

Lorundrostat en la Hipertensión No Controlada y Aparentemente Resistente: Resultados del Ensayo LAUNCH-HTN

Saxena M, et al. JAMA. 2025;334(5):409-418.

Introducción

Uno de cada tres adultos presenta hipertensión arterial (HTA) y alrededor del 40% no alcanza un control óptimo de la presión arterial (PA), lo que incrementa el riesgo de daño de órgano blanco y enfermedad cardiovascular.

Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes hipertensos presenta una producción desregulada de aldosterona, frecuentemente no diagnosticada ni tratada.

Los estudios de fase 2 TARGET-HTN y ADVANCE-HTN demostraron la eficacia de lorundrostat para reducir la PA en pacientes con HTA no controlada.

Objetivo

Evaluar la eficacia, tolerabilidad y seguridad de lorundrostat en pacientes con HTA no controlada, incluida la HTA aparentemente resistente al tratamiento.

Materiales y métodos

Ensayo de fase 3 realizado en 159 centros de 13 países. Se incluyeron pacientes tratados con dos a cinco antihipertensivos en dosis estables, con presión arterial sistólica (PAS) de 135–180 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) de 65–110 mmHg, o PAD aislada de 90–110 mmHg.

Se excluyeron pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) <45 mL/min/1,73 m², potasemia ≥ 5 mEq/L o natremia ≤ 135 mEq/L durante la evaluación inicial, o potasemia $\geq 4,8$ mEq/L al momento de la aleatorización. No se permitió el uso de antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores del canal epitelial de sodio ni otros diuréticos ahorradores de potasio.

El estudio comprendió una etapa de selección, dos semanas de tratamiento simple ciego y doce semanas de tratamiento doble ciego. Los participantes fueron aleatorizados a:

- Lorundrostat 50 mg durante seis semanas, con aumento a 100 mg si persistía una PAS no atendida ≥ 130 mmHg y se cumplían los criterios de seguridad.
- Lorundrostat 50 mg durante doce semanas.
- Placebo durante doce semanas.

La PA se evaluó mediante cinco mediciones oscilométricas automatizadas no atendidas, realizadas antes de la toma de la medicación. Este procedimiento disminuye la influencia del observador y permite obtener una medición estandarizada y reproducible.

Resultados

Se aleatorizaron 1083 pacientes. La edad media fue de 61,6 años, el 46,9% eran mujeres, el 28,7% personas negras y el 67,7% personas blancas. El 63,3% presentaba obesidad.

A las seis semanas, la PAS disminuyó 16,9 mmHg con lorundrostat 50 mg y 7,9 mmHg con placebo, con una diferencia ajustada de $-9,1$ mmHg ($p < 0,001$). El efecto fue consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el IMC y el número de antihipertensivos utilizados.

El 44,1% de los pacientes tratados con lorundrostat alcanzó una PAS < 130 mmHg, frente al 24,1% con placebo ($p = 0,003$). A las 12 semanas, la diferencia ajustada frente a placebo fue de $-11,7$ mmHg con lorundrostat 50 mg y de $-8,4$ mmHg en la rama con posible titulación a 100 mg. El aumento de dosis no aportó un beneficio adicional.

Seguridad

Los eventos adversos fueron mayoritariamente leves o moderados y las discontinuaciones por hiperpotasemia, hiponatremia o deterioro de la función renal fueron infrecuentes ($< 1\%$).

Saxena, L. Laffin, C. Borghi, B. Fernandez Fernandez, J. K. Ghali, B. Kopjar, K. Polu, S. D. Roge. Lorundrostat in Participants With Uncontrolled Hypertension and Treatment-Resistant Hypertension The Launch-HTN Randomized Clinical Trial, B. T. Slingsby, F. Strutz, L. Vogt, M. R. Weir, D. Rodman, for the Launch-HTN Investigators. JAMA. 2025;334(5):409-418.

Discusión

LAUNCH-HTN fue un ensayo de fase 3 que evaluó lorundrostat, un inhibidor de la aldosterona sintasa, frente a placebo durante 12 semanas en pacientes con HTA no controlada o aparentemente resistente. Lorundrostat 50 mg produjo una reducción significativa de la PA desde la sexta semana. En quienes permanecieron no controlados, el aumento a 100 mg no aportó un beneficio adicional. El tratamiento fue bien tolerado y los eventos adversos fueron, en su mayoría, leves o moderados. El perfil general de seguridad de lorundrostat 50 mg fue concordante con el observado con baxdrostat en el estudio BrigHTN, aunque se trata de una comparación indirecta entre ensayos.

Limitaciones

Seguimiento breve, de solo 12 semanas, aunque el estudio continúa con una fase abierta para evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo. Ausencia de evaluación de la presión arterial mediante MAPA.

Comentario final

La producción desregulada de aldosterona es frecuente y permanece subdiagnosticada. Aunque los antagonistas del receptor mineralocorticoide son eficaces, las guías los reservan habitualmente como cuarto fármaco y su uso puede verse limitado por sus efectos adversos.

Lorundrostat representa una estrategia prometedora para la HTA no controlada y aparentemente resistente. Sin embargo, se requieren estudios de mayor duración, comparaciones activas y evidencia sobre resultados cardiovasculares y renales.

Lecturas sugeridas:

1. Laffin LJ, Rodman D, Luther JM, et al; Target-HTN Investigators. Aldosterone synthase inhibition with lorundrostat for uncontrolled hypertension: the Target-HTN randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(12):1140-1150.
2. Laffin LJ, Kopjar B, Melgaard C, et al; Advance-HTN Investigators. Lorundrostat efficacy and safety in patients with uncontrolled hypertension. N Engl J Med. 2025;392(18):1813-1823.
3. Freeman MW, Halvorsen YD, Marshall W, et al; BrigHTN Investigators. Phase 2 trial of baxdrostat for treatment-resistant hypertension. N Engl J Med. 2023;388(5):395-405.