

Macitentán

OPSUMIT® (Actelion)

RESUMEN

Macitentán es un antagonista de los receptores ET_A y ET_B de la endotelia-1 (ET-1), reduciendo la vasoconstricción asociada a esta última. Ha sido autorizado como medicamento huérfano para su uso en monoterapia o en combinación en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

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 cardiaca derecha. La disnea y fatigabilidad fácil se deben a la dificultad para entregar oxígeno durante actividad física como resultado de la inhabilitad 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 pre-

siones 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 cardiaca 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 vasoconstrictores, 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 hipoxica 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 tumoreaciones cardíacas 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 pulmo-

nares. 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 (EMA, 2014).

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 correlaciona con la hemodinámica y con la gravedad de las manifestaciones clínicas de la hipertensión arterial pulmonar y de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Hooper, 2015). 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 separe 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 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 cardiaca. 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.

Otro elemento fundamental en la regulación de la vasodilatación a nivel pulmonar es el **óxido nítrico** (NO), que se une a la *guanilato ciclase 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 GMPc 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 GMPc 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 GMPc 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-sCG-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 cardiotrope – 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.

En el caso específico de la **hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**, tampoco se dispone de ningún tratamiento curativo, más allá de la eliminación quirúrgica (*endarterectomía pulmonar*) del material obstructivo vascular; sin embargo muchos de los pacientes no son susceptibles de intervención quirúrgica y hasta un 15% de aquellos que sí lo son siguen presentando hipertensión pulmonar tras la intervención. Lamentablemente, para estos pacientes no hay ningún tratamiento farmacológico actualmente autorizado.

Los **vasodilatadores** se utilizan para obtener un descenso de la presión de la arteria pulmonar y un incremento del gasto cardiaco, 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** (prostaciclin, 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.

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, sitaxentán², ambrisentán y macitentán son antagonistas selectivos de los receptores ET_A (ARE) y ET_B (BRE) de la endotelina. Son capaces de reducir los

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.

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 sitaxentán (6.500) frente a la de bosentán (100), podría suponer una cierta ventaja al bloquear los efectos vasoconstrictores de la endotelina 1 sobre los receptores 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 **sildenafilio**, 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 sildenafilio, fue comercializado en esta indicación el **tadalafilio**, que presenta similares características farmacológicas y la presunta la ventaja de requerir una única administración oral diaria, frente a las tres del sildenafilio, algo que siempre es valorable para la comodidad y cumplimiento terapéutico de los pacientes.

Un meta-análisis ha analizado (Coeytaux, 2014) el impacto de los prostanoides (epoprostenol), antagonistas de endotelina (bosentán, etc.) e inhibidores de la PDE5 (sildenafilio) sobre la evolución de la hipertensión pulmonar. En ge-

neral, todos ellos demostraron incrementar la capacidad física de los pacientes en comparación con el placebo, y la terapia de combinación mostró una mejoría en comparación con la monoterapia. El riesgo de hospitalización fue menor en los pacientes que tomaban antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en comparación con el placebo (OR=0,34 y 0,48, respectivamente). Sin embargo, el meta-análisis no tuvo el suficiente poder estadístico para detectar una diferencia de mortalidad asociada con cada tratamiento tratamiento.

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 infrecuente, 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 **traspante 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

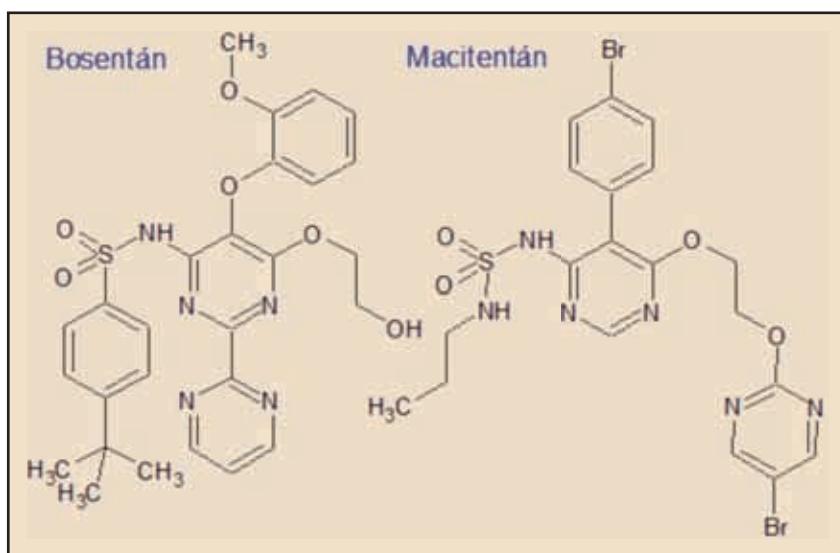
años. El epoprostenol aumenta la supervivencia de los pacientes que no responden a los vasodilatadores orales y se asocia a una supervivencia a los 5 años, similar a la del trasplante de pulmón o incluso mejor.

ACCIÓN Y MECANISMO

Macitentán es un antagonista de los receptores ET_A y ET_B de la endotelina-1 (ET-1), reduciendo la vasoconstricción asociada a esta última. Ha sido autorizado para su uso en monoterapia o en combinación en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud.

La endotelina-1 es el agente 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. 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.

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. Además



del efecto vasoconstrictor agudo, la endotelina-1 es capaz de modular a largo plazo la función celular muscular lisa, a través la afectación de los mecanismos de transducción de las señales nucleares. De hecho, en hipertensión arterial pulmonar las concentraciones de endotelina-1 están directamente relacionadas con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad.

Aunque el macitentán es unas 100 veces más selectivo para los receptores ET_A que para los ET_B , el macitentán también produce un cierto efecto antagonista sobre estos últimos, lo que se manifiesta por un incremento de los niveles de ET-1. En cualquier caso, el efecto terapéutico del macitentán se asocia fundamentalmente al bloqueo de los receptores ET_A .

ASPECTOS MOLECULARES

El macitentán presenta una evidente relación estructural con el bosentán, cabeza de serie de los antagonistas de receptores de endotelina-1. Como el bosentán, el macitentán es unas 100 veces más selectivo hacia los receptores ET_A frente a los ET_B .

El macitentán tiene un metabolito activo (como ocurre también con el bosentán), que es unas ocho veces menos potente que el propio macitentán. Su eliminación es fundamen-

talmente por metabolismo hepático a través de varios isoenzimas del citocromo P450, igual que el bosentán, aunque la semivida terminal de eliminación es mayor para el macitentán (13-18 vs. 5-6 h), lo que permite una dosificación única de éste, frente a las dos diarias del bosentán.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del macitentán han sido adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante un ensayo clínico de fase 3 (confirmatorio de eficacia y seguridad) aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, con el objetivo de comprobar el efecto del macitentán para reducir el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (*Pulido, 2013*).

Un total de 742 pacientes mayores de 11 años con diagnóstico clínico y hemodinámico de hipertensión arterial pulmonar fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento oral con macitentán de 3 mg/24 h (M3) o de 10 mg/24 h (M10), o placebo (Pbo). Un 36% de los pacientes eran *naïve* (sin tratamiento previo), mientras que el restante 64% habían estado utilizando o seguían utilizando tratamiento específico para la hipertensión pulmonar, mayoritariamente (60%)

con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (especialmente, sildenafil) y/o prostanoídes (6%).

El estudio fue diseñado para finalizarlo en el momento en el que se alcanzasen 285 eventos de morbi-mortalidad definidos dentro de la variable (co-variable) primaria, consistente en la aparición de un primer evento de morbi-mortalidad, incluyendo muerte por cualquier causa u hospitalización debida a: realización de una septostomía auricular o trasplante pulmonar, necesidad de utilizar prostanoídes por vía intravenosa o agravamiento clínico definido como una reducción de un 15% en el *test de la marcha de 6 minutos (6MWT, 6 minutes walking test)*³, empeoramiento clínico que no responda a diuréticos y necesidad de tratamiento adicional oral o inhalado. En término medio, el seguimiento fue de dos años.

Las características antropométricas globales de los pacientes incluidos en el estudio fueron: 76% mujeres, mediana de 45 años de edad (14% ≥65 años), mediana del índice de masa corporal (IMC) de 24,6 kg/m²; 55% de raza caucásica/blanca y 28% asiática. La mediana de tiempo transcurrida desde el diagnóstico fue de 2,7 años y el origen de la hipertensión arterial pulmonar era idiopático en el 55%, debida a enfermedades vasculares del colágeno en el 30%, malformaciones congénitas en el 8% y otros diversos en el 7% restante. El valor medio del *test 6MWT* al inicio era de 372 m y la clase funcional (OMS) era II en un 52% y III en el 46%.

Al final del estudio, se confirmó la aparición de un evento de morbi-mortalidad en el 38,0% de los tratados con macitentán 3 mg (M3), 31,4% con macitentán 10 mg (M10) y 46,4% con placebo (Pbo).

³ El *test 6MWT* es una prueba funcional cardiorrespiratoria ampliamente utilizada en clínica para conocer la evolución y calidad de vida en personas con diferentes tipos de enfermedades cardiorrespiratorias. Se trata de una prueba bien tolerada, que refleja de forma fiable la capacidad o resistencia física de cada persona para poder desarrollar las actividades cotidianas; en concreto, mide la distancia máxima que puede recorrer un individuo durante 6 minutos a lo largo de una superficie (o cinta) llana.

Esto supone que la tasa de riesgo de experimentar un evento de morbi-mortalidad fue reducida, en relación al placebo, en un 29,6% con M3 ($RR=0,704$; $IC_{97,5\%}$ 0,516 a 0,960; $p=0,0108$) y en un 45,3% con M10 ($RR=0,547$; $IC_{97,5\%}$ 0,392 a 0,762; $p<0,0001$).

Al estratificar los eventos de morbi-mortalidad, la mortalidad fue del 8,4% (M3), 6,6% (M10) y 6,8% (Pbo), mientras que la tasa de pacientes que experimentaron un empeoramiento fue del 28,8% (M3), 24,4% (M10) y del 37,2% (Pbo).

Asimismo, se observó un incremento a los seis meses, en relación al placebo en el test 6MWD de 14 m con M3 ($IC_{97,5\%}$ 2,0 a 27,0; $p=0,0122$) y de 15 m con M10 ($IC_{97,5\%}$ 2,0 a 28,0; $p=0,0078$). Un 19,8% de los pacientes tratados con M3 mejoraron su nivel de clase funcional (OMS) y un 22,3% con M10, frente a un 12,9% con placebo. Esto supone una diferencia favorable al macitentán con respecto al placebo del 54% ($RR=1,54$; $IC_{97,5\%}$ 0,96 a 2,46; $p=0,0395$) con M3 y del 74% ($RR=1,74$; $IC_{97,5\%}$ 1,10 a 2,74; $p=0,0063$) con M10.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el macitentán presenta un **perfil toxicológico** equiparable al de otros agentes antagonistas de los receptores de endotelina (ARE). El empeoramiento de la hipertensión arterial pulmonar fue el evento adverso más común: 30% (M3), 21% (M10) y 35% (Pbo), siendo la principal complicación a largo plazo la insuficiencia ventricular derecha: 15% (M3), 13% (M10) y 23% (Pbo).

Otros eventos adversos observados con macitentán 10 mg (M10) con una frecuencia $\geq 3\%$ con relación al placebo (Pbo) fueron: nasofaringitis (14 vs. 10%), cefalea (13,6 vs. 8,8%), anemia (13,2 vs. 3,2%), bronquitis (11,6 vs. 5,6%), infecciones del tracto urinario (8,7 vs. 5,6%), insomnio (7,0 vs. 4,0%), faringitis (6,2 vs. 2,8%) y gripe (5,8 vs. 1,6%). La incidencia de eventos adversos graves fue del 52% (M3), 45% (M10) y 55% (Pbo). No se observó una mayor incidencia de elevación de los niveles de enzimas hepáticas con respecto al placebo; de hecho, las tasas fueron mayores con este último.

ASPECTOS INNOVADORES

Macitentán es un antagonista de los receptores ET_A y ET_B de la endotelina-1 (ET-1), reduciendo la vasoconstricción asociada a esta última. Ha sido autorizado como **medicamento huérfano** para su uso en monoterapia o en combinación en el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud.

El macitentán se incorpora a la creciente serie de los **antagonistas selectivos de receptores de endotelina**, iniciada por el bosentán en 2003 y continuada por el ambrisentán y el sitaxentán, si bien este último fue retirado en 2010 por motivos de seguridad (hepatotoxicidad). Actualmente son considerados como uno de los tratamientos de referencia de la hipertensión pulmonar, produciendo una reducción sintomática y 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.

Los datos clínicos del único ensayo clínico controlado de fase 3 estudio indican un significativo efecto sobre la reducción de eventos de morbi-mortalidad, incluyendo muerte por cualquier causa u hospitalización debida a: realización de una septostomía auricular o trasplante pulmonar, necesidad de utilizar prostanoïdes por vía intravenosa o agravamiento clínico definido como una reducción de un 15% en el *test de la marcha de 6 minutos (6MWT)*, empeoramiento clínico que no responda a diuréticos y necesidad de tratamiento adicional oral o inhalado. Los resultados obtenidos para esta variable (co-variable, en realidad) primaria son clínicamente relevantes para el macitentán, particularmente para la dosis de 10 mg, que da lugar a una reducción global del 45% en el riesgo de dichos eventos de morbi-mortalidad con relación al placebo, a lo largo de una media de dos años. Esto supone que el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un evento de morbi-mortalidad en dos años es de 6.

Sin embargo, al estratificar estos eventos se observó que la tasa de mortalidad fue prácticamente la misma con macitentán 10 mg y con placebo (6,6 vs. 6,8%), e incluso fue superior con la dosis de 3 mg de macitentán (8,4%). Esto implica que el macitentán no reduce la progresión de la hipertensión pulmonar ni incrementa la supervivencia de los pacientes, enfocando su eficacia clínica hacia la mejora de la sintomatología clínica y, en particular, para reducir el riesgo de requerir hospitalización para tratar un agravamiento de la hipertensión pulmonar. En este sentido, el porcentaje de pacientes que experimentaron un empeoramiento durante el periodo fue del 24,4% con macitentán 10 mg y del 37,2% con placebo. Aun así, el efecto sobre el test 6MWD fue muy discreto, ya que el macitentán apenas incrementó el valor en apenas 15 m sobre el placebo, sobre los 372 m de partida; obviamente, la relevancia clínica de esta mejora es cuestionable. En este sentido y con toda la prudencia que exige cualquier comparación indirecta, el recientemente incorporado riociguat incrementó (Ghofrani, 2013) esta distancia en 30 m, lo que está en línea con la mayoría de los tratamientos actualmente disponibles.

Se ha sugerido (Gabler, 2012) que el umbral necesario de la mejora de la prueba 6MWD con el tratamiento para que haya una disminución de la probabilidad de un evento clínico en pacientes con hipertensión pulmonar es de 41,8 metros. Sin embargo, existen muchas dudas sobre la linealidad de esta relación; de hecho, en un metanálisis (Macchia, 2010) se comprobó que, aunque las estrategias de tratamiento actuales para la hipertensión pulmonar reducen significativamente la mortalidad por todas las causas, la mejora de la supervivencia no muestra relación alguna con el cambio de la 6MWD. En definitiva, la 6MWD no puede usarse con garantía alguna de forma aislada; tan solo aporta una información indicativa del estado clínico del paciente con hipertensión pulmonar y debe combinarse con otras medidas de este estado clínico, para obtener una imagen más real de la situación del paciente (Farber, 2012).

Desde el punto de vista de la seguridad, el perfil toxicológico del macitentán es similar al de los otros antagonistas de receptores de endotelina, salvo en lo referente a la hepatotoxicidad del sitaxentán, que, por el momento, no se ha manifestado con el macitentán (tampoco con el bosentán ni el ambrisentán).

En definitiva, una opción más a considerar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar, que se incorpora a la serie de los antagonistas de receptores de endotelina. Aunque el ensayo clínico en el que fundamenta su autorización incorpora una variable primaria compleja que incluía eventos de morbilidad y de mortalidad, los resultados pa-

recen centrarse fundamentalmente en la reducción del riesgo de hospitalización por agravamiento de la hipertensión pulmonar, pero sin efectos significativos sobre la mortalidad. Todo ello determina que no presente ningún elemento auténticamente diferencial frente a las opciones farmacológicas actualmente disponibles.

VALORACIÓN

MACITENTÁN

► OPSUMIT® (Actelion)

Grupo Terapéutico (ATC): C02KX. APARATO CARDIOVASCULAR. Antihipertensivos: antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar.

Indicaciones autorizadas: En monoterapia o combinación, para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos clasificados como clase funcional II a III de la Organización Mundial de la Salud.

VALORACIÓN GLOBAL: SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.



FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Bosentán	Tracleer	Actelion	2003
Sitaxentán*	Thelin	Encysive	2007
Ambrisentán	Volibris	Glaxo SmithKline	2009
Macitentán	Opsumit	Actelion	2015

* Suspendida su comercialización en 2010, por la aparición de varios casos de toxicidad hepática grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Coeytaux RR, Schmit KM, Kraft BD, Kosinski AS, Mingo AM, Vann LM, et al. Comparative effectiveness and safety of drug therapy for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014; 145(5): 1055-63. doi: 10.1378/chest.13-1864.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Riociguat (Adempas®) en hipertensión pulmonar. *Panorama Actual Med.* 2015; 39(384): 473-8.
- European Medicines Agency (EMA). Macitentan®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/670241/2013; EMEA/H/C/002697. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf
- European Medicines Agency (EMA). Adempas®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/51814/2014; EMEA/H/C/002737. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf
- Farber HW. Validation of the 6-minute walk in patients with pulmonary arterial hypertension. Trying to fit a square peg into a round hole? *Circulation.* 2012; 126: 258-60.). doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.118547.
- Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kavut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012; 126: 349-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(4): 330-40. doi: 10.1056/NEJMoa1209655.
- Hooper MM. Pharmacological therapy for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015; 24(136): 272-82.
- Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L, Rich S. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J.* 2010; 159: 245-57. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.028.
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369(9): 809-18. doi: 10.1056/NEJMoa1213917.