

## Baxdrostat en el tratamiento de la hipertensión resistente. Estudio de fase 2.

Mason W. Freeman, Yuan-Di Halvorsen, William Marshall, M.D., Mackenzie Pater, Jon Isaacsohn, Catherine Pearce, Brian Murphy, Nicholas Alp, Ajay Srivastava, Deepak L. Bhatt, and Morris J. Brown, for the BrighTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension N Engl J Med 2023;388:395-405.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia antihipertensiva del baxdrostat, un nuevo inhibidor selectivo de la aldosterona sintasa, en pacientes con hipertensión resistente.

**Diseño:** Estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego contra placebo con un seguimiento de 12 semanas.

**Criterios de inclusión:** Mayores de 18 años con presión arterial (PA) de 130-80 mmHG o mayor, quienes recibían dosis estables y completas de al menos 3 drogas antihipertensivas, incluyendo un diurético. Se excluyeron pacientes con PA sistólica (PAS) mayor a 180 mmHg o PA diastólica (PAD) mayor a 110 mmHg, filtrado glomerular < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o diabetes no controlada.

**Pacientes y método de estudio:** Se incluyeron 275 pacientes que se randomizaron en 4 grupos, a recibir una dosis diaria de baxdrostat 0.5 mg (n:69), baxdrostat 1mg (n:70), baxdrostat 2 mg (n:67) o placebo (n:69). Edad media: 61.5, con 55.7% de sexo femenino, 70 % raza blanca y 26% de pacientes diabéticos. Las características basales fueron similares en los grupos.

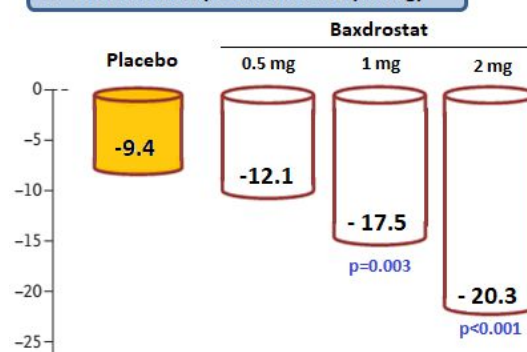
**Resultado de eficacia primario:** Cambio en la PAS en los grupos de tratamiento con baxdrostat comparado con el placebo.

**Resultados de eficacia secundarios:** Cambio en la PAD y en porcentaje de pacientes con PAD menor a 130-80 mmHG al final del seguimiento.

**Punto de seguridad:** Presencia de hiperpotasemia, hiponatremia e hipotensión, que justificaran intervención clínica. Se controló la adherencia por medio de conteo de pastillas a la vez que se midieron niveles de baxdrostat y aldosterona en sangre y orina, además de la actividad de renina plasmática.

**Resultados:** Completaron el estudio 248 pacientes. El baxdrostat mostró una reducción de la PAS dependiente de la dosis:  $-20,3 \pm 2,1$  mmHg,  $-17,5 \pm 2,0$  mmHg y  $-12,1 \pm 1,9$  mmHg con las dosis de 2 mg, 1 mg y 0,5 mg, respectivamente. En el grupo placebo, el cambio fue de  $-9,4$  mmHg (Fig A). La reducción de la PAS observada fue significativamente mayor en el grupo de 2 mg y de 1 mg de baxdrostat contra placebo:  $-11,0$  mmHg; [IC] del 95 %:  $-16,4$  a  $-5,5$ ;  $p < 0,001$  y  $-8,1$  mmHg; IC del 95 %,  $-13,5$  a  $-2,8$ ;  $P = 0,003$ , respectivamente. Sin embargo no se hallaron diferencias significativas contra placebo con 0,5 mg de baxdrostat:  $-2,6$  mmHg; [IC] del 95 %:  $-7,9$  a  $2,7$ ;  $p=0,336$ . La PAD se redujo con 2 mg en  $14,3$  mmHg ( $\pm 1,31$ ) con una diferencia significativa contra placebo de  $-5,2$  mmHg (IC del 95 %:  $-8,7$  a  $-1,6$ ;  $p>0,003$ ). No se registraron muertes ni interrupciones del estudio por eventos adversos (EA) relacionados al tratamiento. Los EA fueron más frecuentes con las dosis de 1 mg y 2 mg. Los efectos reportados con mayor frecuencia ( $\approx 5\%$ ) fueron infección del tracto urinario, hiperpotasemia, cefalea y fatiga, todos en grado leve. No se observaron casos de insuficiencia suprarrenal (Fig B)

**A – Cambios en la presión sistólica (mmHg)**



**B – Efectos adversos**

| Eventos adversos (EA)                                       | Placebo<br>N=69 (%) | Baxdrostat<br>0.5 mg<br>N=69 (%) | Baxdrostat<br>1 mg<br>N=69 (%) | Baxdrostat<br>2 mg<br>N=67 (%) |
|---|---------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EA comunes  | 28 (41)             | 24 (35)                          | 36 (52)                        | 32 (48)                        |
| EA de interés especial (ITU, cefalea, fatiga, hiperkalemia) | 0                   | 1 (1)                            | 5 (7)                          | 2 (3)                          |
| Hiponatremia  | 0                   | 0                                | 2 (3)                          | 1 (2)                          |
| Hipotensión   | 0                   | 0                                | 1 (1)                          | 0                              |
| Hiperkalemia  | 0                   | 0                                | 2 (3)                          | 1 (2)                          |

**Conclusiones:** La inhibición de la aldosterona sintasa con baxdrostat reduce en forma sustancial la PAS y PAD en pacientes hipertensión resistente (HTAR). Se requieren de futuros estudios randomizados con mayor poder estadístico con baxdrostat contrastado contra drogas para definir su indicación en estos pacientes.

## Baxdrostat en el tratamiento de la hipertensión resistente. Estudio de fase 2.

### Discusión:

En pacientes con HTAR las guías actuales recomiendan la adición de espironolactona, un antagonista del receptor de mineralocorticoides, como agente de cuarta línea, cuando no se logra el objetivo de una PAS en consultorio menor a 130-80 mmHg. Los EA a esta droga, como la hiperpotasemia o la ginecomastia, limitan su indicación y el ajuste de dosis mayores si no se logran los objetivos de control de la PA. A pesar de ello, no se ha aprobado ninguna clase nueva de antihipertensivo desde 2007 para estos pacientes.<sup>1</sup>

La reducción de la síntesis de aldosterona por inhibición de la enzima aldosterona sintasa se constituye un promisorio blanco en el tratamiento de la hipertensión, actuando sobre una posible causa de resistencia al tratamiento al suprimir la síntesis hormonal en lugar del bloqueo del receptor de mineralocorticoides. Estudios preclínicos y de fase 1 han demostrado que el baxdrostat presenta una alta selectividad (razón de selectividad de 100:1) por la aldosterona sintasa, en comparación con la enzima 11 $\beta$ -hidroxilasa necesaria para la síntesis de cortisol, enzimas que comparten un 93 % de similitud en su secuencia estructural.<sup>2</sup>

En el presente ensayo, se evaluó la eficacia y seguridad de baxdrostat en pacientes con HTAR al tratamiento, demostrando una marcada reducción en la PAS y PAD que se asoció a disminución de los niveles de la aldosterona plasmática junto a un aumento compensatorio de la actividad de renina plasmática, sin reducción de los niveles de cortisol, por lo que no indujo insuficiencia suprarrenal, efecto que se puede vincular a su acción altamente selectiva. Además, el baxdrostat presentó un aceptable perfil de EA sin presentar pacientes que tuvieran que abandonar en estudio por hiperpotasemia.<sup>3</sup>

Las limitaciones del estudio a remarcar incluyen que no fue diseñado para evaluar los beneficios y riesgos de la inhibición de la aldosterona sintasa más allá de las 12 semanas y que no se comparó la eficacia con otros agentes antihipertensivos. La selección de pacientes con una TFG estimada >45 ml por minuto redujo la probabilidad de hiperpotasemia, y los estudios futuros a mayor plazo podrían determinar si la incidencia de hiperpotasemia y otros eventos adversos difiere de la que presentan los fármacos actualmente recomendados.<sup>3</sup>

Son necesarios estudios con gran cantidad de pacientes, con diseño adecuado, con evaluación de puntos duros y contra drogas, para definir la indicación del baxdrostat en estos pacientes.

*Redacción a cargo del Dr Pablo A. Miguélez. Grupo de trabajo de Farmacología y Farmacoterapia en HTA*

### Lectura Sugerida

- 1- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2018; 71(19):e127-e248.
- 2- Bogman K, Schwab D, Delporte M-L, et al. Preclinical and early clinical profile of a highly selective and potent oral inhibitor of aldosterone synthase (CYP11B2). Hypertension 2017;69:189-96
- 3- Mason W. Freeman, Yuan-Di Halvorsen, William Marshall, M.D., Mackenzie Pater, Jon Isaacsohn, Catherine Pearce, Brian Murphy, Nicholas Alp, Ajay Srivastava, Deepak L. Bhatt, and Morris J. Brown, for the BrigHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med 2023;388:395-405.