

ZILEBESIRAN como tratamiento complementario para la hipertensión arterial no controlada. El ensayo clínico aleatorizado KARDIA-2

Akshay S. Desai, MD, MPH; Adam D. Karns, MD; Jolita Badariene, MD, PhD; Ahmad Aswad, MD; Joel M. Neutel, MD; Farhana Kazi, MD; Wansu Park, PhD; Daniel Stiglit, MS; Nune Makarova, MD, MPH; Andrea Havasi, MD.

Publicación: JAMA. doi:10.1001/jama.2025.6681 Published online May 28, 2025.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de zilebesiran como tratamiento complementario en pacientes con hipertensión arterial esencial no controlada. Zilebesiran es un agente terapéutico ARN de interferencia (ARNi) administrado por vía subcutánea que inhibe la síntesis hepática de angiotensinógeno, precursor del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Diseño del Estudio: Ensayo clínico fase 2, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Los pacientes podían encontrarse previamente tratados o no tratados. Antes de la aleatorización ingresaron a un período de adaptación de al menos 4 semanas, durante el cual los tratamientos antihipertensivos previos fueron suspendidos y reemplazados por una terapia estandarizada con: Indapamida 2,5 mg/día, Amlodipina 5 mg/día, u Olmesartán 40 mg/día. Luego fueron asignados aleatoriamente a recibir zilebesiran 600 mg por vía subcutánea o placebo, manteniendo la medicación de base correspondiente. Todos los participantes realizaron monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA) basal y durante el seguimiento. Duración del Seguimiento: 6 meses.

Número Total Inscritos: 1.491 entre enero 2022 y junio 2023. Edad media de los pacientes: 59 años. Porcentaje de mujeres: 43% Porcentaje con Diabetes Mellitus: 23% **Criterios de Inclusión:** 18-75 años de edad, Presión arterial sistólica no tratada entre 155 y 180 mmHg, o presión arterial sistólica tratada entre 145 y 180 mmHg.

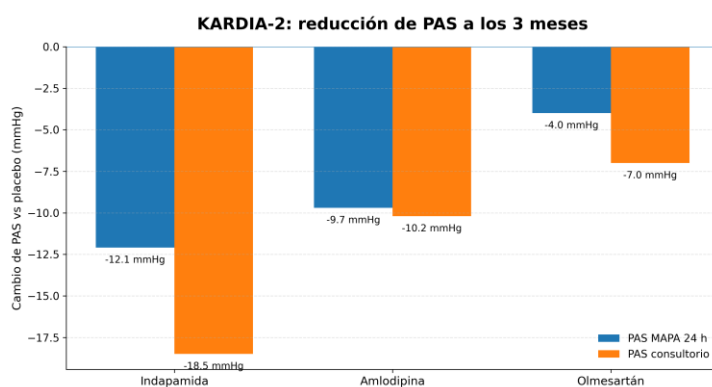
Resultado Principal: Cambio en la presión arterial sistólica ambulatoria media de 24 horas desde el inicio hasta los 3 meses, fue de -12,1 mmHg en el grupo de indapamida con zilebesiran frente a placebo ($p < 0,001$), -9,7 mmHg en el grupo de amlodipina con zilebesiran frente a placebo ($p < 0,001$) y -4,0 mmHg en el grupo de olmesartán con zilebesiran frente a placebo ($p = 0,036$). La diferencia en la presión arterial se mantuvo hasta los 6 meses en los grupos de indapamida y amlodipina.

Resultados Secundarios: Cambio de la presión arterial sistólica desde el inicio hasta los 3 meses en el consultorio: -18,5 mmHg en el grupo de indapamida para zilebesiran frente a placebo ($p < 0,001$), -10,2 mmHg en el grupo de amlodipina para zilebesiran frente a placebo ($p < 0,001$) y -7,0 mmHg en el grupo de olmesartán para zilebesiran frente a placebo ($p < 0,001$). Las reducciones observadas en consultorio fueron generalmente superiores a las registradas mediante MAPA. En la cohorte tratada con olmesartán el beneficio fue más evidente en las mediciones de consultorio que en las ambulatorias.

Efectos adversos

No se registraron muertes ni eventos adversos que motivaran la interrupción permanente del tratamiento. Los eventos adversos frecuentes fueron: Disminución transitoria de la función renal: 4,9% vs 1,5% con placebo, Hiperpotasemia: 5,5% vs 1,8%, Hipotensión o hipotensión ortostática: 4,3% vs 2,1%.

También se observaron reacciones leves en el sitio de inyección y alteraciones hepáticas transitorias.



PAS: presión arterial sistólica. MAPA: monitoreo ambulatorio de presión arterial. Valores expresados como diferencia de zilebesiran frente a placebo.

Conclusiones: En pacientes con hipertensión arterial esencial no controlada, la incorporación de zilebesiran al tratamiento antihipertensivo estándar produjo reducciones significativas y sostenidas de la presión arterial, especialmente cuando se combinó con indapamida o amlodipina. Su esquema de administración semestral representa una estrategia terapéutica novedosa con potencial para mejorar la adherencia. No obstante, serán necesarios estudios de mayor duración para definir su seguridad a largo plazo y su impacto sobre eventos cardiovasculares y renales.

ZILEBESIRAN como tratamiento complementario para la hipertensión arterial no controlada. El ensayo clínico aleatorizado KARDIA-2

Akshay S. Desai, MD, MPH; Adam D. Karns, MD; Jolita Badariene, MD, PhD; Ahmad Aswad, MD; Joel M. Neutel, MD; Farhana Kazi, MD; Wansu Park, PhD; Daniel Stiglit, MS; Nune Makarova, MD, MPH; Andrea Havasi.

Discusión: KARDIA-2 representa el primer ensayo clínico que evalúa zilebesiran como tratamiento de adición sobre diferentes clases de antihipertensivos estándar: un diurético tiazídico-like (indapamida), un calcio antagonista (amlodipina) y un antagonista del receptor de angiotensina II (olmesartán). Los resultados demostraron reducciones clínicamente relevantes de la presión arterial, particularmente en combinación con indapamida y amlodipina. La magnitud del efecto observada mediante MAPA fue comparable o superior a la reportada con diversos antihipertensivos convencionales utilizados como terapia complementaria. Por el contrario, la reducción observada en la cohorte tratada con olmesartán fue más modesta (-4,0 mmHg en MAPA), aunque mantuvo significación estadística. Este hallazgo podría explicarse por el bloqueo concomitante del sistema renina-angiotensina ya inducido por el ARA II, que limitaría parcialmente el beneficio incremental de zilebesiran en estos pacientes. El estudio incluyó una amplia franja etaria (18-75 años), lo que aporta heterogeneidad clínica a la población evaluada.

Un aspecto a destacar es que las reducciones tensionales observadas en consultorio fueron superiores a las registradas mediante MAPA. Esta diferencia fue particularmente evidente en la cohorte tratada con olmesartán y resalta la importancia de la monitorización ambulatoria para estimar con mayor precisión el verdadero efecto antihipertensivo.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran la duración relativamente corta del seguimiento, la ausencia de evaluación de desenlaces cardiovasculares mayores y la exclusión de pacientes con insuficiencia renal avanzada, diabetes mellitus mal controlada o riesgo cardiovascular muy elevado. La administración semestral de zilebesiran constituye una estrategia innovadora con potencial para mejorar significativamente la adherencia terapéutica, uno de los principales desafíos en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los hallazgos de KARDIA-2 complementan los resultados previamente observados en KARDIA-1 y respaldan la consistencia del efecto antihipertensivo sostenido de zilebesiran tras una única administración. Finalmente, este estudio sienta las bases para investigaciones posteriores en pacientes con mayor riesgo cardiovascular y renal, incluyendo el programa KARDIA-3.

Bibliografía:

1. *Desai AS, Karns AD, Badariene J, et al; KARDIA-2 Study Group. Add-On Treatment With Zilebesiran for Inadequately Controlled Hypertension: The KARDIA-2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025;333(21):2073-2082. doi:10.1001/jama.2025.6681*
2. *Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al; KARDIA-1 Study Group. RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial. JAMA. 2024;331(9):740-749. doi:10.1001/jama.2024.0728.*
3. *Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. N Engl J Med. 2023;389(3):228-238. doi:10.1056/NEJMoa2208391.*