

Zilebesirán como ARN interferente para el tratamiento de hipertensión leve a moderada: Ensayo clínico aleatorizado KARDIA-1

George L. Bakris, MD; Manish Saxena, MBBS; Anil Gupta, MD; Fadi Chalhoub, MD; Jongtae Lee, MD; Daniel Stiglit, MSc; Nune Makarova, MD; Nitender Goyal, MD; Weinong Guo, MD; Dion Zappe, PhD; Akshay S. Desai, MD; for the KARDIA-1 Study Group. JAMA. 2024;331(9):740-749. doi:10.1001/jama.2024.0728. Febrero 2024

Objetivo: Evaluar la eficacia antihipertensiva y la seguridad de diferentes regímenes de dosificación de zilebesirán, un agente de interferencia de ARN que se inyecta por vía subcutánea y que actúa sobre la síntesis hepática de angiotensinógeno, silenciándolo en hasta un 80%.

Diseño del Estudio: Este estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y de búsqueda de dosis de zilebesirán frente a placebo se llevó a cabo en 78 centros de 4 países (Canadá, Ucrania, Estados Unidos de América y el Reino Unido) El inicio del cribado tuvo lugar en julio de 2021 y la última visita de los pacientes fue en junio de 2023.

Criterios de Inclusión: Los pacientes elegibles incluían adultos de entre 18 y 75 años con hipertensión arterial que no recibía tratamiento, o que recibían un régimen estable de hasta 2 terapias antihipertensivas y tenían una presión arterial sistólica (PAS) ambulatoria media diurna entre 135 mmHg y 160 mmHg después de la suspensión de la medicación antihipertensiva de base. Se excluyeron pacientes con hipertensión secundaria, hipotensión ortostática, una concentración sérica de potasio superior a 5 mEq/L (5 mmol/L) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 30 mL/min/1,73 m² o inferior, o diabetes mellitus mal controlada.

Población: De los 1517 pacientes evaluados inicialmente para su inclusión en el estudio, 394 fueron aleatorizados: 79 para recibir placebo; 79 para recibir zilebesirán 150 mg, una vez cada 6 meses; 78 para recibir zilebesirán 300 mg cada 6 meses; 79 para recibir zilebesirán 300 mg, cada 3 meses; y 79 para recibir zilebesirán, 600 mg, cada 6 meses.

Resultado Principal: Zilebesirán logró reducciones significativas y sostenidas de la presión arterial sistólica (PAS) media de 24 horas frente a placebo. Las reducciones placebo-ajustadas fueron:

- 150 mg: -14,1 mmHg (mes 3) y -11,1 mmHg (mes 6)

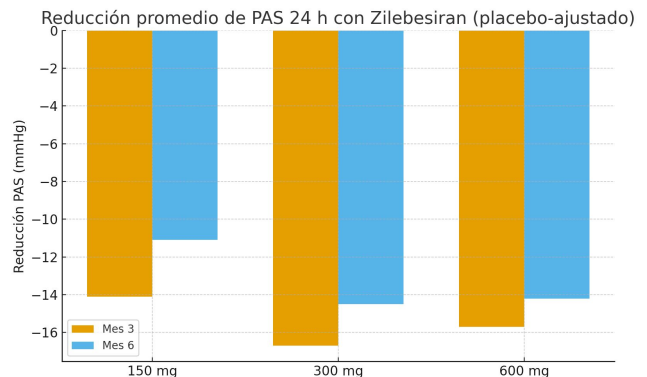
- 300 mg: -16,7 mmHg (mes 3) y -14,5 mmHg (mes 6)

- 600 mg: -15,7 mmHg (mes 3) y -14,2 mmHg (mes 6)

Todos los contrastes fueron estadísticamente significativos ($p < 0,001$). El efecto fue consistente en la PAS de consultorio y en la presión diastólica (PAD) de 24 horas.

Efectos adversos

El perfil de seguridad fue favorable durante los 6 meses de seguimiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron leves, principalmente reacciones en el sitio de inyección e hiperpotasemia leve. Los eventos adversos graves fueron poco frecuentes y similares o menores a los del grupo placebo. No se registraron signos de hepatotoxicidad relevantes.



Conclusiones: La magnitud del efecto antihipertensivo observada con zilebesirán (~15 mmHg de reducción placebo-ajustada) es clínicamente significativa y comparable a la obtenida con combinaciones de antihipertensivos orales. La administración trimestral o semestral ofrece una ventaja potencial para mejorar la adherencia terapéutica, especialmente en pacientes con mal cumplimiento o múltiples comorbilidades.

Zilebesirán como ARN interferente para el tratamiento de hipertensión leve a moderada: El ensayo clínico aleatorizado KARDIA-1

George L. Bakris, MD; Manish Saxena, MBBS; Anil Gupta, MD; Fadi Chalhoub, MD; Jongtae Lee, MD; Daniel Stiglit, MSc; Nune Makarova, MD; Nitender Goyal, MD; Weinong Guo, MD; Dion Zappe, PhD; Akshay S. Desai, MD; for the KARDIA-1 Study Group

Discusión: Desde la perspectiva clínica, zilebesirán inaugura una nueva clase terapéutica dentro del eje renina-angiotensina, con un mecanismo de acción innovador basado en el silenciamiento génico. A futuro, será crucial determinar si su uso sostenido se traduce en reducción de eventos cardiovasculares mayores y si puede integrarse con otros moduladores del sistema renina angiotensina aldosterona, así como con fármacos con dianas diferentes.

Para el cardiólogo clínico, representa una alternativa prometedora que combina eficacia, simplicidad posológica y seguridad inicial aceptable, aunque aún debe confirmarse su perfil en poblaciones de alto riesgo y su costo-efectividad.

En lo referente a limitaciones del estudio, el seguimiento de solamente seis meses limita la evaluación de seguridad a largo plazo y de desenlaces clínicos mayores. Por otro lado, la población seleccionada (hipertensión arterial leve a moderada) no permite extrapolar resultados a hipertensión arterial resistente o a pacientes con enfermedad renal avanzada. Se requieren estudios de fase 3 con mayor duración y diversidad poblacional. También se excluyeron los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (hemoglobina glucosilada A1c >9,0 %), por lo que no se puede determinar su beneficio en estos pacientes donde el riesgo cardiovascular es mayor.

El estudio KARDIA-1 confirma la viabilidad del silenciamiento del angiotensinógeno como estrategia antihipertensiva y sienta las bases para futuros ensayos de fase 3 orientados a desenlaces cardiovasculares.

Referencias

1. Bakris GL, et al. RNA interference with Zilebesiran for mild to moderate hypertension: The KARDIA-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2024.
2. Desai AS, et al. Phase 1 study of zilebesiran: dose-related decreases in serum AGT and BP. *N Engl J Med*. 2023.
3. Roche. Comunicado de prensa: avances del programa KARDIA de Zilebesiran. Roche España, 2025.
4. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA). Monografía sobre nuevas terapias antihipertensivas basadas en siRNA. 2024.
5. Cardioteca. Zilebesirán: un paso hacia la adherencia controlada en hipertensión. Revisión clínica en español. 2025.