

Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension.

Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al. Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension. N Engl J Med 2025;392:1813-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2501440.

Diseño: Estudio fase 2b, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia antihipertensiva de lorundrostat administrado una vez al día en pacientes con hipertensión arterial no controlada. Todos los participantes recibieron un esquema antihipertensivo estandarizado, compuesto por olmesartán 40 mg/día más indapamida 2,5 mg/día o hidroclorotiazida 25 mg/día; en aquellos que requerían tres o más fármacos antihipertensivos se añadió amlodipina 10 mg/día.

Características de los pacientes: Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial no controlada, definida por un monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) de 24 horas con una presión arterial sistólica promedio de 130–180 mmHg o una presión arterial diastólica promedio >80 mmHg, en tratamiento con al menos dos fármacos antihipertensivos.

Se excluyeron pacientes con una tasa de filtrado glomerular estimada <45 ml/min/1,73 m², potasio sérico >5 mmol/L o sodio sérico <135 mmol/L..

Número de pacientes y régimen estudiado: 285 pacientes aleatorizados, asignados a placebo (n=95), lorundrostat 50 mg/día (grupo de dosis estable) por 12 semanas (n=94) o lorundrostat 50-100 mg/día por 8 semanas (grupo de ajuste de dosis) (n=96).

Criterio de valoración primario: Cambio en la presión arterial sistólica en 24 hs desde el inicio (aleatorización) hasta la semana 12. **Criterio de valoración secundario clave:** Cambio en la presión arterial sistólica de 24 horas desde el inicio hasta la semana 4.

Resultados:

A las 12 semanas, la reducción media de la presión arterial sistólica promedio de 24 horas fue de 15,4 mmHg en el grupo de dosis estable, de 13,9 mmHg en el grupo con ajuste de dosis y de 7,4 mmHg en el grupo placebo.

A las 4 semanas, cuando todos los participantes tratados recibían la dosis inicial de lorundrostat, la reducción de la presión arterial sistólica promedio de 24 horas fue 5,3 mmHg mayor que en el grupo placebo (P < 0,001). Posteriormente, entre las semanas 4 y 12, únicamente en el grupo con ajuste de dosis, el incremento de la dosis en los pacientes que no habían alcanzado una respuesta adecuada se asoció con una reducción adicional de 17,5 mmHg.

Efectos adversos

Evento	Placebo (n = 94)	Lorundrostat, Dosis estable (n = 94)	Lorundrostat, Ajuste de dosis (n = 95)
Cualquiera de interés especial	16%	24%	32%
Hipotensión	3%	9%	8%
Hiperkalemia	0	5%	8%
Hiponatremia	6%	9%	11%
Reducción del filtrado glomerular	3%	3%	7%

Criterio de valoración secundario

Cambio ajustado con placebo en la presión arterial sistólica promedio de 24 horas en la semana 4

Cualquier dosis (n = 188)	Régimen estandarizado con 2 drogas (n = 117)	Régimen estandarizado con 3 drogas (n = 71)
-5,3 mmHg (-8,4 a -2,3) p<0.001	-6,1 mmHg (-10,8 a -1,4) p 0.001	-4,6 mmHg (-10,6 a 1,5) p 0.06

En el grupo de dosis estable de lorundrostat, el 31% de los pacientes presentó efectos adversos leves y el 5% efectos adversos graves. En el grupo con ajuste de dosis, estas proporciones fueron del 26% y el 11%, respectivamente. Se observó hiperpotasemia que requirió modificación de la dosis en el 5% de los pacientes del grupo de dosis estable y en el 8% del grupo con ajuste de dosis. La hiponatremia que requirió modificación de la dosis ocurrió en el 9% y el 11% de los pacientes, respectivamente, mientras que la reducción del filtrado glomerular que motivó un ajuste de dosis se presentó en el 3% y el 7%. No se registraron casos de hiper ni de hipocortisolismo que requirieran modificar la dosis o suspender el tratamiento

Lorundrostat Efficacy and Safety in Patients with Uncontrolled Hypertension

Conclusiones: Lorundrostat se asoció con una mayor reducción de la presión arterial promedio de 24 horas que placebo en pacientes con hipertensión arterial no controlada y resistente al tratamiento

La hipertensión arterial continúa siendo el principal factor de riesgo modificable de enfermedad cardiovascular a nivel mundial. A pesar de la disponibilidad de múltiples estrategias terapéuticas, un porcentaje importante de pacientes no logra un adecuado control de la presión arterial, por lo que continúa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Lorundrostat (MLS-101), un inhibidor selectivo de la aldosterona sintetasa (CYP11B2), representa una estrategia innovadora al actuar sobre una enzima clave en la síntesis de aldosterona. En este estudio demostró una reducción significativa de la presión arterial respecto de placebo, con un perfil de seguridad aceptable. Entre las fortalezas del estudio se destacan la utilización de un tratamiento antihipertensivo estandarizado y del monitoreo ambulatorio de presión arterial de 24 horas, lo que permitió identificar pacientes con hipertensión verdaderamente no controlada. La disminución del filtrado glomerular observada con lorundrostat fue interpretada por los autores como un cambio hemodinámico esperado tras el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; sin embargo, este hallazgo deberá confirmarse en estudios de mayor duración. Asimismo, aunque la estrategia de ajuste de dosis no mostró un beneficio adicional evidente respecto de la dosis estable, este resultado debe interpretarse con cautela debido al reducido número de pacientes que requirió escalamiento de la dosis. En conjunto, estos hallazgos respaldan el potencial de la inhibición de la aldosterona sintetasa como una nueva alternativa terapéutica para pacientes con hipertensión arterial no controlada o resistente, a la espera de los resultados de los estudios de fase 3

Bibliografía:

- 1- Aquieri A, Rodríguez P, Vissani S, y cols. Consenso Argentino de hipertensión arterial. Rev Argent Cardiol 2025;93 (Suplemento 10): 1-70. <https://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s10>
- 2- Carey, R. M., Calhoun, D. A., Et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension (Dallas, Tex. : 1979), 72(5), e53–e90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>