

Dr. Fernando Lanas Zanetti, MD, PhD

Profesor titular de Medicina.
Universidad de La Frontera
FACC, FESC, FSIAC.

SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

EDITORIAL

Zilebesirán: la promesa de tratar la hipertensión dos veces al año

El control de la hipertensión continúa siendo una tarea pendiente, pese a disponer de tratamientos eficaces y de bajo costo. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2024 aproximadamente 1.400 millones de adultos de 30 a 79 años tenían hipertensión y apenas algo más de uno de cada cinco la tenía controlada. Para Chile, las estimaciones correspondientes a ese año indican 4,2 millones de personas con hipertensión, y una proporción de control del 37% (1). Estas cifras reflejan dificultades de diagnóstico, acceso, intensificación terapéutica y persistencia del tratamiento.

Después de muchos años sin avances farmacológicos en el tratamiento de la hipertensión, se han incorporado nuevas estrategias, como antagonistas de la endotelina (aprocitentan), la inhibición de la síntesis de aldosterona (baxdrostat) y el silenciamiento del angiotensinógeno. En la última categoría, zilebesirán destaca por proponer un cambio en la forma de administrar el tratamiento. Es un pequeño ARN interferente dirigido al hígado que reduce el ARN mensajero del angiotensinógeno y, con ello, los niveles de angiotensina. Su administración subcutánea puede producir efectos durante meses, abriendo la posibilidad de esquemas semestrales [2]. Esta duración podría disminuir las interrupciones asociadas al olvido de comprimidos, aunque no garantiza por sí sola la adherencia a las inyecciones ni al seguimiento. Además, plantea interrogantes sobre la flexibilidad para ajustar el tratamiento ante enfermedades intercurrentes o hipotensión.

La publicación inicial en *The New England Journal of Medicine*, en 2023, incluyó 107 participantes y mostró que una dosis ≥200 mg reducía la presión sistólica ambulatoria en más de 10 mmHg, con efecto sostenido hasta 24 semanas [2]. Posteriormente, en el ensayo KARDIA-1, se aleatorizó a 394 pacientes con hipertensión leve o moderada, tras suspender los antihipertensivos previos. A los tres meses, las diferencias de presión sistólica ambulatoria de 24 horas frente a placebo fueron de 14,1 a 16,7 mmHg [3]. Estas diferencias combinaron una disminución con zilebesirán y un aumento con placebo. Posteriormente, en el estudio KARDIA-2 se evaluó una situación más próxima a la práctica clínica: 663 pacientes con control insuficiente pese a monoterapia. Al agregar una dosis de 600 mg se produjeron reducciones adicionales de

presión sistólica, que dependían del fármaco de base: 12,1 mmHg con indapamida, 9,7 con amlodipino y 4,5 con olmesartán [4]. Lo que sugiere que el tratamiento de base condiciona el beneficio incremental. También hubo mayor frecuencia de hiperpotasemia (5,5% vs 1,8% en placebo), hipotensión (4,3% vs 2,1%) y eventos de deterioro renal agudo (4,9% vs 1,5%), generalmente leves y transitorios, que justifican vigilancia.

Finalmente, el ensayo clínico KARDIA-3 introdujo una evaluación más exigente: pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo e hipertensión no controlada pese a varios antihipertensivos. En la cohorte A, con 270 participantes, las diferencias de presión sistólica en consulta frente a placebo a los tres meses fueron de −5,0 mmHg con 300 mg y −3,3 mmHg con 600 mg. Sin embargo, el estudio no alcanzó la significación estadística preespecificada tras ajustar por comparaciones múltiples [5]. Este resultado modera el entusiasmo y obliga a precisar qué pacientes podrían beneficiarse, con qué combinaciones y bajo qué vigilancia. En la actualidad se está realizando el estudio Zenith, en pacientes con enfermedad cardiovascular o alto riesgo, en el que participan varios centros en Chile, para evaluar si la reducción de presión arterial se asocia a una disminución de eventos cardiovasculares con este fármaco.

SOCIEDAD CHILENA DE HIPERTENSIÓN

REFERENCIAS

1. World Health Organization. *Global report on hypertension 2025*. Geneva: WHO; 2025.
2. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA interference therapeutic agent for hypertension. N Engl J Med. 2023;389:228-238. doi:10.1056/NEJMoa2208391.
3. Bakris GL, Saxena M, Gupta A, et al. RNA interference with zilebesiran for mild to moderate hypertension: the KARDIA-1 randomized clinical trial. JAMA. 2024;331:740-749. doi:10.1001/jama.2024.0728.
4. Desai AS, Karns AD, Badariene J, et al. Add-on treatment with zilebesiran for inadequately controlled hypertension: the KARDIA-2 randomized clinical trial. JAMA. 2025;334:46-55. doi:10.1001/jama.2025.6681.
5. Pagidipati N. KARDIA-3: zilebesiran as add-on therapy in adults with hypertension and established cardiovascular disease or at high cardiovascular risk. Presentado en: ESC Congress 2025; 30 agosto 2025; Madrid, España.