial? El estudio CANTOS mostró que bloquear la IL-1 β

con canakinumab, en pacientes con proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) elevada, reduce eventos cardiovasculares mayores sin modificar el perfil lipídico ni la presión arterial, validando al inflamasoma NLRP3 como blanco terapéutico independiente: una alarma intracelular cuya activación libera IL-1 β e IL-18, que secundariamente estimulan la producción hepática de hsPCR. En cambio, el estudio CIRT, con metotrexato en dosis bajas, no redujo la IL-6 ni la hsPCR y, tal vez por eso, tampoco disminuyó los eventos cardiovasculares, lo que refuerza que el beneficio depende de silenciar esta vía. El estudio COLCOT, con colchicina, sí redujo los eventos cardiovasculares, aunque sin un descenso consistente de la hsPCR, pues no seleccionó pacientes por inflamación basal elevada, a diferencia de CANTOS y CIRT. Esta lección se repitió este año en el estudio ZEUS, donde el bloquear directamente la IL-6 con ziltivekimab en pacientes con enfermedad aterosclerótica y renal crónica, población con similitudes inmunológicas y renales con la HTA, redujo la IL-6 y la hsPCR, pero no los eventos cardiovasculares mayores, confirmando que suprimir un biomarcador no garantiza beneficio clínico por sí solo. Recientemente, el *Scientific Statement* de la ACC posiciona la hsPCR, la IL-6 y el NLR como biomarcadores de riesgo inflamatorio residual, es decir, el riesgo que persiste con un control óptimo de los factores clásicos: colesterol LDL, presión arterial, tabaquismo y diabetes.

Las proyecciones terapéuticas de este paradigma son amplias y convergen en distintos puntos de la cascada inmune. La expansión selectiva de Tregs con dosis bajas de IL-2 o metformina busca restaurar el balance Treg/T efector, ofreciendo protección del órgano diana que podría persistir incluso tras suspender el fármaco, a diferencia de los antihipertensivos convencionales. El bloqueo de TNF- α con etanercept y la inhibición de IL-1 con anakinra ya han reducido la presión arterial y la fibrosis renal en modelos preclínicos, abriendo paso a ensayos en HTA resistente o autoinmune; y la inhibición directa de NLRP3 con moléculas más selectivas que la colchicina resulta atractiva, pues integra en un solo punto las señales de neutrófilos, macrófagos y células dendríticas.

Una segunda línea es la inmunoterapia dirigida al eje renina-angiotensina: vacunas contra la angiotensina II o su receptor AT1R podrían inducir anticuerpos neutralizantes de acción prolongada, resolviendo el problema crónico de adherencia que limita la eficacia del tratamiento convencional. A mediano plazo, la polarización de macrófagos hacia un fenotipo tipo M2 (inmunomodulador) y las nanopartículas que dirijan fármacos inmunomoduladores al riñón o a la pared vascular podrían habilitar una terapia

inmunológica de precisión guiada por el NLR o la hsPCR. Sin embargo, como advierte el estudio ZEUS, esa selección deberá basarse en algo más que la reducción de un biomarcador, identificando en cada paciente el punto clave cuya inhibición ofrezca el mayor beneficio con el menor riesgo infeccioso.

En síntesis, el sistema inmune se ha consolidado como un blanco farmacológico atractivo, aunque aún en evolución, para el tratamiento de la HTA: sus proyecciones, desde vacunas anti-angiotensina hasta la inmunomodulación de precisión guiada por biomarcadores, podrían transformar el tratamiento de esta enfermedad más allá del paradigma hemodinámico, siempre que la evidencia clínica, y no solo la mecanística, respalde cada paso.

SOCIEDAD CHILENA DE
HIPERTENSIÓN



1. Guzik TJ, Nosalaki R, Maffia P, Drummond GR. Immune and inflammatory mechanisms in hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2024;21(6):396-416. doi:10.1038/s41569-023-00964-1
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. doi:10.1056/NEJMoa1707914
3. Rothman AM, MacFadyen J, Thuren T, et al. Effects of Interleukin-1 β Inhibition on Blood Pressure, Incident Hypertension, and Residual Inflammatory Risk: A Secondary Analysis of CANTOS. *Hypertension.* 2020;75(2):477-482. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13642
4. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-762. doi:10.1056/NEJMoa1809798
5. Ridker PM, Baeres FMM, Hveplund A, et al. Rationale, Design, and Baseline Clinical Characteristics of the Ziltivekimab Cardiovascular Outcomes Trial: Interleukin-6 Inhibition and Atherosclerotic Event Rate Reduction. *JAMA Cardiol.* 2026;11(1):89-97. doi:10.1001/jamacardio.2025.4491
6. Mensah GA, Arnold N, Prabhu SD, Ridker PM, Welty FK. Inflammation and Cardiovascular Disease: 2025 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2026;87(11):1381-1404. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.047