




Zilebesiran: futuro en el manejo de la hipertensión arterial

Zilebesiran: a futuristic managementin hypertension

Zilebesiran: o futuro do controle da hipertensão

María Gabriela Balarezo-García^{1*} , Diego Armando Suárez-Páez¹ , Daniela Abigaíl Cobo-Álvarez¹ 

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

*Autora para la correspondencia: ua.mariabalarezo@uniandes.edu.ec

Recibido: 19-01-2024 Aprobado: 24-04-2024 Publicado: 07-05-2024

RESUMEN

Introducción: la relación entre los riñones y la hipertensión ha sido estudiada e investigada a lo largo del tiempo. Esto se debe al papel central de los riñones en el desarrollo y regulación, a largo plazo, de la presión arterial.

Objetivo: sistematizar la eficacia y seguridad del fármaco zilebesiran en los ensayos clínicos en fase 2: “KARDIA 1 y KARDIA 2”. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica narrativa comparativa de los ensayos clínicos en fase 2: “KARDIA 1 y KARDIA 2” publicados en julio del 2023. Ambos estudios randomizados, doble ciego, placebo - dosis controlados. Para la recopilación de la información se confeccionó un formulario por los autores que utilizan las siguientes variables: población de estudio, clasificación de medicamento antihipertensivo, criterios de inclusión y exclusión del estudio.

Resultados: ambos ensayos clínicos incluyeron adultos de 18 a 75 años con hipertensión no tratada o en terapia estable; los resultados de ambos estudios fueron contundentes, de 107

pacientes inscritos solamente 5 presentaron reacciones (reacciones leves y transitorias), los pacientes que recibieron zilebesiran tuvieron disminuciones en los niveles séricos de angiotensinógeno que se correlacionaron con la dosis administrada. **Consideraciones finales:** en los ensayos clínicos en fase 2, “KARDIA 1 y KARDIA 2”, el fármaco zilebesiran se utilizó en una población de pacientes adultos, con fuertes criterios de exclusión. Se demostró como resultado positivo la atenuación del efecto sobre la presión arterial, utilizándose como monoterapia o terapia combinada a otros tipos de antihipertensivos, los efectos adversos presentes se consideraron como leves y transitorias.

Palabras clave: angiotensinógeno; sistema renina angiotensina aldosterona; hipertensión arterial



ABSTRACT

Introduction: the relationship between the kidney and blood pressure has been studied and investigated over time. This is due to the fact that the kidney has had a primordial influence in the development and the long-term regulation of blood pressure. **Objective:** to systematize in phase 2 clinical trials, "KARDIA 1 and KARDIA 2", the efficacy and safety of zilebesiran. **Method:** a bibliographic review with comparative and narrative methods was carried out relating the phase 2 clinical trials "KARDIA 1 and KARDIA 2" published in July 2023. Both studies were randomized, double-blind and placebo-dose controlled. For the collection of information, authors designed a form with the following variables: study populations, classification of antihypertensive medication, inclusion and exclusion criteria. **Results:** both clinical trials enrolled adults aged 18 to 75 years with untreated hypertension or on stable therapy, the results of both studies were conclusive, from a total of 107 patients enrolled, only 5 showed reactions (mild and transient reactions); patients who received zilebesiran had lower serum angiotensinogen levels in concordance with the dose used. **Final considerations:** in the phase 2 clinical trials, "KARDIA 1 and KARDIA 2", zilebesiran was used in adult population with high exclusion criteria. It was shown, as a positive result, its effect on the attenuation of the blood pressure, used in monotherapy or in combination with other types of antihypertensive drugs; adverse effects noted were considered all mild and transient.

Keywords: angiotensinogen; renin angiotensin aldosterone system; hypertension

RESUMO

Introdução: a relação entre os rins e a hipertensão tem sido estudada e pesquisada ao longo do tempo. Isso se deve ao papel central dos rins no desenvolvimento e na regulação de longo prazo da pressão arterial. **Objetivo:** sistematizar a eficácia e a segurança do medicamento zilebesiran nos estudos clínicos de fase 2 "KARDIA 1 e KARDIA 2". **Método:** foi realizada uma revisão narrativa comparativa da literatura dos estudos clínicos de fase 2 "KARDIA 1 e KARDIA 2" publicados em julho de 2023. Ambos os estudos foram randomizados, duplo-cegos e controlados por dose de placebo. Para a coleta de dados, um formulário foi desenvolvido pelos autores usando as seguintes variáveis: população do estudo, classificação dos medicamentos anti-hipertensivos, critérios de inclusão e exclusão do estudo. **Resultados:** ambos os estudos clínicos incluíram adultos com idades entre 18 e 75 anos com hipertensão não tratada ou em terapia estável; os resultados de ambos os estudos foram sólidos, dos 107 pacientes inscritos, apenas 5 apresentaram reações (reações leves e transitórias); os pacientes que receberam zilebesiran tiveram reduções nos níveis séricos de angiotensinogênio que se correlacionaram com a dose administrada. **Considerações finais:** nos estudos clínicos de fase 2 "KARDIA 1 e KARDIA 2", o medicamento zilebesiran foi realizado em uma população de pacientes adultos, com fortes critérios de exclusão, o resultado positivo foi a atenuação do efeito sobre a pressão arterial, quando utilizado como monoterapia ou terapia combinada com outros tipos de anti-hipertensivos, os efeitos adversos presentes foram considerados leves e transitórios.

Palavras-chave: angiotensinogênio; sistema renina angiotensina aldosterona; hipertensão; hipertensão arterial

Cómo citar este artículo:

Balarezo-García MG, Suárez-Páez DA, Cobo-Álvarez DA. Zilebesiran: futuro en el manejo de la hipertensión arterial. Rev Inf Cient [Internet]. 2024 [citado Fecha de acceso]; 103:e4543. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10949840>

INTRODUCCIÓN



La relación entre los riñones y la hipertensión arterial ha sido estudiada e investigada a lo largo del tiempo. Esto se debe al papel central de los riñones en el desarrollo y regulación, a largo plazo, de la presión arterial.^(1,2,3)

Se estima que a nivel mundial hay cerca de 1,000 millones de personas afectadas por HTA y que la enfermedad afecta a 1 de cada 4 adultos mayores de 18 años en la población estadounidense.^(4,5,6,7)

Los datos estadísticos disponibles en países del primer mundo y América Latina señalan a las enfermedades cardiovasculares como la primera causa de mortalidad en la población mayor de 65 años y representan un problema de salud pública en el mundo, que impacta a las poblaciones con debilidad económica y social, tanto por su creciente prevalencia, como por el costo que implica el tratamiento adecuado de los pacientes que la padecen.

Según datos del Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censos (INEC), en Ecuador la hipertensión arterial es la segunda causa de morbilidad. En el país un tercio de la población mayor a 55 años padece de hipertensión arterial, solo tres de cada diez hipertensos son diagnosticados, únicamente 30 % de quienes han sido diagnosticados reciben tratamiento farmacológico, y apenas un tercio de los pacientes hipertensos bajo tratamiento logran controlar adecuadamente sus valores de tensión arterial.⁽⁸⁾

Durante el año 2022, el presupuesto del Ministerio de Salud Pública del Ecuador para prevención y promoción, provisión, prestación de servicios, vigilancia y control fue de 3.143 millones de dólares, de los cuales aproximadamente el 15, 1 % estuvo destinado a pacientes con problemas cardíacos, incluida la hipertensión.^(9,10)

La Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión han evaluado seis familias de fármacos de primera línea: diuréticos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores alfa y antagonistas de los receptores de angiotensina II. La elección de la mono, doble e inclusive triple terapia farmacológica deberá determinarse en función de condiciones como comorbilidades, vida media, efectos secundarios, tolerancia, costos, y/o impacto en calidad de vida.

Se ha descrito en la literatura que el costo anual de la atención del paciente hipertenso ambulatorio varía entre 57 y 450 dólares, incluyendo pruebas de laboratorio y medicamento.⁽¹¹⁾

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, el tratamiento eficaz de la Hipertensión Arterial puede prevenir entre la actualidad y 2050, 76 millones de fallecimientos, 120 millones de accidentes cerebrovasculares, 79 millones de infartos de miocardio y 17 millones de casos de insuficiencia cardíaca.⁽¹²⁾

Por lo anteriormente expuesto, a mediados del año 2022, investigadores de las principales sociedades mundiales de Cardiología e hipertensión pusieron en marcha dos ensayos clínicos, cuyo objetivo fue comparar eficacia y seguridad de “zilebesiran”, fármaco ARN de interferencia (ARNi).



La seguridad y eficacia de zilebesiran se está estudiando en el ensayo clínico de fase 2 de KARDIA, ya sea como monoterapia (KARDIA-1) o en combinación con uno de los tres agentes antihipertensivos estándar (KARDIA-2). Por lo que el objetivo de esta revisión es sistematizar la eficacia y seguridad del fármaco zilebesiran en los ensayos clínicos en fase 2: “KARDIA 1 y KARDIA 2” publicados en julio del 2023.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa de los ensayos clínicos en fase 2: “KARDIA 1 y KARDIA 2” publicados en julio del 2023, ambos estudios randomizados, doble ciego, placebo - dosis controlados.

Para la recopilación de la información se confeccionó un formulario por los autores que utilizan las siguientes variables: población de estudio, clasificación de medicamento antihipertensivo, criterios de inclusión y exclusión del estudio; principales resultados.

Luego de la recolección de los datos se procedió a analizar y sintetizar la información para obtener los resultados que se muestran en el informe.

RESULTADOS

En los ensayos clínicos en fase 2, randomizados, doble ciego, dosis controlado por placebo “KARDIA 1 (Figura 1) y KARDIA 2 (Figura 2)”, cuyos objetivos fueron evaluar eficacia/seguridad del fármaco zilebesiran en adultos con hipertensión arterial leve a moderada, y eficacia/seguridad del zilebesiran cuando se utiliza en combinación con medicación antihipertensiva convencional, respectivamente. Ambos ensayos clínicos enrolaron adultos de 18 a 75 años con hipertensión no tratada o en terapia estable con uno o más medicamentos antihipertensivos de las siguientes clases: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueador de los receptores de la angiotensina II, inhibidor de la renina, bloqueador de los canales de calcio, diurético tiazídico y/o tiazida como diurético.

Se estableció como criterios de inclusión: pacientes que previo a aleatorización, suspendieron los medicamentos antihipertensivos durante un período de al menos cuatro semanas, o presentaron una media de presión arterial sistólica ≥ 135 mmHg y ≤ 160 mmHg, medidas a través de monitorización ambulatoria presión arterial (MAPA), mientras los criterios de exclusión fueron: hipertensión secundaria o hipotensión ortostática, alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2 veces del límite superior de la normalidad, potasio sérico elevado > 5 mEq/L, tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min/1,73 m², quienes hayan recibido un agente de investigación al menos los 30 días previos, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 mal controlada o recién diagnosticada, antecedentes de cualquier evento cardiovascular dentro de los seis meses anteriores a la aleatorización y/o antecedente de intolerancia a administración subcutánea de fármacos.

Los pacientes con hipertensión fueron asignados al azar en una proporción de 2:1 para recibir una dosis subcutánea ascendente única de zilebesiran (10, 25, 50, 100, 200, 400 u 800 mg) o placebo y



fueron seguidos durante 24 semanas (Parte A). La Parte B evaluó el efecto de la dosis de 800 mg de zilebesiran sobre la presión arterial en condiciones de dieta baja o alta en sal, y la parte C el efecto de esa dosis cuando se coadministró con irbesartán. Los criterios de valoración incluyeron características de seguridad, farmacocinéticas y farmacodinámicas, y el cambio desde el valor inicial en la presión arterial sistólica y diastólica, medida mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas.

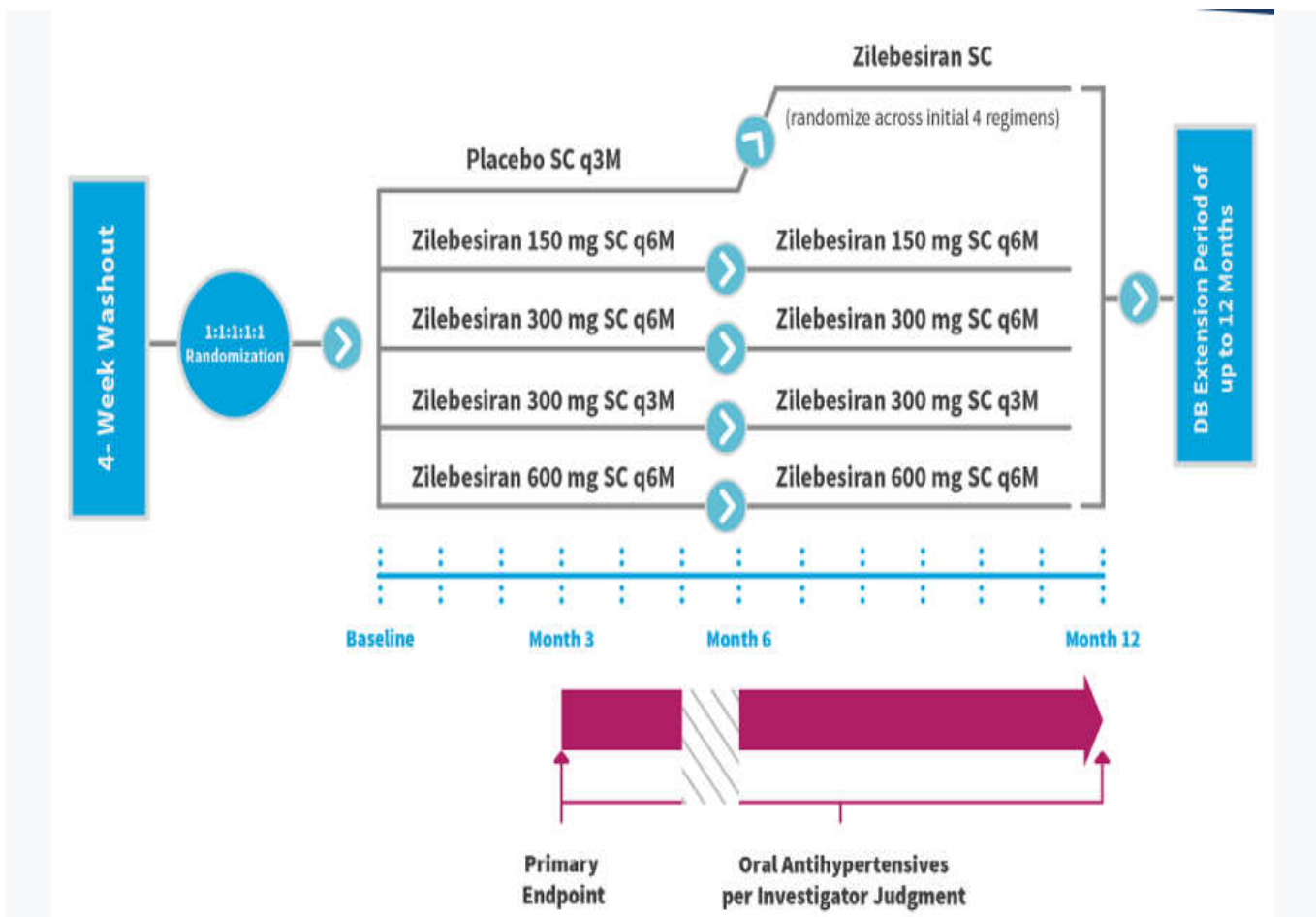


Fig.1. Diseño del Ensayo Clínico KARDIA-1

Fuente. Alnylam Pharmaceuticals. ⁽⁷⁾



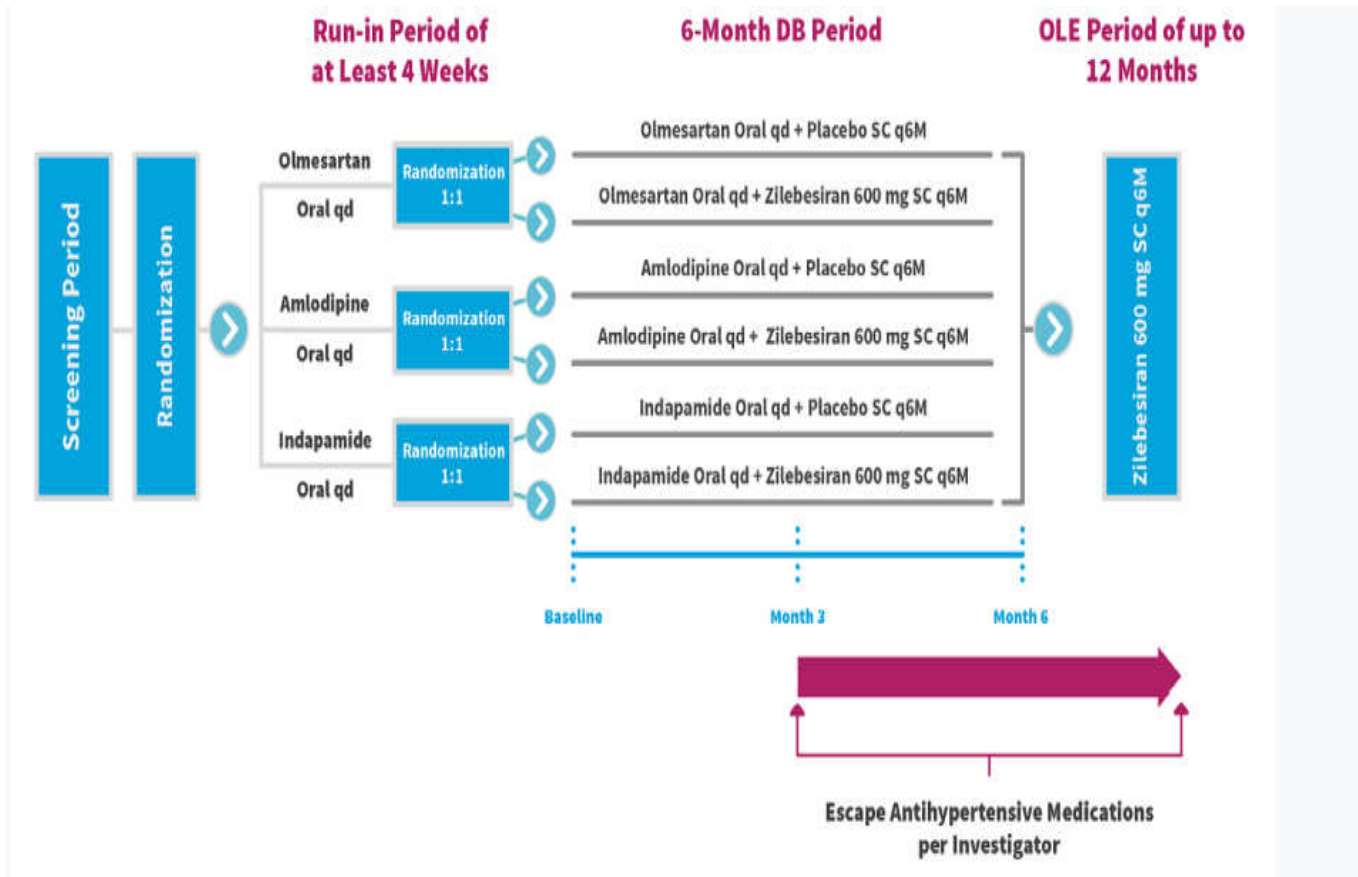


Fig.2. Diseño del Ensayo Clínico KARDIA-2

Fuente. Alnylam Pharmaceuticals. ⁽⁷⁾

Los resultados de ambos estudios fueron contundentes, de 107 pacientes inscritos, 5 apenas presentaron reacciones leves y transitorias en el lugar de la inyección. No hubo informes de hipotensión, hiperpotasemia o empeoramiento de la función renal que resultara en una intervención médica. En la Parte A, los pacientes que recibieron zilebesiran tuvieron disminuciones en los niveles séricos de angiotensinógeno que se correlacionaron con la dosis administrada ($r = -0,56$ en la semana 8; intervalo de confianza del 95 %, $-0,69$ a $-0,39$). Las dosis únicas de zilebesiran (≥ 200 mg) se asociaron con disminuciones en la presión arterial sistólica (>10 mm Hg) y la presión arterial diastólica (> 5 mm Hg) en la semana 8; estos cambios fueron constantes a lo largo del ciclo diurno y se mantuvieron a las 24 semanas. Los resultados de las partes B y C fueron consistentes, se demostró atenuación del efecto sobre la presión arterial por una dieta rica en sal y efecto aumentado a través de la coadministración con irbesartán, respectivamente.

DISCUSIÓN

La Hipertensión arterial es una de las enfermedades de más alta prevalencia a nivel mundial, por lo que su diagnóstico y adecuado tratamiento constituyen objetivos básicos de la salud.

En Ecuador, la hipertensión constituye la quinta causa de muerte y se ubica entre las cinco principales causas de discapacidad y muerte en el mundo.⁽¹³⁾



Con respecto al diagnóstico, se mantiene el umbral de 140/90 mmHg como diagnóstico de hipertensión arterial. Con respecto al tratamiento, se destacan las modificaciones del estilo de vida como medida de prevención cardiovascular general y la necesidad de tratamiento antihipertensivo combinado para un control adecuado en la mayoría de los pacientes, reforzando la indicación de dos fármacos como tratamiento inicial, de combinaciones de fármacos en un solo comprimido y de una estrategia activa de consecución del control en un plazo breve de tiempo. El objetivo de control se establece en niveles de presión arterial por debajo de 130/80 mmHg en una amplia mayoría de pacientes.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, pese al amplio arsenal de fármacos disponibles en la actualidad, más de la mitad de los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial no logran alcanzar valores adecuados, por lo que las complicaciones y daño de órgano blanco son frecuentes.

Hace poco, un estudio de fase 1 publicado en The New England Journal of Medicine evaluó la efectividad de “zilebesiran”, agente terapéutico de interferencia de ARN que inhibe la síntesis de angiotensinógeno hepático, con duración de acción prolongada. En total, 107 adultos con hipertensión arterial fueron asignados al azar para recibir una dosis subcutánea única de zilebesiran (200 mg) o placebo. Los resultados revelaron que la dosis única de zilebesiran redujo de manera significativa los niveles séricos de angiotensinógeno, con la consiguiente disminución de 22 mmHg en la presión arterial sistólica, y 10 mmHg en la diastólica, por hasta 24 semanas después del tratamiento sin importantes efectos secundarios.

Zilebesiran ofrece un enfoque innovador y prometedor como tratamiento eficaz y sostenible, que de forma significativa mejoraría la calidad de vida de los pacientes con hipertensión arterial. Aunque todavía se necesitan más ensayos clínicos, estos resultados abren nuevas perspectivas para el tratamiento de esta enfermedad. La comunidad médica espera futuros avances en esta área, con la esperanza de brindarles a los pacientes una mejor calidad de vida en el futuro.⁽¹⁵⁾

CONSIDERACIONES FINALES

En los ensayos clínicos en fase 2, “KARDIA 1 y KARDIA 2”, el fármaco zilebesiran se realizó en una población de pacientes adultos, con fuertes criterios de exclusión, se demostró como resultado positivo la atenuación del efecto sobre la presión arterial, utilizándose como monoterapia o terapia combinada a otros tipos de antihipertensivos, los efectos adversos presentes se consideraron como leves y transitorias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. Circ Res [Internet] 1969 may [citado 25 Ago 2023]; 24(5 Suppl):1-19.

Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4306217/>
L



2. Barber Fox MO, Barber Gutiérrez E. El sistema renina-angiotensina y el riñón en la fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Inv Bioméd* [Internet]. 2003 Sep [citado 6 May 2024]; 22(3):192-198. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000300008&lng=es
3. Aguilera-Méndez A, Nieto-Aguilar R, Serrato-Ochoa D, Manuel-Jacobo GC. La hipertensión arterial y el riñón: El dúo fatídico de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Inv Cienc* [Internet]. 2020 [citado 26 Ago 2023]; 28(79):84-92. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/674/67462875009/html/>
4. Fiedler-Velásquez E, Gourzong-Taylor Ch. Epidemiología y patogenia de la hipertensión arterial esencial, rol de angiotensina II, óxido nítrico y endotelina. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2005 [citado 25 Ago 2023]; 47(3):109-117. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000300003&lng=en
5. Martínez-Santander CJ, Quintana-Cruz DN, Carhe-Ochoa LP, Guillen-Vanegas M, Cajilema-Criollo BX, Inga-García KL. Prevalencia, factores de riesgo y clínica asociada a la hipertensión arterial en adultos mayores en América Latina. *Dom. Cien* [Internet]. 2021 Ago. [citado 23 Ago 2023]; 7(4):2190-2216. DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i4.2219>
6. Armas de Hernández JM, Evaluaci TV, Jakubiec JA, et al. La hipertensión en latinoamérica. *Acta Univ Agric Silv Mendeliana Brun* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 4]; 53(9):1689-99. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1702/170217078002.pdf>
7. Santamaría R, Gorostidi M. Revisión hta Hipertensión arterial secundaria: cuándo y cómo debe investigarse. *Nefro Plus*. 2015; 7(1):11-21.
8. Lugmaña G, Benavides D. Registro Estadístico de Recursos y actividades de salud, RAS 2019. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. *Bol Téc* [Internet]. 2022 abr. [citado 25 Ago 2023]; (N°01-2022-RAS). Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Recursos_Actividades_de_Salud/RAS_2019/Bolet%C3%ADn_T%C3%A9cnico_RAS_2019.pdf
9. Lucio R, Villacrés N, Henríquez R. Sistema de salud de Ecuador. *Salud Públ Méx* [Internet]. 2011 Ene [citado 6 May 2024]; 53(Suppl 2):s177-s187. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800013&lng=es
10. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Rev Hypert* [Internet] 2020 [citado 25 Ago 2023]; 75(6):1334-1357. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.120.15026>
11. Pescio S. Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial. *Medwave* [Internet] 2021 [citado 25 Ago 2023]. DOI: <http://doi.org/10.5867/medwave.2001.02.1908>
12. Organización Panamericana de la Salud. La OMS detalla, en un primer informe sobre la hipertensión arterial, los devastadores efectos de esta afección y maneras de ponerle coto. www.paho.org. OPS; 2023 [citado 23 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/19-9-2023-oms-detalla-primer-informe-sobre-hipertension-arterial-devastadores-efectos-esta>



13. Villarreal-Ríos E, Mathew-Quiroz A, Garza-Elizondo ME, Núñez-Rocha G, Salinas-Martínez AM, Gallegos-Handal M, et al. Costo de la atención de la hipertensión arterial y su impacto en el presupuesto destinado a la salud en México. *Salud Pùb Méx* [Internet]. 2002 [citado 26 Ago 2023]; 44(1):7-13. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/spm/2002.v44n1/7-13/es>
14. Campbell NRC, Paccot Burnens M, Whelton PK, Angell SY, Jaffe MG, Cohn J et al. Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la Región de las Américas. *Rev Panam Salud Pùb*. 2022; 46:e54. DOI: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.54>
15. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, Casey S, Cheng Y, Robbie GJ, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. *N Engl J Med* [Internet] 2023 [citado 23 Ago 2023]; 389(3):228-238. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208391>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Todos los autores tuvieron igual contribución en la elaboración y redacción de este artículo.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

