

Zilebesiran, un ARN de interferencia como agente terapéutico para el tratamiento de la Hipertensión Arterial.

- **Dra. Ramirez Jesica Magalí.** Doctora en Medicina. Especialista en Genética Médica. Prof. Titular Genética Universidad de Mendoza.
- **Comentario del artículo:** Desai AS, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. N Engl J Med. 2023 ;389(3):228-238.

A pesar de la efectividad de las opciones terapéuticas disponibles, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) no alcanzan el target en cifras de tensión arterial (TA) recomendado por las guías. Esto en principio se atribuye a una falla en el tipo de tratamiento seleccionado o a la falta de adherencia por parte del paciente. Un tratamiento prometedor en Genética y Medicina de Precisión lo constituye la tecnología denominada ARN de interferencia (RNAi, RNA interference). Estas secuencias cortas de ARN (siRNA, small interfering RNA), se introducen en las células mediante nanopartículas lipídicas o vectores virales para posteriormente unirse al ARN diana e iniciar su escisión. Esto determina una disminución eficaz del ARNm y, por lo tanto, una inhibición en la síntesis del producto proteico deseado. Desde hace años se reconoce el efecto del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la tensión arterial. Zilebesiran es un pequeño ARN de interferencia en investigación [siARN] unido covalentemente a una N-acetilgalactosamina ligando (GalNAc), que a su vez se une con alta afinidad por el receptor de asialoglicoproteína hepática. Esta terapia está diseñada para lograr una reducción específica en el ARN mensajero (ARNm) del angiotensinógeno hepático, lo que reduce la producción de angiotensinógeno, una diana terapéutica para hipertensión arterial. La administración del fármaco está exclusivamente dirigida a hepatocitos, por lo que la expresión extrahepática de angiotensinógeno puede ser preservada, limitando los efectos secundarios de producción de angiotensinógeno por el riñón y otros tejidos. Estudios preclínicos sugieren una inhibición casi completa en la producción de ARNm de angiotensinógeno hepático, sin afectar la expresión de ARNm de procedencia renal. Los efectos farmacodinámicos muestran una disminución consistente y prolongada de la TA en períodos de 24 hs y durante meses en pacientes que recibieron la inyección subcutánea del fármaco.

Este artículo publicado en NEJM describe un ensayo de fase 1, realizado en 4 centros de Reino Unido, abocado a medir como criterios de valoración la seguridad, características farmacocinéticas y farmacodinámicas y monitoreo ambulatorio de la TA de 24 hs (MAPA) en pacientes hipertensos. En la primera parte del estudio (parte A) pacientes hipertensos fueron asignados al azar en cohortes de 12, en una proporción de 2:1 para recibir dosis única subcutánea ascendente de Zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 u 800 mg) o placebo y fueron controlados durante 24 semanas. La Parte B del estudio evaluó el efecto de la dosis de 800 mg de Zilebesiran sobre la TA en condiciones de baja (0.23 g/día) o alta (5.75 g/día) ingesta de sal en la dieta. En la Parte E se evaluó el efecto de esa dosis (800 mg) cuando fue coadministrada en conjunto con irbesartán 300 mg/día durante 2 semanas (sólo en aquellos pacientes que demostraron TA sistólica ≥ 120 mmHg valorada por MAPA luego de 6 semanas).

Para el estudio se incluyeron pacientes adultos (18 a 65 años) hipertensos con o sin tratamiento y se excluyeron pacientes con HTA secundaria, hipotensión postural, diabetes, eventos cardiovasculares previos y tratamiento actual o previo con bloqueantes de los receptores adrenérgicos de tipo β . Entre los resultados los autores comentan que 107 pacientes fueron enrolados. En la Parte A del estudio 56 fueron tratados con Zilebesiran y 28 correspondieron a placebo. En la parte B se incluyeron 12 pacientes (8 asignados al fármaco y 4 a placebo). En la Parte E se incluyeron 16 pacientes (5 de los cuales participaron en la Parte A dentro del grupo placebo). De todos los pacientes enrolados, sólo 5 tuvieron reacciones leves y transitorias en el sitio de punción. No se reportaron casos hipotensión, hiperpotasemia o empeoramiento de la función renal resultantes de la intervención médica. En la Parte A, los pacientes que recibieron Zilebesiran tuvieron disminuciones proporcionales en los niveles séricos de angiotensinógeno que se correlacionaron con la dosis administrada del fármaco ($r=-0,56$ en la semana 8; intervalo de confianza del 95 %, $-0,69$ a $-0,39$). Dosis únicas de Zilebesiran (≥ 200 mg) se asoció con disminuciones en la presión arterial sistólica (>10 mmHg) y en la presión arterial diastólica (> 5 mmHg) en la semana 8; estos cambios fueron constantes a lo largo del ciclo diurno y se mantuvieron durante las 24 semanas. Los resultados de las Partes B y E fueron consistentes con la atenuación del efecto sobre la TA por una dieta rica en sal y con un efecto potenciado del fármaco a través de la coadministración con irbesartán, respectivamente. La disminución relacionada con la dosis, tanto en los niveles séricos de angiotensinógeno como en la TA después de dosis subcutáneas únicas de zilebesiran se mantuvieron hasta 24 semanas. En comparación al tratamiento con antagonistas del SRAA o al uso del bloqueo dual del SRAA, la inhibición de este sistema target mediante supresión del angiotensinógeno hepático, precursor de todos los metabolitos de angiotensina, pueden superar la eficacia terapéutica reduciendo efectos adversos. Además, el silenciamiento del angiotensinógeno es específico en hepatocitos preservando su producción en otros tejidos no considerados blancos terapéuticos.

En base a la estabilidad de la respuesta, en relación al control diurno de la TA, los resultados concluyen que este tipo de terapia sería una buena alternativa para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares asociados, sobre todo, a la hipertensión nocturna. Este primer estudio debe valorarse en el contexto de importantes limitaciones, incluida la muestra pequeña y relativamente la corta duración del seguimiento, lo que limita el potencial para sacar conclusiones definitivas sobre seguridad o eficacia. Tampoco se ha probado en mujeres en edad fértil y aún falta establecer los posibles efectos teratogénicos, lo que justifica la realización de ensayos aleatorios con el poder estadístico adecuado. Zilebesiran actualmente está siendo evaluado como posible tratamiento para la hipertensión en dos estudios de fase 2: KARDIA-1 y KARDIA-2. Esperaremos estos resultados.