

Zilebesirán como terapia complementaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipertensión arterial no controlada con antihipertensivos estándar: el ensayo clínico aleatorizado KARDIA-3.

Havasi A, MD; Pagidipati N, MD; Bakris GL, MD; Weber M, MD; Bengus M, MD; Daga S, MD; Xiang Z, MD; Zee T, MD; Bhan I, MD; Granger CB MD

Publicación: Journal of Hypertension. DOI: 10.1097/01.hjh.0001020524.16638.68. Mayo 2024

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de zilebesiran como terapia añadida en pacientes con hipertensión no controlada a pesar del tratamiento con dos a cuatro fármacos antihipertensivos estándar, con enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular.

Diseño del Estudio: Ensayo clínico fase dos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Una única dosis subcutánea de zilebesirán 300 mg, 600 mg o placebo. Duración del seguimiento: 6 meses en fase doble ciego, con posibilidad de ajuste antihipertensivo después de los 3 meses.

Número Total Inscritos: Se establecieron dos cohortes con la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe):

Cohorte A con TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m²: 270 pacientes analizados

Cohorte B con TFGe entre 30 a 45 mL/min/1,73 m²: resultados aún no disponibles

Criterios de Inclusión: Edad ≥ 18 años. Hipertensión arterial no controlada bajo tratamiento estable con dos a cuatro fármacos antihipertensivos, con Presión Arterial Sistólica (PAS) media de consultorio entre 140-170 mmHg, y/o Monitoreo Ambulatorio de Presión Arterial (MAPA) entre 130-170 mmHg. Enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular, definido por historia de enfermedad cardiovascular o puntaje de riesgo ateroesclerótico $>15\%$ a 10 años, o función renal con filtrado glomerular 30-60 mL/min/1,73 m².

Resultados Principales:

PAS de consultorio al mes 3:

* Dosis 300 mg: reducción ajustada respecto a placebo $-5,0$ mmHg (no alcanzó significación estadística).

* Dosis 600 mg: reducción ajustada $-3,3$ mmHg vs placebo.

PAS de consultorio al mes 6: * Dosis 300 mg: $\approx -3,9$ mmHg * Dosis 600 mg: $-3,6$ mmHg ajustado por placebo.

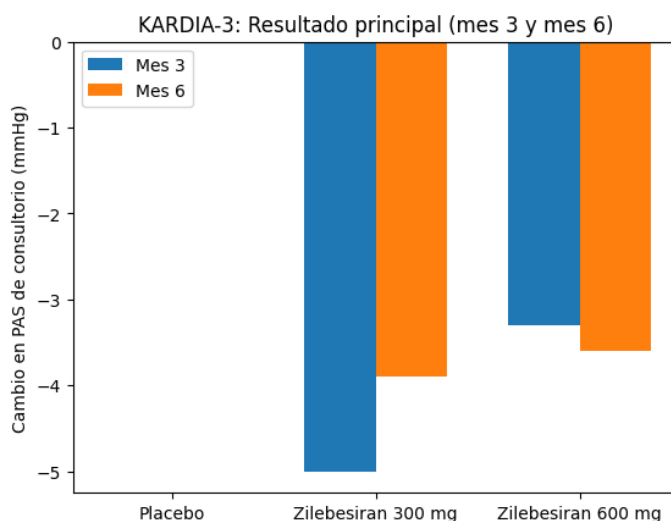
PAS MAPA de 24 h al mes 6: * Dosis 300 mg: $-5,5$ mmHg * Dosis 600 mg: $-7,4$ mmHg vs placebo.

PAS nocturna al mes 6: reducciones consistentes con dosis de 300 y 600 mg ($-6,6$ y $-8,2$ mmHg respectivamente).

Interpretación: La reducción de PAS con 300 mg fue de 5 mmHg pero, debido al esquema de análisis por multiplicidad de dosis, el estudio no cumplió el umbral de significancia estadística para el endpoint primario.

Resultados Secundarios: En pacientes con PAS basal ≥ 140 mmHg y en tratamiento con diuréticos, la reducción de PAS al mes 3 con 300 mg fue de $-9,2$ mmHg vs placebo.

Efectos Adversos: en su mayoría fueron entre leves a moderados: hiperkalemia, disfunción renal, hipotensión ocasional.



Conclusiones: KARDIA-3 demostró que una dosis única de zilebesirán produce reducciones clínicamente relevantes de PAS en pacientes con hipertensión no controlada con 2 a 4 drogas, y alto riesgo cardiovascular, con un perfil de seguridad aceptable. Aunque el endpoint primario no alcanzó significancia estadística, el ensayo cumplió su objetivo informativo para el diseño y población objetivo de futuros ensayos fase 3.

Zilebesirán como terapia complementaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular e hipertensión arterial no controlada con antihipertensivos estándar. El ensayo clínico aleatorizado KARDIA 3.

Havasi A, MD; Pagidipati N, MD; Bakris GL, MD; Weber M, MD; Bengus M, MD; Daga S, MD; Xiang Z, MD; Zee T, MD; Bhan I, MD; Granger CB MD

Discusión: El estudio KARDIA 3 evaluó el desempeño del zilebesirán en una población con hipertensión arterial no controlada y alto riesgo cardiovascular, caracterizada por una elevada carga de comorbilidades y polifarmacia. Desde una perspectiva estadística estricta, KARDIA-3 no alcanzó su objetivo primario preespecificado, consistente en la reducción de la PAS de consultorio a los tres meses, tras el ajuste por multiplicidad entre los distintos brazos de dosis. Sin embargo, este resultado puede no reflejar de manera adecuada el impacto de intervenciones con farmacodinámica lenta, efecto prolongado y modulación neurohormonal sostenida. En este sentido, los resultados secundarios del KARDIA 3 adquieren importancia. El estudio demostró reducciones consistentes y clínicamente relevantes de la presión arterial medida por MAPA de 24 horas y de la presión arterial nocturna, parámetros estrechamente vinculados al daño de órgano blanco y al riesgo cardiovascular. La persistencia del efecto antihipertensivo hasta seis meses después de una única administración subcutánea respalda la plausibilidad biológica de la inhibición sostenida del angiotensinógeno como estrategia terapéutica. Asimismo, el perfil de seguridad observado fue aceptable, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica moderada. Un hallazgo de particular interés en KARDIA 3 es la señal de mayor eficacia antihipertensiva de zilebesirán en pacientes que recibían tratamiento concomitante con diuréticos. Desde una perspectiva fisiopatológica, este resultado es coherente con la activación compensatoria del sistema renina-angiotensina inducida por la depleción de sodio y volumen. KARDIA 3 no debería considerarse un estudio negativo, sino un ensayo que demostró viabilidad biológica y farmacodinámica en una población de alto riesgo. Aunque sus resultados finales no han sido publicados en su totalidad, los datos disponibles están en línea con sus predecesores KARDIA 1 y KARDIA 2. Estos hallazgos avalan el desarrollo del estudio ZENITH (Zilebesiran Cardiovascular Outcome Study in Hypertension), orientado a evaluar la reducción de eventos cardiovasculares mayores. De este modo, el foco se desplaza desde la magnitud del descenso de la presión arterial hacia la modificación del riesgo cardiovascular global.

Bibliografía:

1. **Havasi A, Pagidipati N, Bakris GL, Weber M, Bengus M, Daga S, et al. KARDIA-3 study design: Zilebesiran as add-on therapy in patients with high cardiovascular risk and hypertension inadequately controlled by standard of care antihypertensives. *J Hypertens.* 2024;42(Suppl 1):e120. doi:10.1097/01.hjh.0001020524.16638.68.**
2. **Pagidipati N, Bakris GL, Granger CB, et al. Zilebesiran as add-on therapy in patients with hypertension and high cardiovascular risk: results from the KARDIA-3 trial. *Late-Breaking Clinical Trial presentation. ESC Congress 2025; Madrid, Spain.***
3. **Lopez-Sendon J, Bakris GL, Weber MA, et al. Safety, tolerability, and blood pressure-lowering effects of zilebesiran, an RNA interference therapeutic targeting angiotensinogen, in patients with hypertension. *Hypertension.* 2024;81:123–132.**