

# Un nuevo fármaco resulta prometedor en pacientes con Hipertensión Resistente.

**Dra. Romina R. Diaz**

Médica generalista y de familia. Posgrado en Hipertensión Arterial (SAM), Becaria de la sección de Hipertensión Arterial del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Comentario del artículo:

*Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, Pater M, Isaacsohn J, Pearce C, Murphy B, Alp N, Srivastava A, Bhatt DL, Brown MJ; BrigHTN Investigators. Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension. N Engl J Med. 2022 Nov 7. doi: 10.1056/NEJMoa2213169.*

La Hipertensión Resistente al tratamiento (HTA-R) es aquella que no logra metas menores a 140/90 mmHg con dosis óptimas de 3 o más drogas, las cuales incluyen un diurético. Se ha estudiado que uno de los mecanismos principales fisiopatogénicos de la HTA-R es un estado de hiperaldosteronismo crónico leve. En los hipertensos se demostró que aproximadamente el 15% tiene aumento de la relación aldosterona-renina, porcentaje que aumenta al 25% en pacientes con HTA-R. Es por esta razón que la reducción de la síntesis de aldosterona en investigaciones pasadas se habría presentado como un blanco atractivo para tratar este grupo de pacientes. Pese a ello, las mismas habrían sido infructuosas dada la similitud molecular que existe entre la aldosterona sintasa y la cortisol sintasa, con quien comparte un 93% de semejanza, llevando a que las moléculas experimentales elaboradas hasta este momento se acompañaran de disminuciones drásticas tanto de aldosterona, como de cortisol, resultando en insuficiencia adrenal como principal efecto adverso.

Sin embargo, pareciera que hay una nueva oportunidad para esta iniciativa, ya que el pasado 7 de noviembre se publicó en el *New England Journal of Medicine* el estudio BrigHTN, un ensayo clínico de fase II, presentado simultáneamente en las Scientific Sessions de la *American Heart Association* en la que se introdujo al baxdrostat, la primera droga de este nuevo grupo farmacológico.

El ensayo multicéntrico asignó aleatoriamente a 248 pacientes con HTA-R (presión arterial  $\geq 130/80$  mm Hg y que estaban recibiendo dosis estables de al menos tres agentes antihipertensivos) a baxdrostat (0,5 mg, 1 mg ó 2 mg una vez al día) o placebo durante 12 semanas. El punto final primario fue el cambio en la presión arterial sistólica (PAS) desde el inicio hasta la semana 12 en cada grupo de dosificación de baxdrostat en comparación con el grupo placebo. Los resultados mostraron cambios dependientes de la dosis en la PAS de -20,3, -17,5, -12,1 y -9,4 mmHg en los grupos de 2 mg, 1 mg, 0,5 mg y placebo, respectivamente. La mayor diferencia en el cambio de la PAS se observó entre el

grupo de 2 mg y el grupo placebo: -11,0 mmHg. Al presentar los hallazgos, se observó también que baxdrostat redujo los niveles de aldosterona y aumentó la actividad de la renina plasmática sin reducir el cortisol, lo que respalda su efecto biológico y su selectividad. Además, baxdrostat fue bien tolerado y demostró un perfil de seguridad favorable sin que ocurrieran eventos adversos graves.

Según los resultados, los investigadores afirman que baxdrostat posee el potencial de tratar los trastornos asociados con el exceso de aldosterona, incluida la hipertensión y el hiperaldosteronismo primario, por lo cual actualmente se encuentran otros estudios en marcha en fase II llevándose a cabo en dichas poblaciones.

El estudio de baxdrostat en HTA-R avanzaría a la fase III. Dados los resultados favorables de la droga contrastada con placebo, resultaría interesante en el futuro el estudio comparativo de efectividad entre baxdrostat e inhibidores de receptores de mineralocorticoides como espironolactona o eplerenona, siendo estos el recurso principal con el que cuenta la comunidad médica para resolver los estados de hiperaldosteronismo relativos a la HTA-R.

## Lecturas recomendadas

- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), Federación Argentina de Cardiología (FAC). (2018). <http://www.saha.org.ar/pdf/formacion/CONSENSO-SAHA-1.pdf>
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Jr, Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C., et al (2018). 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. *Hypertension*, 71(6), e13–e115.
- Hipertensión resistente Puesta al día. Grupo de Trabajo de Hipertensión Resistente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. (2020) <https://saha.org.ar/junio/Libro-SAHA-RES-completo.pdf>