

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

17 DE FEBRERO DE 2023

Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial

Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease

Cristina Ferrero Sanz
Adjunto de Medicina Interna
CAULE

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

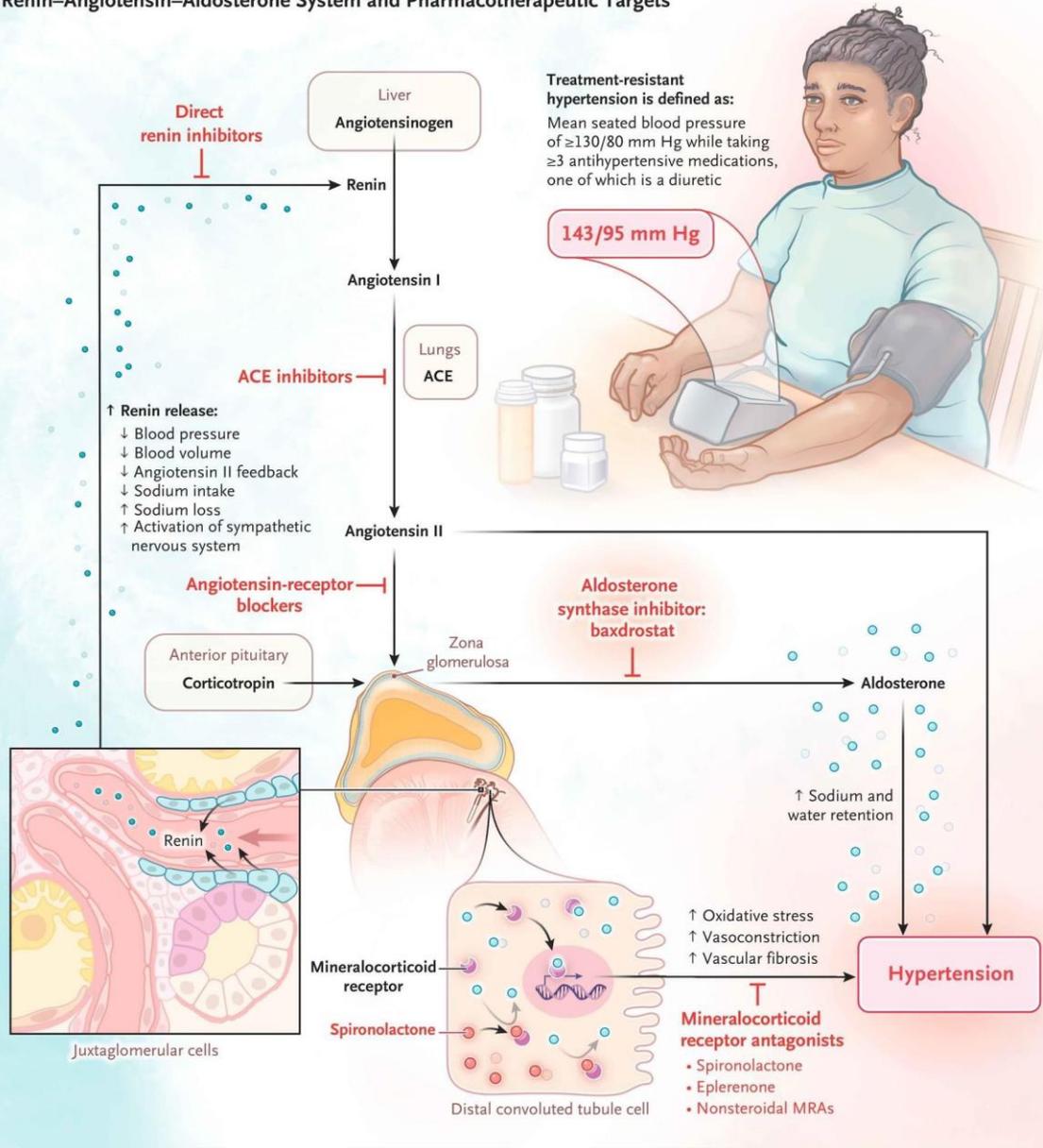
FEBRUARY 2, 2023

VOL. 388 NO. 5

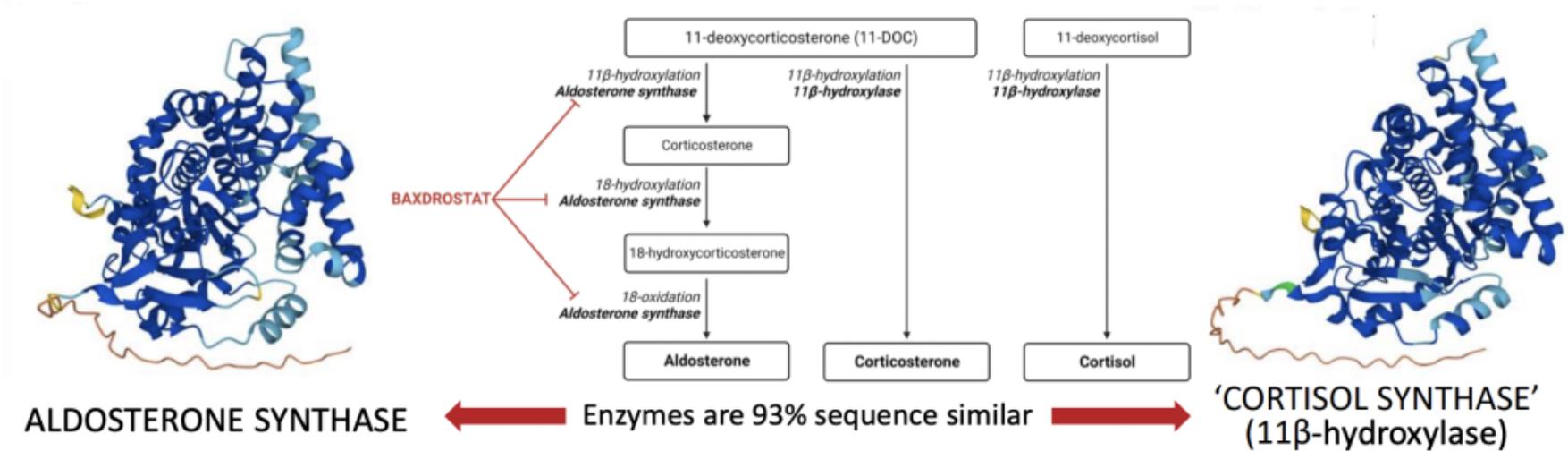
Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

Mason W. Freeman, M.D., Yuan-Di Halvorsen, Ph.D., William Marshall, M.D., Mackenzie Pater, Ph.D., Jon Isaacsohn, M.D., Catherine Pearce, D.H.Sc., Brian Murphy, M.D., M.P.H., Nicholas Alp, M.D., Ajay Srivastava, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., and Morris J. Brown, M.D., for the BrigHTN Investigators*

Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Pharmacotherapeutic Targets



INTRODUCCIÓN



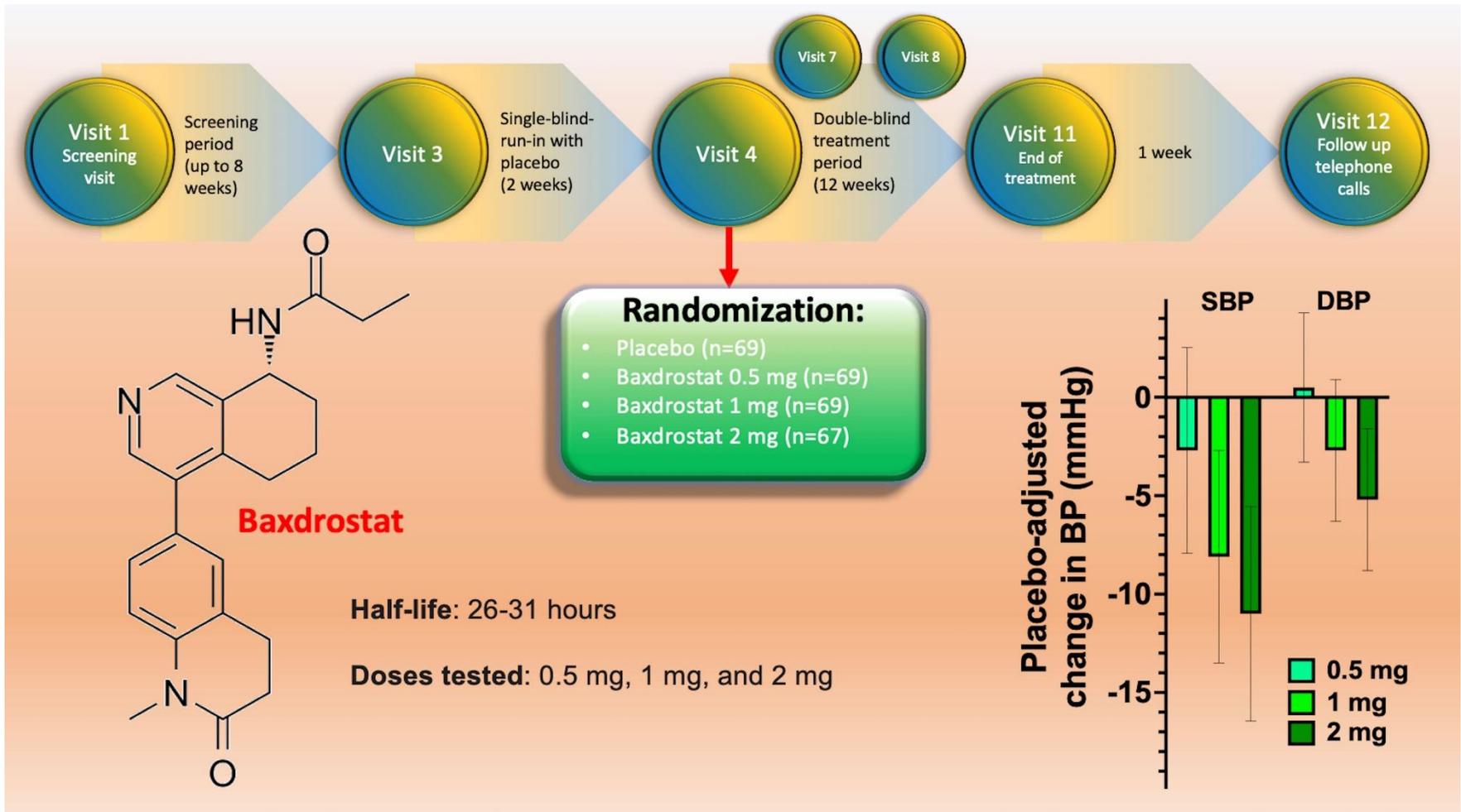
Diagnostic and Interventional Cardiology. News | Hypertension | November 09, 2022

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio BrigHTN, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos.
- OBJETIVO PRIMARIO: Cambio en la presión arterial sistólica al final de la semana 12 en el grupo de Baxdrostat comparado con placebo
- OBJETIVOS SECUNDARIOS:
 - 1.-Cambio en la presión arterial diastólica
 - 2.-Porcentaje de pacientes con TA<130/80 al finalizar el tratamiento
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con tensión arterial $\geq 130/80$ en tratamiento con 3 o más fármacos (uno de ellos un diurético)
- Criterios de exclusión:
 - TA $\geq 180/110$
 - TEGF < 45 ml/min
 - Diabetes mal controlada

MATERIAL Y MÉTODOS

n=275=>248 (90%)



RESULTADOS

TAS media $147,8 \pm 12$
TAD media $87,9 \pm 6$

IMC 32,6

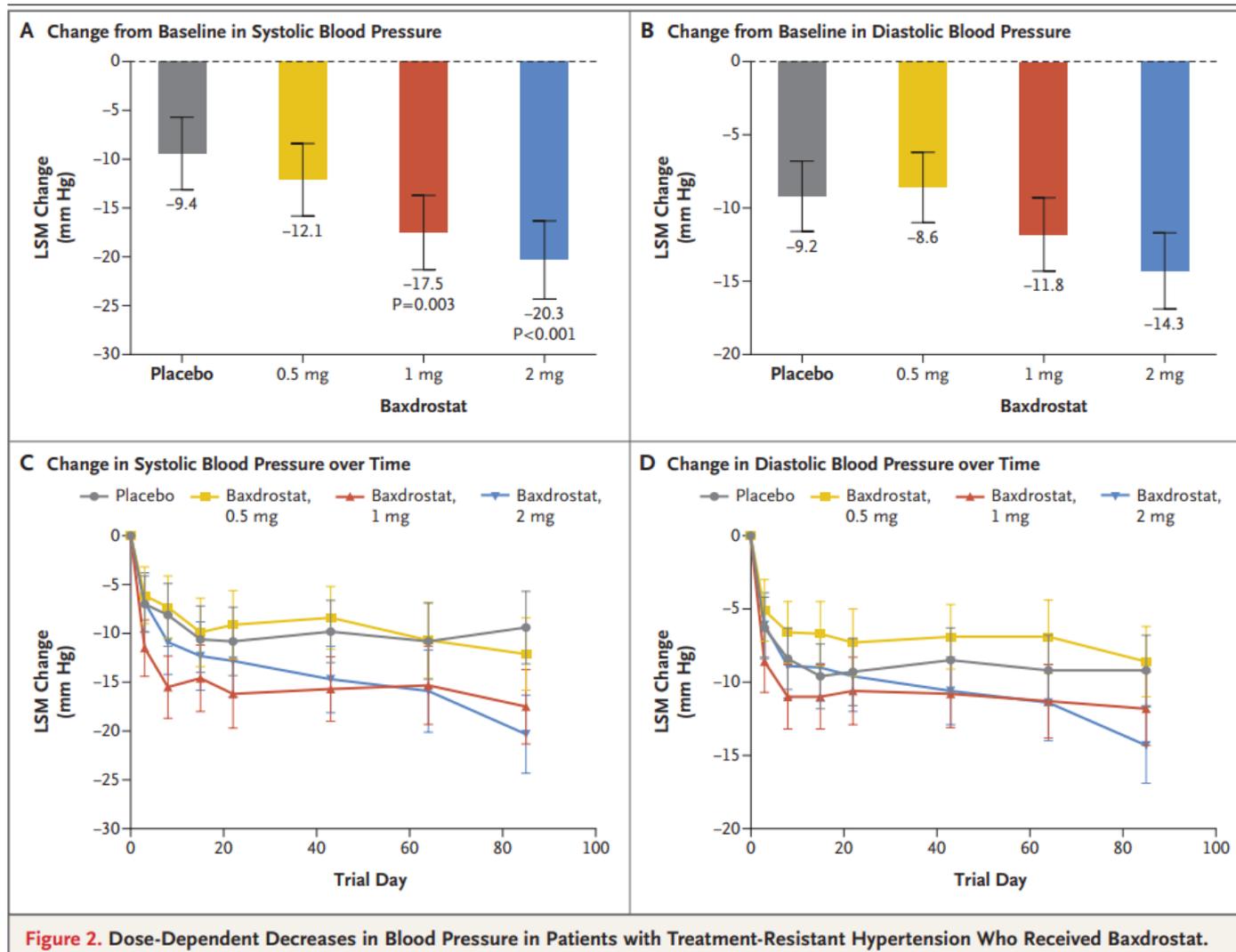
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Placebo (N = 69)	Baxdrostat, 0.5 mg (N = 69)	Baxdrostat, 1 mg (N = 70)	Baxdrostat, 2 mg (N = 67)
Age				
Mean — yr	63.8±10.8	61.5±10.3	62.7±10.1	61.2±10.8
<65 yr — no. (%)	32 (46)	39 (56)	39 (56)	41 (61)
≥65 yr — no. (%)	37 (54)	30 (43)	31 (44)	26 (39)

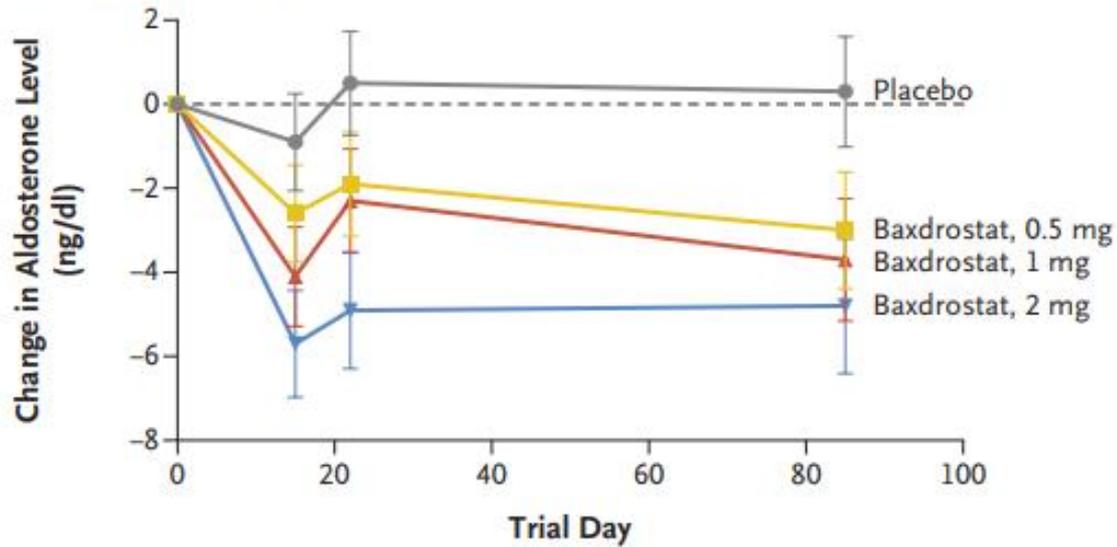
Estimated glomerular filtration rate				
Mean — ml/min/1.73 m ²	85.5±17.5	81.0±20.4	83.2±20.6	85.2±19.4
<60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	6 (9)	14 (20)	11 (16)	8 (12)
≥60 ml/min/1.73 m ² — no. (%)	63 (91)	55 (80)	59 (84)	59 (88)

Background antihypertensive drug — no. (%)				
Diuretic	69 (100)	69 (100)	70 (100)	67 (100)
Beta-blocker	47 (68)	44 (64)	41 (59)	35 (52)
Calcium-channel blocker	47 (68)	44 (64)	49 (70)	47 (70)
ACE inhibitor or ARB	63 (91)	64 (93)	65 (93)	64 (96)
General antihypertensive drug	9 (13)	8 (12)	11 (16)	8 (12)

RESULTADOS



B Serum Aldosterone



	Mean (\pm SD) Baseline Serum Aldosterone Level <i>ng/dl</i>
Placebo	6.7 \pm 4.8
Baxdrostat, 0.5 mg	6.9 \pm 4.2
Baxdrostat, 1 mg	7.9 \pm 5.8
Baxdrostat, 2 mg	8.4 \pm 5.5

Effects of Baxdrostat on Pharmacodynamic Measures.

N Engl J Med 2023;388:395-405.

CONCLUSIONES

1. Baxdrostat demostró una reducción significativa de la presión arterial en pacientes con HTA resistente en comparación con placebo.
2. No se registraron efectos adversos graves.
3. Ningún paciente abandonó el tratamiento por hiperpotasemia.

VENTAJAS

1. Muy bajo riesgo de insuficiencia adrenal gracias a su elevada selectividad en el mecanismo de acción.
2. Muy pocos casos presentaron hiperpotasemia recurrente.

Table 2. Adverse Events That Occurred during the Treatment Period.

Event	Placebo (N = 69)		Baxdrostat, 0.5 mg (N = 69)		Baxdrostat, 1 mg (N = 69)		Baxdrostat, 2 mg (N = 67)	
	No. of Patients with Event (%)	No. of Events						
Any serious adverse event*	2 (3)	3	0	0	2 (3)	3	6 (9)	12
Any adverse event	28 (41)	50	24 (35)	38	36 (52)	77	32 (48)	67
Adverse event of special interest†	0	0	1 (1)	1	5 (7)	6	2 (3)	3
Hyponatremia	0	0	0	0	2 (3)	2	1 (2)	1
Hypotension	0	0	0	0	1 (1)	1	0	0
Potassium level ≥6.0 mmol/liter	0	0	0	0	2 (3)	2	1 (2)	1
Potassium level between 5.5 and 5.9 mmol/liter on at least two con- secutive occasions‡	0	0	1 (1)	1	2 (3)	2	1 (2)	1

LIMITACIONES



1. No sabemos los riesgos y beneficios más allá de las 12 semanas de tratamiento
2. No estudio comparativo con otros agentes antihipertensivos
3. Incluye pacientes con una TEFG superior a 45ml/min
4. Incluye pacientes con tasa de adherencia de al menos un 70%

Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial

Joan Carles Trullàs ^{1,2*}, José Luis Morales-Rull³, Jesús Casado⁴,
Margarita Carrera-Izquierdo⁵, Marta Sánchez-Marteles⁶, Alicia Conde-Martel⁷,
Melitón Francisco Dávila-Ramos⁸, Pau Llácer⁹, Prado Salamanca-Bautista¹⁰,
José Pérez-Silvestre¹¹, Miguel Ángel Plasín¹², José Manuel Cerqueiro¹³, Paloma Gil¹⁴,
Francesc Formiga ¹⁵, Luis Manzano¹⁶, and CLOROTIC trial investigators

Tratamiento diurético combinado en
Insuficiencia Cardíaca:
Diurético tiazídico + Diurético de asa

Existe mucha experiencia de uso pero muy
poca evidencia científica

Estudio CLOROTIC: primer ensayo clínico que
ha probado la eficacia y seguridad de la HCT Vs
placebo añadida al diurético de asa



MATERIAL Y MÉTODOS

Study population

Randomized, double-blind,
placebo-controlled clinical trial



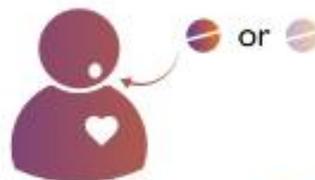
History of chronic heart failure

Treatment with oral furosemide
(80-240 mg/day)

Admission for acute decompensation



230 patients were randomized to
5 days of oral treatment with
hydrochlorothiazide or placebo



83 years-old



48% women



Comorbidities



HF-PEF 65%

DOSIS HCT:

FG > 50 ml/min => 25 mg/día

FG 20-50 ml/min => 50 mg/día

FG < 20 ml/min => 100 mg/día

Alto RCV basal
FG medio 43 ml/min
51% NYHA III
NT-proBNP 4672pg/mL

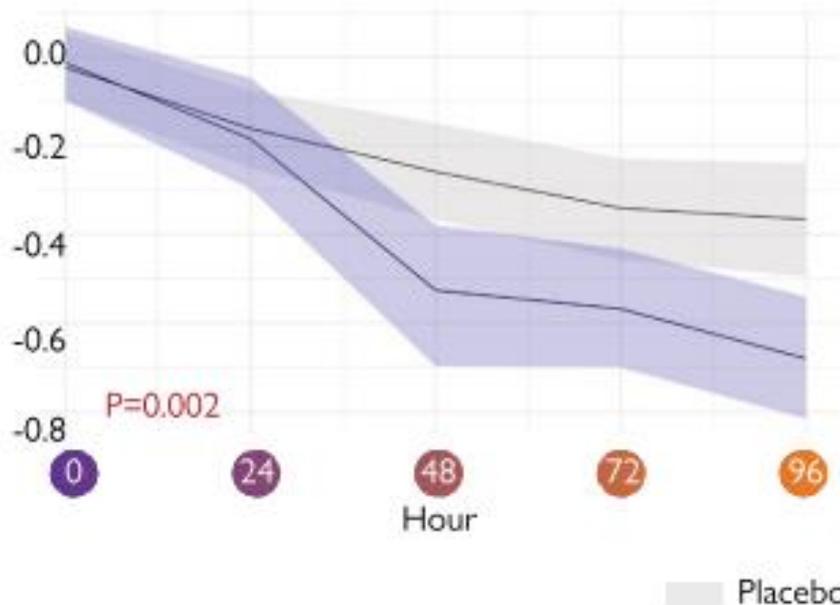
MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS	VARIABLES
OBJETIVO PRINCIPAL	
Síntomas congestivos	VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIA <ul style="list-style-type: none">• Pérdida de peso• Cambios en la escala de disnea
	VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS <ul style="list-style-type: none">• Diuresis en 24 horas• Clase funcional de la NYHA
OBJETIVO DE SEGURIDAD	
Alteraciones en la función renal	Cambios en el FG y la creatinina
Alteraciones en los electrolitos	Cambios en los niveles de sodio y potasio en sangre y orina

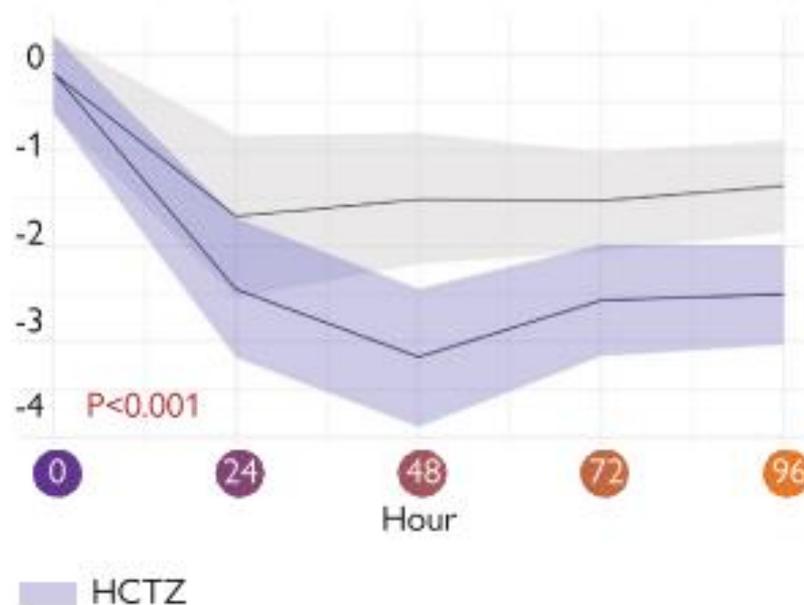
RESULTADOS

Efficacy

Changes in weight (kg)
from baseline to 96 hours



Changes in weight per 40mg of furoseimide
from baseline to 96 hours



Metrics of diuretic response	Placebo (n = 116)	HCT (n = 114)	P-value
24 h diuresis quantification (mL)	1400 (1100–2162)	1775 (1212–2238)	0.05
Hospital length of stay (days)	7.0 (6.0–12.5)	7.0 (5.0–9.0)	0.170
All-cause mortality at 30 days	7 (6.0%)	11 (9.6%)	0.438

RESULTADOS

Safety	Placebo	HCTZ	p-value
All-cause mortality at 90 days	19 (16.4%)	23 (20.2%)	0.566
All-cause rehospitalizations at 90 days	40 (34.5%)	43 (37.7%)	0.709
Impaired renal function (serum creatinine and eGFR)	20 (17.2%)	53 (46.5%)	<0.001
Hyponatraemia (Na ⁺ ≤ 130 mmol/L) - (Na ⁺ ≤ 125 mmol/L)	6 (5.2%)—2 (1.7%)	10 (8.8%)—3 (2.6%)	0.416—0.682
Hypokalaemia (K ⁺ ≤ 3.0 mmol/L) - (K ⁺ ≤ 2.5 mmol/L)	18 (16.1%)—0 (0.0%)	43 (40.6%)—2 (1.8%)	<0.001—0.245
Serious adverse events	27 (23.3%)	26 (22.8%)	0.93



CONCLUSIONES

1. Este estudio contribuye a reforzar el papel complementario de la hidroclorotiazida en el manejo de la insuficiencia cardiaca en pacientes que no responden de forma satisfactoria a diuréticos de asa.

PERO...

- 1) No permite generalizar su empleo en todos los pacientes
- 2) Queda saber el posible beneficio sobre:
 - a) la estancia hospitalaria
 - b) el reingreso
 - c) la mortalidad



¿Debería iniciarse el tratamiento combinado de forma precoz en pacientes hospitalizados por IC?

¿Podría ampliarse la indicación a pacientes sin tratamiento previo con diuréticos del asa o con baja dosis de estos?

¿Existe un nivel de congestión mínimo a partir del cual existe beneficio de la terapia combinada?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 1, 2022

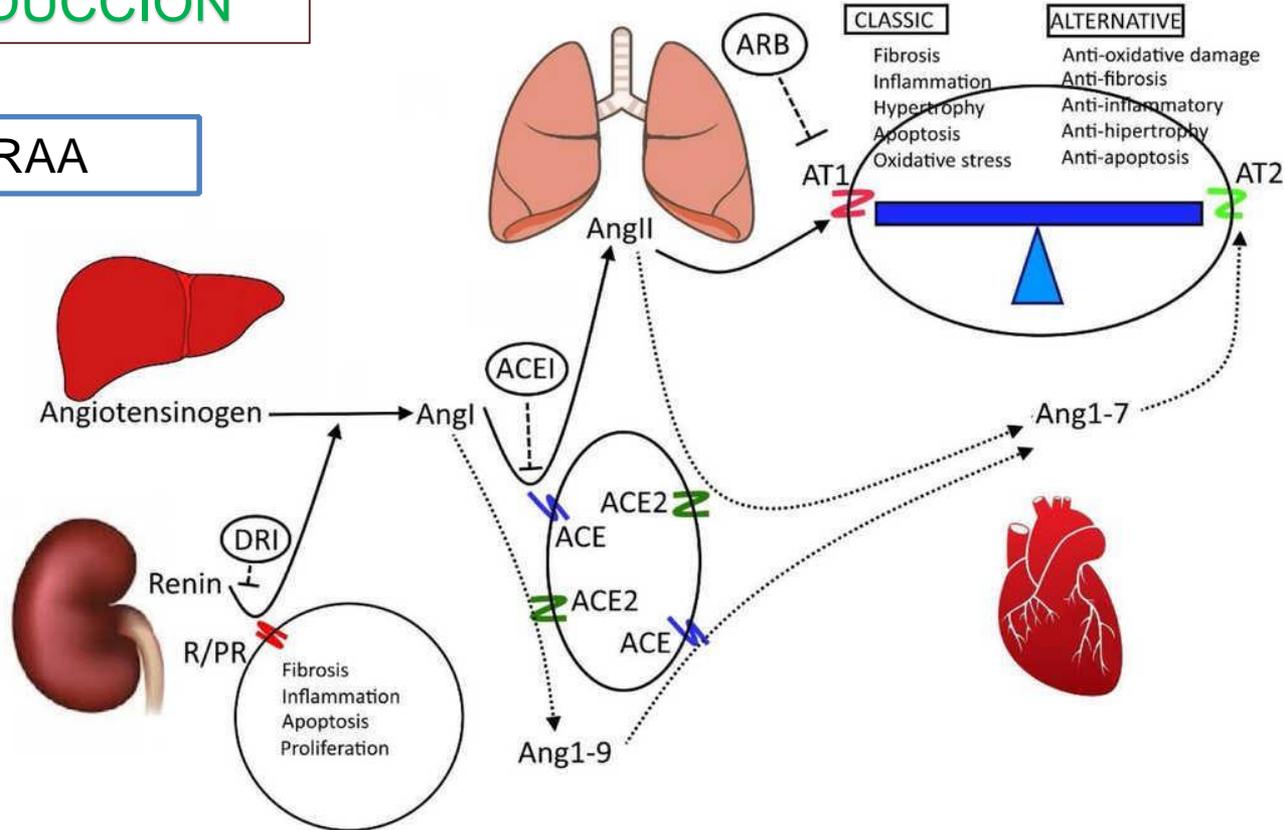
VOL. 387 NO. 22

Renin–Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease

Sunil Bhandari, Ph.D., Samir Mehta, M.Sc., Arif Khwaja, Ph.D., John G.F. Cleland, M.D., Natalie Ives, M.Sc., Elizabeth Brettell, B.Sc., Marie Chadburn, Ph.D., and Paul Cockwell, Ph.D., for the STOP ACEi Trial Investigators*

INTRODUCCIÓN

ISRAA



Endocrinol Diabetes Nutr. 2022;69:52-62

1. Reducen proteinuria
2. Retrasan progresión ERC
3. Protegen eventos cardiovasculares
4. Disminuyen hospitalización por IC

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio STOP-ACEi, multicéntrico, randomizado, abierto.
- **OBJETIVO PRIMARIO:** Tasa de filtrado glomerular estimada a los 3 años en pacientes con ERC tras la interrupción o mantenimiento del tratamiento con ISRAA.
- **Criterios de inclusión:** Pacientes con **ERC estadio 4 o 5** (TEFG<30ml/min) con:
 - ✓ Descenso TEFG>2ml/min en últimos 2 años
 - ✓ IECA/ARA2 últimos 6 meses
- **Criterios de exclusión:**
 - Infarto o ictus en los últimos 6 meses
 - HTA mal controlada

OBJETIVOS SECUNDARIOS:



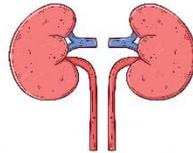
RESULTADOS: Características basales

n = 411



63 años

♂ 68%



TEFG media 18 ml/min



Nefropatía diabética 21%



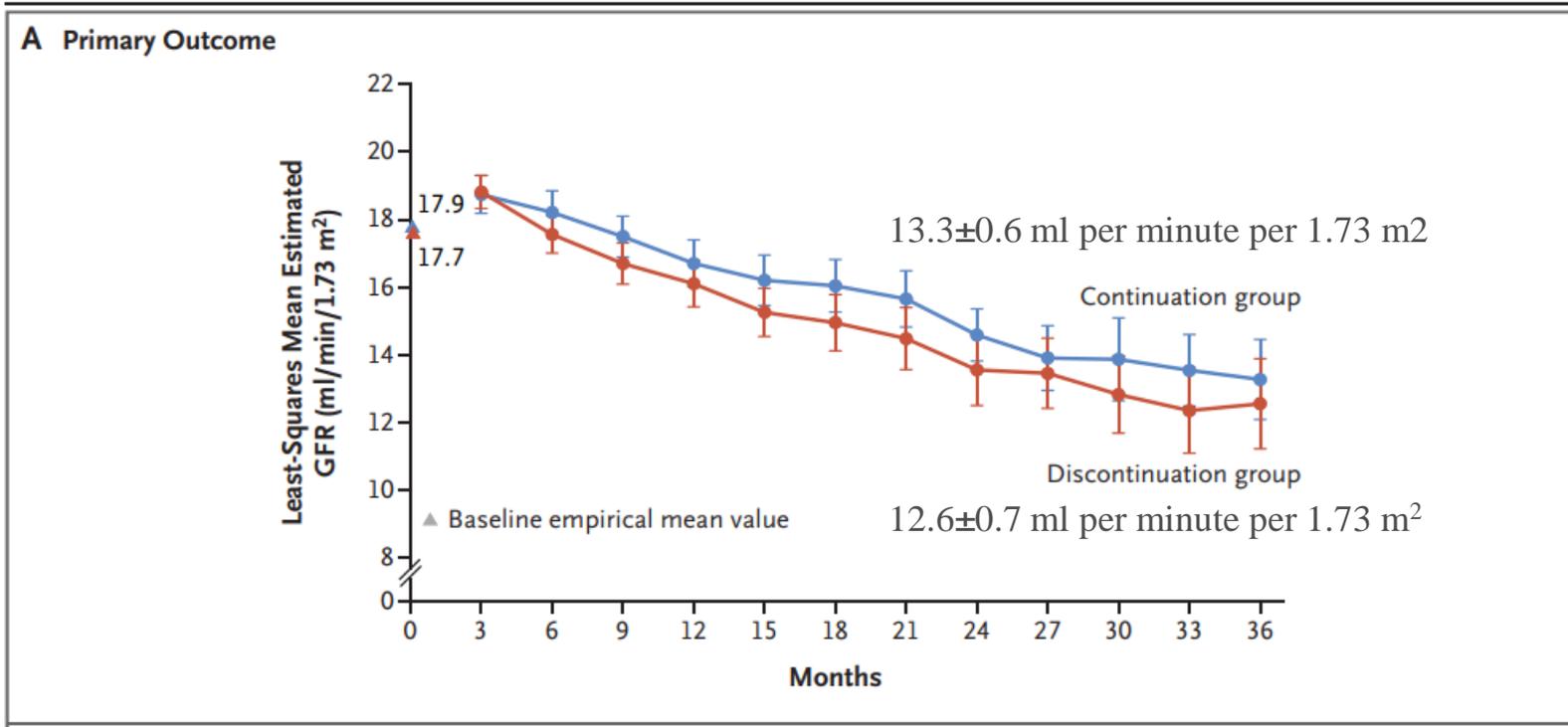
TAS media 136
TAD media 77



Tratamiento crónico:

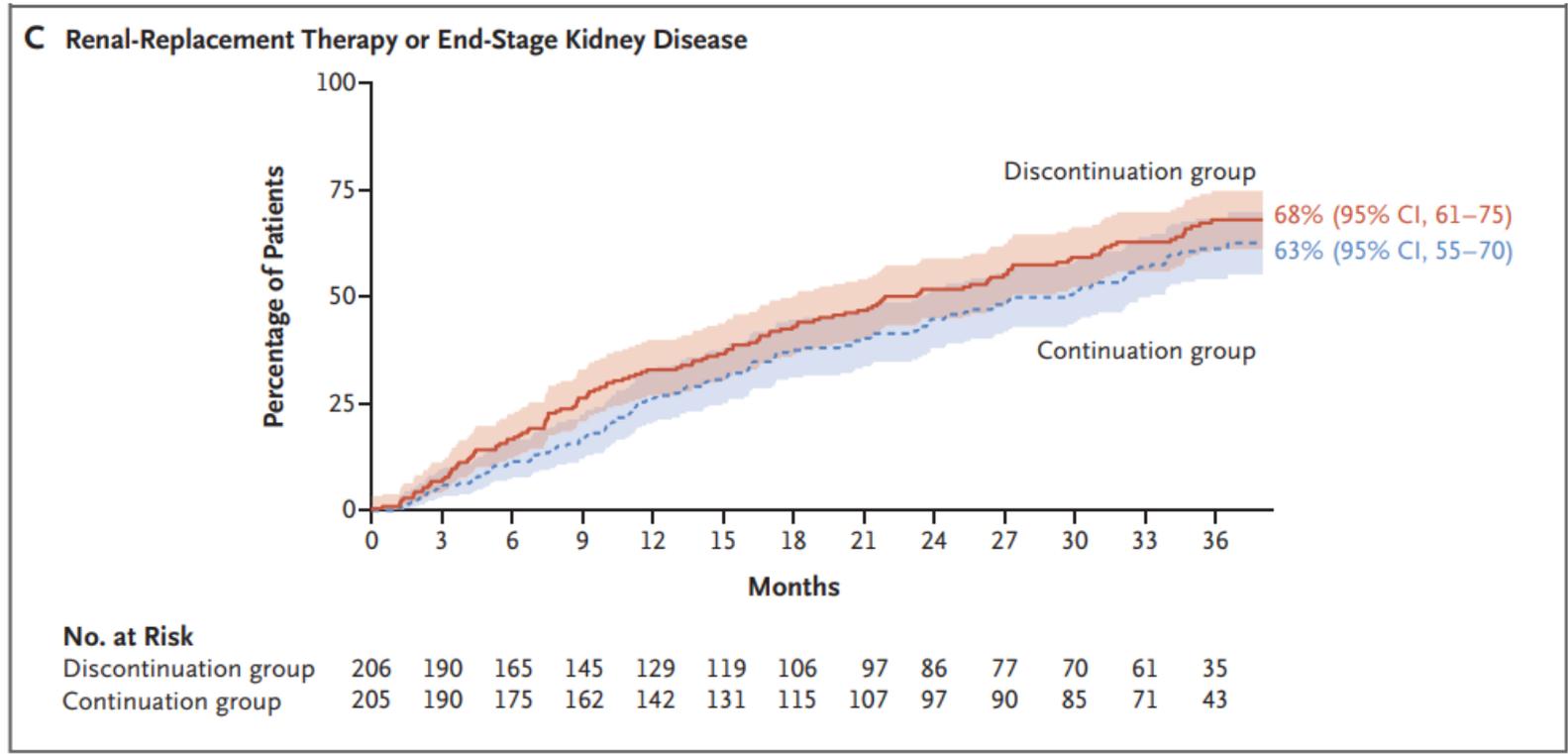
- 58% 3 o más antihipertensivos
- 65% estatinas

RESULTADOS



(difference, -0.7; 95% confidence interval [CI], -2.5 to 1.0; P=0.42)

RESULTADOS



EVENTOS ADVERSOS (grupo interrupción vs grupo continuación):

- Cardiovasculares (108 vs. 88)
- Muertes (20 vs. 22)

CONCLUSIONES

1. En pacientes con ERC leve o moderada el uso de inhibidores del SRA ha demostrado beneficio en el descenso de la tasa de filtrado glomerular.
2. Sin embargo en pacientes con ERC avanzada no existen diferencias significativas sobre la TEFG entre continuar o interrumpir el tratamiento.
3. El control tensional fue similar en ambos grupos