

Selexipag

▼ **Uptravi®** (Actelion)

en Hipertensión pulmonar

RESUMEN

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina, de larga duración. Es rápidamente metabolizado, dando lugar a su principal a un metabolito que mucho más potente que el propio selexipag y alcanza concentraciones plasmáticas entre tres y cuatro veces mayores que las de éste, motivo por el cual se considera al metabolito activo como principal responsable de la actividad biológica del selexipag. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias. El selexipag redujo significativamente en un 40% el riesgo de muerte primaria o de complicación relacionada con la hipertensión arterial pulmonar en relación al placebo, aunque el tratamiento se debió en gran medida a reducciones en la progresión de la enfermedad y en la necesidad de hospitalización por este motivo; sin embargo, el selexipag no redujo significativamente la mortalidad por todas las causas. Selexipag fue generalmente bien tolerado, con un perfil de eventos adversos consistente con otras terapias relacionadas con la vía de prostaciclina. Puede considerarse que el selexipag permite ampliar las opciones de tratamiento disponibles en pacientes con HAP en la vía de los agentes activos sobre receptores prostanoides, aunque con una mayor selectividad hacia los receptores IP de la prostaciclina y una mayor facilidad de administración.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Los pulmones reciben flujo venoso sistémico desde la **arteria pulmonar** y sangre arterial a través de la **circulación bronquial**. La función de esta última es la irrigación sanguínea de las vías aéreas y el flujo a través de este sistema corresponde apenas al 1% del débito cardíaco. De la circulación pulmonar depende la oxigenación de la hemoglobina, la eliminación de partículas y bacterias y la eliminación de dióxido de carbono. La totalidad del débito cardíaco pasa a través de este sistema.

La circulación pulmonar se caracteriza por su gran capacitancia y baja presión y resistencia. En reposo,

existen amplios territorios capilares sin flujo. El reclutamiento de territorios capilares sin perfusión previa (reclutamiento vascular) y la distensión capilar permiten incrementar el flujo pulmonar de forma muy ostensible sin que aumente la presión arterial pulmonar. En condiciones normales, la presión sistólica de la arteria pulmonar (a nivel del mar), está entre 18 y 25 mm Hg, mientras que la diastólica es de 8 a 10 mm de Hg. Por su parte, la presión venosa pulmonar media es de 6 a 10 mm Hg. Esto supone que la diferencia de presión arterio-venosa que mueve al débito cardíaco a través del lecho pulmonar es de 2 a 10 mm Hg.

Según la Sociedad Española de Cardiología, la **hipertensión pulmonar** se define como la existencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mm

Hg en reposo o de más de 30 mm Hg durante el ejercicio. En realidad, la hipertensión pulmonar es más un estado fisiopatológico que una enfermedad, presentándose en las etapas avanzadas de gran parte de las enfermedades cardíacas y pulmonares. No obstante, existe también como una enfermedad primaria o idiopática, que se caracteriza por tener una presión de capilar pulmonar venoso normal y cuya causa desconocida.

Existen una serie de condiciones que se asocian a mayor incidencia de hipertensión pulmonar, con características histológicas, clínicas, hemodinámicas y pronóstico semejante a la hipertensión pulmonar primaria. Este cuadro clínico observa en algunas enfermedades del tejido conectivo, SIDA, cirrosis y con algunos anorexígenos de tipo anfetamínico y cocaína.

Los principales síntomas asociados a la hipertensión pulmonar son la disnea de esfuerzo y fatigabilidad ante cualquier ejercicio físico, dolor torácico, síncope e insuficiencia cardíaca derecha. La disnea y fatigabilidad fácil se deben a la dificultad para entregar oxígeno durante actividad física como resultado de la inhabilidad para aumentar el débito cardíaco cuando la demanda aumenta en pacientes con enfermedad pulmonar pura y además por aumento de la presión venosa pulmonar en los pacientes con HTP secundaria. Por su parte, el dolor torácico se produce por isquemia ventricular derecha, por flujo coronario reducido ante una masa ventricular aumentada, y presiones sistólicas y diastólicas elevadas. El síncope, que frecuentemente se relaciona al esfuerzo, se produce por un débito muy disminuido, con caída del flujo cerebral, y puede ser exacerbado por la vasodilatación periférica durante el esfuerzo físico. Por su parte, la insuficiencia car-

diaca derecha se produce por claudicación del ventrículo derecho.

En la hipertensión pulmonar secundaria los síntomas suelen ser poco llamativos, generalmente eclipsados por los de la enfermedad de base. La presión en la arteria pulmonar (PAP) depende de la *resistencia vascular pulmonar* (RVP), el *gasto cardíaco* (GC) y la *presión del flujo de salida* (PFS) poscapilar. Cualquier aumento en algunos de estos términos conducirá a hipertensión pulmonar, en la medida que los mecanismos de distensión y reclutamiento vascular pulmonar no puedan responder de forma compensatoria.

El aumento de la RVP implica una pérdida de área conjunta del territorio vascular arterial, que puede originarse por una obstrucción vascular, como sucede con los trombos pulmonares, por un estrechamiento de la luz vascular, como ocurre con la vasoconstricción arterial o bien por un engrosamiento de la pared vascular que también estrecha la luz arterial. El incremento del GC sucede cuando existen grandes cortocircuitos vasculares de izquierda a derecha, secundarios a importantes defectos del tabique cardíaco u otras malformaciones congénitas cardiovasculares. No obstante, la causa más común de hipertensión pulmonar es el aumento de la PFS, generalmente secundario a disfunción ventricular izquierda, con menor frecuencia por enfermedad de la válvula mitral y sólo en muy raras ocasiones por afectación del territorio venoso pulmonar.

La hipertensión pulmonar primaria tiene una incidencia bajísima, de apenas 2/1.000.000 personas, es algo más común en mujeres (1,7:1) y se presenta más frecuentemente entre la tercera y cuarta década de la vida. Considerada en conjunto, la hipertensión arterial primaria y secundaria tiene una prevalencia de 15-52 casos por millón de habitantes.

En condiciones normales la célula del endotelio pulmonar mantiene a la célula muscular lisa en estado de relajación. En la hipertensión pulmonar primaria existe una anomalía del endotelio vascular pulmonar en que se produce un aumento de los mediadores endoteliales vasocon-

strictores, así como de los mediadores plaquetarios vasoconstrictores y una disminución de la actividad de canales de potasio del músculo liso, con aumento del calcio intracelular y aumento del tono vascular. Esto impide o dificulta la obtención de un estado de relajación del músculo liso, y en un estado procoagulante que facilita el desarrollo de trombosis.

Algunos estudios sugieren que la hipertensión pulmonar primaria puede ocurrir en hasta el 33% de los pacientes con esclerodermia difusa. De hecho, la hipertensión pulmonar puede ser una causa principal de muerte en estos pacientes.

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad respiratoria suele ser de grado moderado, con cifras PAP media inferiores a 40 mm Hg. El mecanismo causante de este tipo de hipertensión es la vasoconstricción hipóxica del lecho arterial pulmonar. Otros mecanismos, como la pérdida de vasos pulmonares en el enfisema, la compresión capilar en zonas hiperinsufladas o la hiperviscosidad causada por policitemia pueden agravarla. La enfermedad cardíaca suele ser la causa más frecuente de hipertensión pulmonar, especialmente el fallo ventricular izquierdo secundario a hipertensión arterial sistémica o enfermedad coronaria; menos habitual es la enfermedad mitral o las tumores cardíacos como el *mixoma*.

La obstrucción vascular pulmonar ha de ser extensa para que se desarrolle hipertensión pulmonar ya que, con pulmones sanos, el lecho vascular pulmonar puede obliterarse más del 50 % sin que se eleve de forma significativa la presión de la arteria pulmonar. En estos casos, la obstrucción vascular suele ser secundaria a tromboembolias pulmonares. En este sentido, la **hipertensión pulmonar tromboembólica crónica** constituye una rara forma de hipertensión pulmonar, que se caracteriza por una remodelación microvascular arterial pulmonar, una desregulación en la proliferación celular vascular y trombosis *in situ*, todo lo cual conduce a un incremento de la resistencia vascular pulmonar, un anormal tono vascular pulmonar, una disfunción

o insuficiencia progresiva del ventrículo derecho y, en última instancia, la muerte del paciente. La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica puede ocurrir en pacientes tras la producción de émbolos pulmonares o de trombosis venosa profunda e incluso en las áreas vasculares pulmonares no ocluidas se manifiesta la hipertensión pulmonar. Se estima que esta forma de hipertensión pulmonar se desarrolla en los siguientes dos años en el 1-4% de las personas que han experimentado una embolia pulmonar aguda.

La valoración funcional de la hipertensión pulmonar se realiza en cuatro niveles o clases, desarrolladas a partir de la clasificación de la *New York Heart Association (NYHA)*, modificada por la *Organización Mundial de la Salud (OMS)*. Esta valoración es considerada como altamente predictiva de la supervivencia de los pacientes.

- Clase I. Sin limitación de la actividad física. La actividad física no produce disnea ni fatiga, dolor torácico o síntomas de síncope.
- Clase II. Limitación ligera de la actividad física. El paciente es capaz de pasear cómodamente, pero una actividad física normal produce disnea, cansancio, dolor torácico o casi síncope.
- Clase III. Limitación marcada de la actividad física. El paciente está cómodo en estado de reposo, pero cualquier actividad física, incluso menor de lo normal, produce disnea, cansancio, dolor torácico o casi síncope.
- Clase IV. Los pacientes son incapaces de realizar cualquier actividad sin presentar síntomas. Presentan síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, pueden tener disnea y/o cansancio incluso en reposo, aumentan el malestar con cualquier actividad física.

Los niveles plasmáticos de la **endotelina-1 (ET-1)** se correlacionan con la hemodinámica y con la gravedad de las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar y de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Las endotelinas (ET) son una familia

de neurohormonas, de las que la endotelina-1 (ET-1) es la forma más comúnmente sintetizada en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, estando dirigida la mayor parte hacia la zona abluminal del vaso, donde se une a receptores específicos de las células musculares lisas vasculares. La endotelina-1 desarrolla un potente efecto vasoconstrictor (de hecho, es considerada como el vasoconstrictor endógeno más potente, por encima de la noradrenalina y de la angiotensina II), como consecuencia de su acción agonista sobre dos tipos de receptores ET_A y ET_B , de los que los ET_A son considerados como los principales responsables de la acción vasoconstrictora. Esta acción persiste incluso después de que la endotelina-1 se separa del receptor, probablemente como consecuencia de que las concentraciones intracelulares de calcio se mantienen elevadas. En este sentido, el receptor ET_A se encuentra fundamentalmente en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, mientras que los receptores ET_B se encuentran también en las células endoteliales.

Además del efecto vasoconstrictor agudo, la endotelina-1 es capaz de modular a largo plazo la función celular muscular lisa, a través de la afectación de los mecanismos de transducción de las señales nucleares. De hecho, esta última acción moduladora es considerada como la responsable de su participación en la patogénesis de algunas alteraciones proliferativas de las capas internas vasculares, como es el caso de la aterosclerosis, así como en cambios adaptativos que conducen a una remodelación vascular y a una hipertrofia cardíaca. Ha podido constatarse que en hipertensión arterial pulmonar, así como en insuficiencia cardíaca, las concentraciones de endotelina-1 están directamente relacionadas con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

En definitiva, las acciones primarias ligadas a los efectos de la ET-1 sobre los receptores ET_A son la vasoconstricción y la proliferación, mientras que sobre los ET_B son vasodilatación, antiproliferación y eliminación de la ET-1. En los pacientes con hipertensión pulmonar,

las concentraciones plasmáticas de ET-1 se encuentran multiplicadas por diez y ello se correlaciona con el aumento de la presión en la aurícula derecha y con la gravedad de la enfermedad; de hecho, las concentraciones de ET-1 están fuertemente incrementadas en el tejido pulmonar de estos pacientes, fundamentalmente en el endotelio de las arterias pulmonares.

La **prostaclina** (prostaglandina I_2 , PGI_2) es sintetizada a partir del ácido araquidónico por la acción secuencial de la ciclooxigenasa y la PGI_2 sintasa en las células endoteliales. Es un potente vasodilatador, antitrombótico y antiagregante plaquetario. Desempeña un papel muy relevante en el desarrollo de la hipertensión pulmonar, ya que en ésta la expresión de los receptores prostanoideos específicos (IP) se encuentra reducida.

Los **receptores prostanoideos** se dividen tradicionalmente en cinco tipos, clasificados en función de su afinidad hacia los diferentes ligandos prostanoideos: **DP** (PGD_2 ; DP_1 y DP_2), **EP** (PGE_2 ; EP_1 , EP_2 , EP_3 y EP_4), **FP** ($PGF_{2\alpha}$), **IP** (PGI_2) y **TP** (TXA_2). Se clasifican en tres grupos según sus características moleculares, las proteínas G primarias asociadas y los segundos mensajeros que participan en su acción intracelular: el grupo 1 incluye a los receptores EP_2 , EP_4 , IP y DP_1 , que están acoplados con proteínas G_{sa} y por lo tanto activan la adenilciclase para aumentar la concentración intracelular de AMP_c . El grupo 2 incluye a los receptores EP_1 , FP y TP, que están acoplados con proteínas G_{ga} y aumentan las concentraciones de calcio (Ca^{2+}) intracelular. Finalmente, el grupo 3 solo incluye el receptor EP_3 , que está acoplado con G_{ib} y que puede acoplarse tanto a la elevación del calcio intracelular como a una disminución en el AMP_c .

Los receptores IP están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, pero su expresión es particularmente elevada en el pulmón, corazón y riñón. La activación de los receptores IP da lugar a la formación de un segundo mensajero, AMP_c . Los prostanoideos son potentes vasodilatadores y poseen propiedades antitrombóticas y antipro-

liferativas. Aunque las propiedades farmacológicas de los derivados prostanoideos que actúan a través del receptor IP son similares, difieren notablemente en función de sus características farmacocinéticas.

Otro elemento fundamental en la regulación de la vasodilatación a nivel pulmonar es el óxido nítrico (NO), que se une a la *guanilato ciclasa soluble* (sGC), la cual es responsable de la síntesis del GMP cíclico (GMPc, guanosina monofosfato cíclica), el cual es un mediador vasoactivo que, a través de la vía catalizada por la proteína cinasa dependiente de GMPc y la fosfatasa de la miosina de cadena ligera, provoca la desfosforilación de la miosina – la proteína contráctil – en la musculatura vascular, dando lugar a una relajación de la pared vascular y, en consecuencia, produciendo vasodilatación. Asimismo, el óxido nítrico es capaz de acortar la duración del efecto vasoconstrictor de la endotelina-1, mediante la normalización del calcio intracelular. Sin embargo, el GMP_c es metabolizado en el interior celular por un tipo específico de *GMPc fosfodiesterasa*, concretamente la de tipo 5 (PDE5), presente en las células musculares lisas presentes en numerosas estructuras orgánicas (vasos sanguíneos, tráquea, vísceras y plaquetas, así como en los cuerpos cavernosos del pene). En definitiva, la concentración de GMP_c y, en consecuencia, el estado de relajación-contracción de las células musculares lisas vasculares (vasodilatación-vasoconstricción), depende del equilibrio entre la formación y destrucción de GMP_c por la sGC y la PDE5, respectivamente (Cuéllar, 2015).

En la hipertensión pulmonar, la disfunción endotelial provoca una reducción de la producción de óxido nítrico (NO) y, en consecuencia, una insuficiente estimulación de la vía NO-sGC-GMPc; de hecho, en los pacientes con hipertensión pulmonar se han encontrado niveles reducidos de NO endógeno.

El **tratamiento de la hipertensión pulmonar** no tiene carácter curativo por el momento. En general, estos pacientes deben evitar los ejercicios intensos y los

desplazamientos a grandes alturas, aunque pueden permitirse los viajes en aviones convencionales presurizados. Se recomienda evitar aquellos fármacos que puedan agravar la hipertensión pulmonar, tales como los descongestionantes nasofaríngeos, los antihipertensivos que tengan actividad cardiodepresora – como los betabloqueantes – y los AINE. Asimismo, debe evitarse el embarazo debido a que las sobrecargas hemodinámicas del embarazo, sobre todo del posparto inmediato, son mal toleradas.

Los **vasodilatadores** se utilizan para obtener un descenso de la presión de la arteria pulmonar y un incremento del gasto cardíaco, sin hipotensión sistémica. La respuesta al tratamiento vasodilatador en un determinado paciente es impredecible, por lo que es obligado llevar a cabo el test agudo durante el cateterismo con agentes de corta duración, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo. Los fármacos empleados para el test agudo son *epoprostenol* IV, *adenosina* IV y óxido nítrico (NO) inhalado.

El empleo de **antagonistas del calcio** (bloqueantes de los canales lentos del calcio) sólo está recomendado en pacientes que responden al test agudo, pero no han demostrado su utilidad en el resto de pacientes. Los más utilizados son el *nifedipino* y el *diltiazem*, que producen una mejoría sostenida en un 25 a un 30% de los pacientes, siendo en general las dosis requeridas para obtener efectos beneficiosos más altas que las utilizadas en la hipertensión arterial o en la enfermedad coronaria. El uso de verapamilo no está recomendado, debido en parte a sus efectos inotrópicos negativos.

La perfusión intravenosa de **epoprostenol** (prostaciclina, PGI₂) permite mantener la mejora en la hemodinámica y aumenta la tolerancia al ejercicio, alargando la supervivencia en los cuadros de hipertensión pulmonar grave (clase funcional III-IV) de los pacientes que no han respondido al test vasodilatador agudo. Tiene la dificultad de precisar una administración en infusión intravenosa continua, debido a su corta vida media (3-5 min) y a que es inactivo por vía oral. El desarrollo de

tolerancia es frecuente, por lo que las dosis deben ir incrementándose de forma escalonada durante el primer año para evitar su desarrollo. El **iloprost** es un análogo sintético de la prostaciclina, que se utiliza en forma de inhalación. Otros análogos no comercializados en España son **treprostinil** (intravenoso, subcutáneo, inhalado y oral) y **beraprost** (oral). Todos estos análogos de la PGI₂ son agonistas no selectivos de los receptores IP, por lo que también actúan como agonistas sobre otros receptores prostanoides tales como los receptores EP₃ y EP₄, de donde derivan algunos de sus efectos adversos; en este sentido, el receptor EP₃ es responsable de la contracción gástrica y vómitos inducidos por análogos de PGI₂.

Hay evidencias clínicas de que la **anticoagulación** mejora la supervivencia en todos los grupos de pacientes con hipertensión pulmonar, especialmente en aquellos que no responden al test vasodilatador agudo de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. En tales casos se recomienda anticoagulación oral con derivados cumarínicos, hasta mantener un índice normalizado de actividad de protombina (INR) entre 1,5 y 2¹.

Bosentán, **sitaxentán**², **ambrientán** y **macitentán** son antagonistas selectivos de los receptores ET_A (ARE) y ET_B (BRE) de la endotelina. Son capaces de reducir los síntomas asociados a la hipertensión pulmonar, conduciendo a un aumento significativo en el índice cardíaco asociado con una reducción de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar y de la presión auricular derecha.

Aunque se ha postulado que la mayor especificidad hacia los receptores ET_A que hacia los ET_B de algunos de estos derivados, podría suponer una cierta ventaja al bloquear los efectos vasoconstrictores de la endotelina 1 sobre los recep-

tores ET_A, manteniendo los efectos vasodilatadores y de aclaramiento correspondientes a la activación de los receptores ET_B, no se ha demostrado por el momento que esto tenga relevancia clínica para el tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Los inhibidores de la *fosfodiesterasa 5 (PDE5)* se han convertido en una interesante opción en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. El primero en ser autorizado para esta indicación fue el **sildenafil**, que ha demostrado mejorar los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de los pacientes. El fármaco provoca un incremento de los niveles de GMP_c en las células musculares lisas vasculares y, en consecuencia, da lugar a una relajación de la musculatura lisa vascular pulmonar, reduciendo la presión que el flujo sanguíneo ejerce sobre las paredes de los vasos pulmonares. Asimismo, previene la formación de obstrucciones de origen plaquetario y relaja la musculatura lisa vascular periférica, todo ello en presencia de óxido nítrico. Tras el sildenafil, fue comercializado en esta indicación el **tadalafilo**, que presenta similares características farmacológicas y la presunta la ventaja de requerir una única administración oral diaria, frente a las tres del sildenafil, algo que siempre es valorable para la comodidad y cumplimiento terapéutico de los pacientes.

En general, los prostanoides, los antagonistas de endotelina y los inhibidores de la PDE5 (sildenafil) han demostrado que son capaces de incrementar la capacidad física de los pacientes en comparación con el placebo, y la terapia de combinación muestra una mejoría en comparación con la monoterapia.

Adicionalmente a los anteriores medicamentos, los **diuréticos** pueden reducir el volumen intravascular y la congestión hepática; por ello pueden ser útiles para reducir la precarga en pacientes con fallo derecho, particularmente cuando se producen congestión hepática y ascitis, no recomendándose su uso cuando no existe insuficiencia cardíaca derecha. Por su parte, el uso de **cardiotónicos** en la hipertensión pulmonar primaria y el cor pulmonale cada vez es más infre-

¹ Hay autores que recomiendan un INR de 2-3 en este tipo de pacientes.

² El día 10 de diciembre de 2010 fue suspendida la comercialización de Thelin® (sitaxentán) en España. Nota de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MUH (FV)/15/2010.

cuenta, debido a que hay pocas evidencias que justifiquen su utilización en estos casos.

En los cuadros resistentes al tratamiento, la cirugía es una alternativa terapéutica a considerar. El **trasplante pulmonar** uni o bilateral, así como el combinado de **corazón y pulmón**, presentan rangos de supervivencia similares (65-70% al año). La formación de un *shunt* derecha-izquierda mediante la realización de una **septostomía auricular** disminuye las presiones de llenado del corazón derecho en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha grave que no responden al tratamiento médico.

Actualmente el pronóstico de la hipertensión arterial pulmonar no tratada es malo. La media de supervivencia tras el diagnóstico es de unos tres años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir mucho más tiempo, particularmente con el uso de los nuevos fármacos. La anticoagulación casi duplica el rango de supervivencia, y los pacientes que responden al tratamiento con antagonistas del calcio presentan una supervivencia del 95% a los 5 años. El epoprostenol aumenta la supervivencia de los pacientes que no responden a los vasodilatadores orales y se asocia a una supervivencia a los 5 años, similar a la del trasplante de pulmón o incluso mejor.

ACCIÓN Y MECANISMO

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina, de larga duración. Es rápidamente metabolizado, dando lugar a su principal a un metabolito que es unas 37 veces más potente que el propio selexipag, y alcanza concentraciones plasmáticas entre tres y cuatro veces mayores que la de este último, motivo por el cual se considera al metabolito activo como principal responsable de la actividad biológica del selexipag.

La prostaciclina (prostaglandina I_2 , PGI_2) es un potente vasodilatador, antitrombótico y antiagregante plaquetario. Desempeña un papel muy relevante en el desarrollo de la hipertensión pulmonar, ya que en ésta la

expresión de los receptores prostanoides específicos (IP) se encuentra reducida. Los receptores IP de la prostaciclina están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, pero su expresión es particularmente elevada en la superficie de las células musculares lisas de la pared vascular. Se trata de receptores acoplados a proteínas G cuya activación da lugar a la formación de un segundo mensajero, AMP_c , el cual conduce a una relajación de las células musculares lisas vasculares. Como consecuencia de la estimulación de los receptores IP por el selexipag y su metabolito activo, se produce un potente efecto vasodilatador, especialmente marcado en las arterias pulmonares, que es acompañado de efectos antiproliferativos y antifibróticos, todo lo cual se relaciona con la prevención de la remodelación cardíaca y pulmonar, así como una reducción de la presión arterial, tanto a nivel pulmonar como periférico. Por otro lado, la acción agonista sobre los receptores IP se ha relacionado con la aparición de dolor neurogénico, cefalea, artralgia, mialgia, dolor abdominal y mandibular, y dolor en las extremidades.

La acción del selexipag y de su metabolito activo es considerablemente menor sobre los otros tipos de receptores prostanoides: DP_1

y DP_2 (PGD_2); EP_1 , EP_2 , EP_3 y EP_4 (PGE_2); FP ($PGF_{2\alpha}$) y TP (TXA_2).

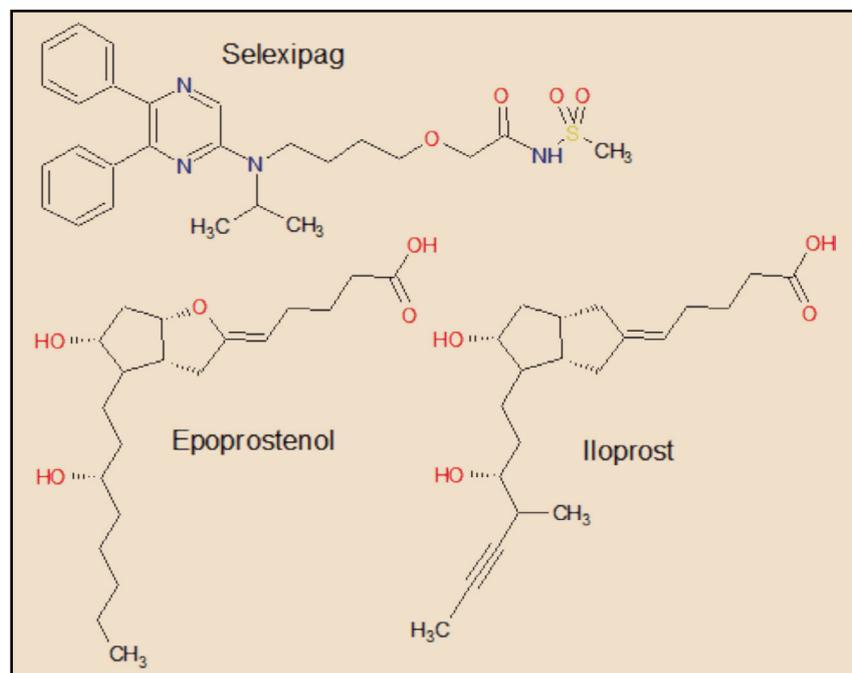
El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

ASPECTOS MOLECULARES

El selexipag es extensa y rápidamente transformado en su metabolito activo (16 veces más potente que el propio selexipag), debido a una reacción hidrolítica del grupo sulfonamida, mediante la acción de tipo carboxilesterasa, catalizada por enzima microsomales hepáticas.

El metabolito activo presenta una afinidad hacia los receptores IP de la prostaciclina 13 veces superior que la del selexipag y es al menos 16 veces más potente que éste sobre los sistemas celulares.

El selexipag y su metabolito activo guardan cierta familiaridad es-



tructural con la propia prostaciclina (epoprostenol) y con su análogo, el iloprost, fundamentalmente por la presencia de una cadena de tamaño medio que finaliza en un grupo carboxílico.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del selexipag han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante un ensayo clínico de fase 3 (confirmatorio de eficacia y seguridad), aleatorizado, multicéntrico, doblemente ciego y controlado con placebo, realizado sobre 1156 pacientes con hipertensión arterial pulmonar, que fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento en el que recibieron placebo o selexipag en dosis individualizadas, comenzando por 200 µg dos veces al día, con incrementos semanales de 200 µg dos veces al día, hasta un máximo de 1600 µg dos veces al día (*GRIPHON; Sitbon, 2015*). Un 58% de los pacientes presentaba hipertensión arterial pulmonar idiopática, un 29% ligada a trastornos del tejido conectivo, un 10% ligada a insuficiencia cardíaca y un 3% asociada a otras etiologías; el 97% de los pacientes presentaban una clase funcional II (46%) o III (53%) de la OMS. La edad media de los pacientes era de 48 años (18% ≥65 años) y un 80% eran mujeres.

Los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo una dosis estable de un antagonista del receptor de la endotelina (15%), un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (32%) o ambos (33%); el restante 20% no estaba recibiendo ningún tratamiento. La variable primaria de eficacia consistió en la aparición de un primer evento de morbilidad o mortalidad, antes del final del tratamiento; se trata de una covariable compuesta de muerte por cualquier causa o complicación relacionada con la hipertensión arterial pulmonar (hospitalización, progresión hasta el final del período de tratamiento, definido para cada paciente como 7 días después de la fecha de la última ingesta

de selexipag o placebo); la mediana de duración del tratamiento fue de 63,7 semanas con placebo y de 70,7 semanas con selexipag, hasta un máximo de 4,2 años.

Globalmente, se registró un evento terminal principal en el 41,6% de los del grupo placebo y 27,0% de los del grupo selexipag, lo que supone una reducción del 40% del riesgo (coeficiente de riesgo en el grupo selexipag en comparación con el grupo placebo, HR = 0,60, IC_{99%} 0,46 a 0,78; p <0,001), representando la progresión de la enfermedad y la hospitalización el 81,9% de los eventos principales. La tasa de muertes acaecidas antes de la finalización del estudio no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento (17,4% con selexipag vs. 18,0% con placebo; con una reducción del 3% no estadísticamente del riesgo relativo (HR = 0,97; IC_{99%} 0,68 a 1,39; p = 0,42). Si fueron estadísticamente significativas las reducciones observadas en la tasa de hospitalización (13,6 vs. 18,7) y de progresión de la enfermedad (6,6 vs. 17,2%). El efecto de selexipag fue similar en el subgrupo de pacientes que antes del estudio no estaban recibiendo tratamiento previo y en los que sí lo estaban recibiendo.

Desde el punto de vista de la seguridad, el selexipag presenta un perfil toxicológico significativo, ligado mayoritariamente a su mecanismo de acción. En general, los eventos adversos son más comunes durante la fase de ajuste posológico que durante el tratamiento de mantenimiento, si bien mayoritariamente se trata de efectos de carácter transitorio y controlable farmacológicamente. Globalmente, la tasa de reacciones adversas graves fue del 2,3% con selexipag y del 0,5% con placebo; el 7,1% de los pacientes del grupo placebo y el 14,3% de los pacientes del grupo selexipag interrumpieron prematuramente su régimen asignado debido a eventos adversos en el estudio clínico de referencia.

Los eventos adversos más comunes durante la fase de mantenimiento del tratamiento fueron cefalea (40% con selexipag vs. 20% con placebo), diarrea (30 vs. 13%), náu-

sea (20 vs. 10%), dolor mandibular (21 vs. 4%), dolor en las extremidades (13 vs. 6%), rubefacción (10 vs. 3%), mialgia (9 vs. 3%), atralgia (9 vs. 5%) y vómitos (8 vs. 6%).

ASPECTOS INNOVADORES

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina, de larga duración. Es rápidamente metabolizado, dando lugar a su principal a un metabolito que mucho más potente que el propio selexipag y alcanza concentraciones plasmáticas entre tres y cuatro veces mayores que las de éste, motivo por el cual se considera al metabolito activo como principal responsable de la actividad biológica del selexipag. La prostaciclina (prostaglandina I₂, PGI₂) es un potente vasodilatador, antitrombótico y antiagregante plaquetario. Desempeña un papel muy relevante en el desarrollo de la hipertensión pulmonar, ya que en ésta la expresión de los receptores prostanoideos específicos (IP) se encuentra reducida. Los receptores IP de la prostaciclina están ampliamente distribuidos por todo el cuerpo, pero su expresión es particularmente elevada en la superficie de las células musculares lisas de la pared vascular. Se trata de receptores acoplados a proteínas G cuya activación da lugar a la formación de un segundo mensajero, AMP_c, el cual conduce a una relajación de las células musculares lisas vasculares.

Como consecuencia de la estimulación de los receptores IP por el selexipag y su metabolito activo, se produce un potente efecto vasodilatador, especialmente marcado en las arterias pulmonares, que es acompañado de efectos antiproliferativos y antifibróticos, todo lo cual se relaciona con la prevención de la remodelación cardíaca y pulmonar, así como una reducción de la presión arterial, tanto a nivel pulmonar como periférico. Por otro lado, la acción agonista sobre los receptores IP se ha relacionado con la aparición de cuadros dolorosos en diversas

localizaciones. La acción del selexipag y de su metabolito activo es considerablemente menor sobre los otros tipos de receptores prostanoídes: DP₁ y DP₂ (PGD₂); EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄ (PGE₂); FP (PGF_{2α}) y TP (TXA₂).

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

El ensayo clínico de referencia (GRIPHON; Sitbon, 2015) ha mostrado que el selexipag redujo significativamente en un 40% el riesgo de muerte primaria o de

complicación relacionada con la hipertensión arterial pulmonar en relación al placebo, aunque el tratamiento se debió en gran medida a reducciones en la progresión de la enfermedad y en la necesidad de hospitalización por este motivo; sin embargo, el selexipag no redujo significativamente la mortalidad por todas las causas. Además, el efecto del tratamiento fue consistente en una amplia gama de subgrupos preespecificados, incluidos los pacientes sin tratamiento previo y aquellos pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento específico de HAP al inicio. La capacidad de ejercicio también se mejoró con selexipag en relación al placebo. Selexipag fue generalmente bien tolerado, con un perfil de eventos adversos consistente con otras terapias relacionadas con la vía de prostaciclina.

Puede considerarse, en este aspecto, selexipag permite ampliar las opciones de tratamiento disponibles en pacientes con HAP en la vía de los agentes activos sobre receptores prostanoídes, aunque con una mayor selectividad hacia los receptores IP de la prostaciclina. Es importante tener en cuenta que los dos prostanoídes actualmente comercializados en España tienen formas de administración y pautas posológicas poco satisfactorias. Epoprostenol requiere ser administrado en infusión IV y el iloprost puede administrarse por vía inhalatoria, aunque se requieren entre 6 y 9 administraciones diarias. Frente a ello, el selexipag se administra por vía oral en dos tomas diarias, aunque se requiere un periodo de ajuste de la dosis para adecuar la respuesta terapéutica y toxicológica.

VALORACIÓN

SELEXIPAG

▼ UPTRAVI® (Actelion)

Grupo Terapéutico (ATC): B01AC. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS. Antitrombóticos: inhibidores de la agregación plaquetaria.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos en clase funcional (CF) II-III de la OMS, en terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias.

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Epoprostenol	Flolan	GlaxoSmith Kline	1988
Iloprost	Ventavis	Bayer	2007
Selexipag	Uptravi	Actelion	2017

BIBLIOGRAFÍA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Macitentan (Opsumit®) en hipertensión pulmonar. *Panorama Actual Med* 2015; 39(385): 583-9.
- Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017; 17(1): 73-80. doi: 10.1007/s40256-016-0209-9.
- European Medicines Agency (EMA). Uptravi®. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/77368/2016; EMEA/H/C/003774*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003774/WC500207175.pdf
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al; GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015; 373(26): 2522-33. doi: 10.1056/NEJMoa1503184.
- Tsai H, Sung YK, de Jesús Pérez V. Recent advances in the management of pulmonary arterial hypertension. *F1000Res*. 2016; 5: 2755.