

# Estudio BaxHTN con baxdrostat ¿inhibición de la síntesis de aldosterona como estrategia en hipertensión?

**Dr Miguelez Pablo.** Médico cardiólogo, especialista jerarquizado en hipertensión arterial, miembro del grupo de trabajo de farmacología de SAHA.

**Comentario del artículo:** John M. Flack, M.D., Michel Azizi, M.D., Jenifer M. Brown, M.D., Jamie P. Dwyer, M.D., Jakub Fronczek, M.D., Erika S.W. Jones, M.D., Daniel S. Olsson, M.D., Shira Perl, M.D., Hirotaka Shibata, M.D., Ph.D., Ji Guang Wang, M.D., and Bryan Williams, M.D., et al, for the BaxHTN Investigators. Efficacy and Safety of Baxdrostat in Uncontrolled and Resistant Hypertension. N Engl J Med. August 30, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2507109.

El estudio BaxHTN representa uno de los avances más recientes en la búsqueda de nuevas terapias para la hipertensión arterial resistente o no controlada, un desafío clínico frecuente y asociado al daño de órgano blanco y a un elevado riesgo cardiovascular.

En este contexto, surge **baxdrostat, un inhibidor altamente selectivo de la aldosterona sintasa**, diseñado para bloquear la producción de aldosterona sin interferir en la síntesis de cortisol.

El estudio BaxHTN, se trata de un estudio de fase 3, controlado, randomizado, doble ciego contra placebo, para probar la eficacia y seguridad del baxdrostat en pacientes con hipertensión no controlada o resistente.

**Se incluyeron 794 Pacientes con presión arterial sistólica (PAS) entre 140 mmHg a 170 mmHg a pesar de recibir tratamiento con dos antihipertensivos a dosis completa (HTA no controlada) o tres o más drogas, incluyendo un diurético (HTA resistente).** El ensayo constó de cuatro partes secuenciales: parte 1, tras un período de pre-inclusión de 2 semanas con placebo, se asignaron aleatoriamente a los pacientes con PAS de 135 mmHg o más, en unaproporción 1:1:1, a recibir baxdrostat en dosis de 1 mg, baxdrostat de 2 mg o placebo una vez al día durante 12 semanas; parte 2, una fase abierta de 12 semanas diseñada para recopilar datos de seguridad y servir como preámbulo a la parte 3; parte 3, una fase de retirada aleatorizada de 8 semanas (semanas 32 a 52); y parte 4, una fase abierta continua de 20 semanas para recopilar datos de seguridad adicionales sobre baxdrostat de 2 mg.

El objetivo primario fue el cambio en la PAS basal hasta la semana 12. Los objetivos secundarios fueron el cambio en la PAS en las diferentes etapas del diseño más allá de la semana 12 hasta la semana 52 del ensayo, incluyendo la etapa de retiro del baxdrostat y un periodo de evaluación de seguridad desde el inicio hasta la semana 52. Otros criterios exploratorios evaluados incluyeron la PAS ambulatoria de 24 horas, los niveles de aldosterona, renina plasmática, electrolitos y la tasa de filtrado glomerular (TFGe) durante la parte 1 del estudio.

## Resultados

Al final de las 12 semanas (parte 1) los pacientes que recibieron baxdrostat presentaron una diferencia significativamente mayor en la **reducción de la PAS contra placebo de -8,7 mmHg (IC del 95%: -11,5 a -5,8) con 1 mg y de -9,8 mmHg (IC del 95%: -12,6 a -7,0) con 2 mg de baxdrostat (p < 0,001 para ambas dosis).** El porcentaje de pacientes con PAS controlada (<130 mmHg) en la semana 12 fue del 39,4 % con 1 mg de baxdrostat, del 40,0 % con 2 mg y del 18,7 % con placebo (OR:2,9 para ambas dosis contra placebo; p < 0,001).

El cambio en la PAS media en los pacientes randomizados a retiro del tratamiento (parte 3, semana 24 a 32), fue de -3,7 mmHg (IC del 95 %, -5,5 a -1,9) con 2 mg de baxdrostat y de +1,4 mmHg (IC del 95 %, -1,2 a 4,0) con placebo (diferencia estimada: -5,1 mmHg; IC del 95 %, -8,3 a -1,9; p = 0,002), lo que muestra persistencia del efecto del baxdrostat más allá de su periodo de aclaramiento en la sangre estimado en 1 semana.

Los resultados exploratorios confirmaron reducciones en los niveles de aldosterona, aumentos en la actividad de la renina plasmática y reducciones concordantes en la PAS ambulatoria. Cerca del 90% de los pacientes recibía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina, un 70% bloqueantes cálcicos y casi la totalidad (92-100% según el grupo) tomaban un diurético.

Este resultado, sumado a que los niveles de aldosterona y renina plasmáticas al final seguimiento no retornaron a los niveles basales, podría estar en relación al efecto natriurético y a la supresión de los efectos vasculares y neurohumorales deletéreos de la aldosterona.

La mayoría de los **eventos adversos fueron leves y sin diferencias significativas entre los grupos**; siendo los más comunes la hiperpotasemia, hiponatremia, hipotensión y mareos. No se reportaron casos de insuficiencia suprarrenal.

Se informó niveles de potasio mayores a 6,0 mmol/L en 6 pacientes (2,3 %) con 1 mg de baxdrostat, en 8 pacientes (3,0 %) con 2 mg y en 1 paciente (0,4 %) con placebo. Las variaciones en los niveles plasmáticos de potasio y sodio con baxdrostat ocurrieron predominantemente en las primeras 2 semanas y luego se mantuvieron estables.

El cambio en la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) media desde el inicio hasta la semana 12 fue mayor con ambas dosis de baxdrostat, cercano a una reducción de  $-7,0$  ml por minuto por  $1,73$  m<sup>2</sup> de superficie corporal. Se observó un cambio del 30 % o más en la TFGe durante el tratamiento en el 12,6 % de los pacientes con 1 mg de baxdrostat, en el 15,6 % con 2 mg y en el 1,5 % con placebo. Durante el período de retiro (parte 3), la TFGe se mantuvo estable en los pacientes que recibieron 2 mg de baxdrostat y volvió a los niveles basales en el grupo placebo.

## Conclusión

**El estudio BaxHTN demuestra una clara eficacia del baxdrostat en reducción de la PA contra placebo en pacientes con HTA no controlada o resistente** con un perfil de seguridad aceptable a corto plazo. La supresión de la síntesis de aldosterona complementa y es sinérgica con el bloqueo del SRAA, lo que sumado al efecto natriurético, perfilan al baxdrostat como un fármaco promisorio en pacientes con HTA de difícil manejo en donde la retención de sodio cumple un rol fisiopatológico determinante. Estudios futuros con diseños adecuados deberán evaluar la eficacia y seguridad del baxdrostat a largo plazo, compararlo contra otros antialdosterónicos probados como la espironolactona y demostrar reducción en eventos cardiovasculares, para definir su indicación en el paciente hipertenso.