



INSUFICIENCIA CARDIACA

ISSN: 1850-1044

ISSN: 1852-3862

revista@insuficienciacardiaca.org

Federación Argentina de Cardiología

Argentina

Lobo Márquez, Lilia Luz; Bevacqua, Raúl J.
Hipertensión arterial pulmonar: selexipag Agonista selectivo del receptor de prostaciclina vía oral
INSUFICIENCIA CARDIACA, vol. 14, núm. 1, 2019, Enero-Marzo, pp. 34-44
Federación Argentina de Cardiología
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321959130004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Hipertensión arterial pulmonar: selexipag

Agonista selectivo del receptor de prostaciclina vía oral

Lilia Luz Lobo Márquez¹ y Raúl J. Bevacqua²

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, pero cuando no se trata no sólo disminuye la calidad de vida del paciente, sino que pone en peligro su vida. La HAP está relacionada con niveles elevados de endotelina (ET 1) y niveles reducidos de óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂). Los enfoques terapéuticos específicos de la HAP se centran en las diferentes vías fisiopatológicas dirigidas: al receptor de endotelina (por ejemplo, bosentan), a 5-fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil) o a análogos de la prostaciclina (por ejemplo, treprostinil). Recientemente, el nuevo fármaco selexipag, que actúa como un agonista selectivo del receptor IP₂ no prostanoide, ha sido aprobado para el tratamiento de la HAP. Selexipag tiene una alta selectividad por el receptor IP₂ y se diferencia de los análogos de prostaciclina convencionales en su estructura química. En el estudio GRIPHON se demostró que selexipag mejora significativamente el criterio de valoración compuesto principalmente por muerte o complicaciones relacionadas con la HAP (*hazard ratio* 0,6; intervalo de confianza del 99%: 0,46 a 0,78; P<0,001), así como la capacidad de ejercicio por la prueba de la caminata de 6 minutos. Sin embargo, no se logró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas. Selexipag también ha mostrado resultados prometedores en la terapia de combinación con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y/o antagonistas de los receptores de la endotelina. Los efectos adversos más comunes asociados con selexipag son dolor de cabeza, diarrea, dolor de mandíbula y náuseas; si bien, durante el estudio GRIPHON, fue generalmente bien tolerado. Selexipag es una valiosa adición a la terapéutica de la HAP, especialmente al reducir las hospitalizaciones relacionadas con la HAP y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida en los pacientes con HAP.

Insuf Card 2019;14(1): 34-44

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Análogos de prostaciclina - Agonistas de receptores de IP₂ no prostanoide - Selexipag - Efectos adversos

Summary

Pulmonary arterial hypertension: selexipag Selective prostacyclin receptor agonist orally

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare disease, but when it is not treated, it not only decreases the patient's quality of life, but also endangers their life. PAH is related to high levels of endothelin (ET 1) and reduced levels of nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGI₂). The specific therapeutic approaches of PAH focus on the different pathophysiologically directed pathways: the endothelin receptor (eg, bosentan), phosphodiesterase-5 (eg, sildenafil) or prostacyclin analogs (eg, treprostinil). Recently, the new drug selexipag, which acts as a selective agonist for the non-prostanoid IP₂ receptor, has been approved for the treatment of PAH. Selexipag has a high selectivity for the IP₂

¹ Médica cardióloga. Jefe del Departamento de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión pulmonar. Instituto de Cardiología. San Miguel de Tucumán. Tucumán. República Argentina.

² Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.
E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 10/02/2019

Aceptado: 20/03/2019

receptor and differs from conventional prostacyclin analogs in its chemical structure. In the GRIPHON study it was shown that selexipag significantly improves the endpoint composed mainly of death or complications related to PAH (hazard ratio 0.6, 99% confidence interval, 0.46 to 0.78, $P < 0.001$), as well as the ability to exercise by the 6-minute walk test. However, a significant reduction in mortality from all causes was not achieved. Selexipag has also shown promising results in combination therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors and/or endothelin receptor antagonists. The most common side effects associated with selexipag are headache, diarrhea, jaw pain and nausea; although, during the GRIPHON study, it was generally well tolerated.

Selexipag is a valuable addition to the therapy of PAH, especially by reducing the PAH-related hospitalizations and, therefore, improving the quality of life in PAH patients.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - Prostacyclin analogues - Non-prostanoid IP₂ receptor agonists - Selexipag - Adverse effects

Resumo

Hipertensão arterial pulmonar: selexipag Agonista seletivo do receptor de prostaciclina para via oral

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma doença rara, mas quando não tratada, não só diminui a qualidade de vida dos pacientes, mas põe em perigo a sua vida. A HAP está relacionada com altos níveis de endotelina (ET 1) e níveis reduzidos de óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI₂).

As abordagens terapêuticas específicas da HAP concentram-se em diferentes vias fisiopatológicas dirigidas ao receptor da endotelina (por exemplo, bosentano), 5-fosfodiesterase (por exemplo, sildenafil) ou ao receptor da prostaciclina (por exemplo, treprostínil). Recentemente, o novo medicamento selexipag atuando como um agonista do receptor IP₂ não prostanóide foi aprovado para o tratamento da HAP. Selexipag tem uma alta seletividade para o receptor IP₂ e difere dos análogos convencionais da prostaciclina em sua estrutura química. O estudo GRIPHON mostrou que selexipag melhora significativamente o desfecho primário composto de morte ou complicações relacionadas à HAP (*hazard ratio* 0,6; intervalo de confiança de 99%: 0,46-0,78; $P < 0,001$), bem como a capacidade de se exercitar pelo teste de caminhada de 6 minutos. No entanto, nenhuma redução significativa na mortalidade por todas as causas foi alcançada. Selexipag também mostrou resultados promissores em terapia combinada com inibidores da 5-fosfodiesterase e/ou antagonistas dos receptores da endotelina. Os efeitos adversos mais comuns associados ao selexipag são cefaléia, diarreia, dor no maxilar e náusea; no entanto, selexipag foi geralmente bem tolerado durante o estudo GRIPHON. Selexipag é uma adição valiosa à terapêutica da HAP, especialmente pela redução das hospitalizações relacionadas à HAP e, consequentemente, pela melhora da qualidade de vida em pacientes com HAP.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar - Análogos da prostaciclina - Agonistas do receptor IP₂ não prostanóides - Selexipag - Efeitos adversos

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y, si no se trata, no sólo produce disminución de la calidad de vida del paciente, sino que pone en peligro la vida de éste. En todo el mundo, la prevalencia estimada abarca de 15 a 50 casos por millón¹. Los síntomas de la HAP son inespecíficos. Por lo tanto, la HAP suele diagnosticarse cuando los pacientes ya han alcanzado las clases funcionales (CF) III y IV de la OMS². Los pacientes con HAP presentan un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), causado por la remodelación de pequeños vasos pulmonares; produciendo, en última instancia, disfunción del ventrículo derecho (VD) y muerte^{2,3}. Si bien, desde el 1^{er} Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (SMHP) en 1973, la hipertensión pulmonar (HP) se ha definido arbitrariamente como una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mm Hg en reposo, medida por cateterismo cardíaco derecho y presión capilar pulmonar normal (PCP ≤ 15 mm Hg)^{4,5}, en presencia de un

gasto cardíaco normal o reducido⁴; una de las recomendaciones más significativas (y controvertidas) del 6^o SMHP (Niza, 2018) ha sido la propuesta del grupo de trabajo sobre definiciones hemodinámicas y clasificación clínica, que consistió en reconsiderar la definición hemodinámica de HP⁵. Según datos de sujetos normales, la PAPm en reposo es de aproximadamente $14,0 \pm 3,3$ mm Hg⁶. Dos desviaciones estándar por encima de este valor medio indicarían que una PAPm > 20 mm Hg es el umbral para la presión arterial pulmonar anormal (por encima del percentilo 97,5). Sin embargo, este nivel de PAPm no es suficiente para definir la enfermedad vascular pulmonar, ya que podría deberse a aumentos del gasto cardíaco o de la PCP. Por lo tanto, el grupo de trabajo ha propuesto incluir una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥ 3 UW en la definición de HP precapilar asociada con PAPm > 20 mm Hg, independientemente de la etiología. Seguramente, los futuros estudios deberían evaluar la eficacia de los medicamentos para la HAP (actualmente aprobados en base a una PAPm ≥ 25 mm Hg) en pacientes con una

PAPm de 21 a 24 mm Hg y una RVP ≥ 3 UW⁷. Durante los últimos 20 años, la comprensión de la fisiopatología pormenorizada de esta enfermedad mejoró y el creciente conocimiento ha llevado al desarrollo de varias opciones terapéuticas, dirigidas a diferentes vías fisiopatológicas⁸. El primer tratamiento aprobado específico para la HAP fue el epoprostenol (1995), y desde entonces se han aprobado varias estrategias de tratamiento⁹. Las terapias recientemente desarrolladas han dado como consecuencia un resultado más significativo para el paciente, pero todavía existe la necesidad de mejorarlas. Además, el desarrollo de nuevos medicamentos específicos para la HAP es actualmente un tema de investigación permanente. La desregulación de la vía de prostaciclina (miembro de la familia de las prostaglandinas) se ha implicado en la patogénesis de la HAP, proporcionando la justificación para el uso de análogos de la prostaciclina en su tratamiento¹⁰⁻¹³. Este potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria^{14,15}, también, contrarresta la actividad vasoconstrictora y protrombótica de la endotelina¹⁶. Este fármaco se une al receptor de prostaciclina (receptor de IP), un receptor acoplado a proteína G en la superficie de las plaquetas y las células del músculo liso vascular¹⁷. La activación del receptor conduce a la producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), induciendo la relajación del músculo liso vascular.

El epoprostenol, un análogo sintético de la prostaciclina que se administra como una infusión intravenosa continua, fue el primer fármaco dirigido a la HAP que se aprobó y mejoró el pronóstico de los pacientes con HAP¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, la compleja administración y los efectos secundarios potencialmente graves después de la administración aguda y/o crónica limitan severamente su uso⁹. Las alternativas al epoprostenol incluyen: la administración por vía subcutánea de treprostinil, que también está disponible para uso intravenoso e inhalado, y la administración inhalada de iloprost. Pero, estos prostanoides abordan algunas de las limitaciones asociadas con el epoprostenol, también tienen inconvenientes con respecto a la administración frecuente (iloprost), el dolor en el lugar de la inyección (treprostinil subcutáneo) y los efectos secundarios típicos asociados con los prostanoides, como: cefalea, enrojecimiento cutáneo, diarrea y dolor mandibular^{11,12,21}.

Un análogo de la prostaciclina oral sería una ventaja importante en el tratamiento de la HAP. Sin embargo, todos los estudios hasta ahora con análogos de prostaciclina oral, como beraprost y treprostinil oral, no han demostrado un efecto de tratamiento persistente según lo determinado por el punto final de eficacia primaria¹⁸. En relación con esto, el selexipag es uno de los medicamentos más nuevos. Selexipag es un agonista selectivo del receptor de IP disponible por vía oral. Se hidroliza rápidamente en los microsomas hepáticos a un metabolito activo²². Selexipag y su metabolito activo tienen una afinidad de unión más alta para el receptor IP humano que para cualquier otro receptor prostanoide²³. El metabolito activo de selexipag tiene una afinidad 130 veces mayor para el receptor de IP que para los receptores de prostaglandina²³. Aunque

selexipag y su metabolito tienen modos de acción similares a los de la prostaciclina endógena (agonismo del receptor de IP), son químicamente distintos de la prostaciclina con una farmacocinética diferente. Por lo tanto, el selexipag puede ser una alternativa oral atractiva a los análogos de prostaciclina disponibles actualmente para el tratamiento de la HAP.

En esta revisión actualizamos los conceptos sobre la fisiopatología de la HAP y las estrategias terapéuticas actuales para el tratamiento de la enfermedad. Revisamos el mecanismo de acción del agonista del receptor de la prostaciclina y las indicaciones, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de selexipag en pacientes adultos con HAP sintomática, así como sus interacciones y efectos adversos. Se discutirá si el tratamiento con selexipag debe ser parte del tratamiento estándar del tratamiento con HAP. Además, se discutirán las perspectivas futuras de la terapia con selexipag.

Clasificación actual de la hipertensión pulmonar

La clasificación clínica de la HP (Tabla 1)^{24,25} nos ofrece una categorización de las principales subcategorías clínicas de la HP^{3,26}, en base a los mecanismos fisiopatológicos, presentaciones clínicas similares y enfoques terapéuticos²⁷⁻³¹.

En el Grupo 1, se encuentra la HAP, que ha sido objeto de los mayores avances en términos de conocimientos y opciones de tratamiento en los últimos años^{32,33}.

La HAP, como ya se ha mencionado, es una enfermedad rara y devastadora; identificándose por tener baja prevalencia, una rápida progresión y difícil diagnóstico, situándola en un contexto médico de desafío, ya que estos pacientes son subdiagnosticados o diagnosticados de manera equívoca, y el tratamiento de los mismos termina siendo tardío, errado o ineficiente. Su evolución es insidiosa y su diagnóstico precoz requiere un alto índice de sospecha. La morbilidad y la mortalidad de la HAP son la consecuencia del fracaso de la compensación del VD al aumento de la poscarga (RVP). En la actualidad, es un padecimiento incurable a pesar de los múltiples tratamientos aparecidos en los últimos años^{33,34}. Se ha comunicado que la HAP tiene una prevalencia de 5 a 52 casos/1.000.000 de habitantes y una incidencia de 1 a 7,1 casos/año/1.000.000 de habitantes en los adultos^{1,35-39}.

En el Grupo 2 de la clasificación clínica de la HP se encuentra la HP causada por disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI), estando asociada con altos niveles de morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)²⁴.

En el Grupo 3 de la clasificación clínica de la HP se encuentra la HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia²⁴.

En el Grupo 4 de la clasificación clínica se encuentra la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y otras obstrucciones de las arterias pulmonar¹. Más del 4% de todos los pacientes que presentan un tromboembo-

Tabla 1. Clasificación clínica de hipertensión pulmonar²⁴

- 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
 - 1.1 Idiopática (HAPI)
 - 1.2 Hereditaria (HAPH): (historia familiar de HAP con mutaciones)
 - 1.2.1 Mutación BMPR2
 - 1.2.2 Otras mutaciones
 - 1.3 Inducida por drogas o toxinas
 - 1.4 Asociada (HAPA) con:
 - 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección por VIH
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Cardiopatía congénita (shunts sistémico-pulmonar)
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
- 1'. Enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EPVO) y/o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)**
 - 1'.1 Idiopática
 - 1'.2 Hereditaria
 - 1'.2.1 EIF2AK4 mutación
 - 1'.2.2 Otras mutaciones
 - 1'.3 Inducida por drogas, toxinas o radiación
 - 1'.4 Asociada con:
 - 1'.4.1 Enfermedad del tejido conectivo
 - 1'.4.2 Infección por VIH
- 1". Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido**
- 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad del corazón izquierdo**
 - 2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
 - 2.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
 - 2.3 Enfermedad valvular
 - 2.4 Obstrucción del tracto de entrada/salida del corazón izquierdo congénito o adquirido y miocardiopatías congénitas
 - 2.5 Estenosis de venas pulmonares congénita o adquirida
- 3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia**
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 - 3.2 Enfermedad del intersticio pulmonar
 - 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo, restrictivo o mixto
 - 3.4 Desórdenes de la respiración asociados con el sueño
 - 3.5 Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.6 Exposición crónica a la altura
 - 3.7 Enfermedades pulmonares del desarrollo
- 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones de las arterias pulmonares**
 - 4.1 Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
 - 4.2 Otras obstrucciones de las arterias pulmonares
 - 4.2.1 Angiosarcoma
 - 4.2.2 Otros tumores intravasculares
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Estenosis congénita de las arterias pulmonares
 - 4.2.5 Parásitos (hidatidosis)
- 5. Hipertensión pulmonar por mecanismos inciertos y/o multifactoriales**
 - 5.1 Desórdenes hematológicos: anemia hemolítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía, etc.
 - 5.2 Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis, etc.
 - 5.3 Desórdenes metabólicos: enfermedad del depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos de la tiroides, etc.
 - 5.4 Otros: microangiopatía trombótica tumoral pulmonar, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica (con/sin diálisis), hipertensión pulmonar segmentaria

BMPR2: receptor tipo 2 de la proteína ósea morfogénica.
EIF2AK4: factor de iniciación eucariótico 2 alfa quinasa 4.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

lismo pulmonar agudo (TEP) puede desarrollar HPTEC, considerada una forma curable de HP en el caso de ser posible la realización de una endarterectomía pulmonar²⁴. Por último, en el Grupo 5 de la clasificación se encuentra la HP por mecanismos inciertos y/o multifactoriales²⁴.

En esta revisión, el enfoque está en la HAP, que se divide en subgrupos según la etiología y de acuerdo a la clasificación clínica de HP de la OMS (Tabla 1): la HAP idiopática, la HAP hereditaria y la HAP inducida por fármacos y/o toxinas. Acotando que, también, durante el 6° SMHP, la clasificación clínica de la HP se simplificó, manteniendo la estructura tradicional de cinco grupos, e introduciéndose en el Grupo 1 una nueva entidad titulada: *HAP de largo plazo que responde a los bloqueadores de los canales de calcio*⁷.

Asimismo, el grupo de trabajo de genética y genómica del 6° SMHP estimó que aproximadamente el 25-30% de los pacientes diagnosticados con HAP idiopática tendrían una causa genética mendeliana subyacente de su afección y deben clasificarse como HAP hereditaria⁴⁰. El artículo reporta vínculos entre mutaciones y enfermedades, y factores que afectan la penetración de la enfermedad, pudiendo ayudar a identificar nuevos objetivos para nuevos fármacos, y así expandir nuestras opciones terapéuticas. La HAP idiopática no tiene una causa clínica exacta, mientras que la HAP hereditaria se segrega con un rasgo autosómico dominante, aunque sólo el 10-20% de los individuos con la mutación desarrollarán la enfermedad. Las mutaciones conocidas hoy en día son mutaciones en el *gen BMPR2*, causando un desequilibrio entre la apoptosis y la proliferación de células del músculo liso arterial pulmonar (CMLAP), y el *gen ALK*, codificado por un receptor que está presente en las células endoteliales⁴¹⁻⁴³.

La HAP inducida por fármacos y toxinas es causada por varios fármacos que tienen asociación con ella, como el benzofluorex (agente anoréxico e hipolipidémico que está relacionado estructuralmente con la fenfluramina) y otros supresores del apetito^{41,42}. Además, la HAP puede estar asociada con la exposición a anfetaminas, cocaína, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y al dasatinib (un medicamento que se puede utilizar para tratar la leucemia mieloide crónica), un inhibidor dual de la quinasa SRC/ABL: inhibe la actividad de las cinasas BCR-ABL, la de la familia SRC y otras cinasas oncogénicas específicas como la c-KIT, las cinasas del receptor ephrin (EPH) y del receptor del PDGF-β. Otros medicamentos son los descongestivos nasales, como fenilpropanolamina, el suplemento dietético L-triptófano, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pergolida (un agonista dopaminérgico potente de los receptores de dopamina D1 y D2, estimulando directamente los receptores de dopamina postsinápticos en el sistema nigroestriatal y es uno de los agonistas dopaminérgicos más potentes) y otros agentes farmacológicos que actúan sobre los receptores 5HT2B^{24,44,45}.

Además, la HAP puede asociarse con enfermedades del tejido conectivo (especialmente, esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico⁴⁶, la enfermedad mixta del te-

jido conectivo⁴⁷, y menos frecuentemente, a la artritis reumatoidea, dermatopolimiositis y el síndrome de Sjögren primario^{48,49}) infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica⁴².

Histología

El examen histológico de la vasculatura pulmonar en la HAP revela hipertrofia de la media, hiperplasia de la íntima, proliferación y fibrosis de la adventicia de las arterias pulmonares pequeñas y medianas, oclusión de las arterias pequeñas, trombosis *in situ* e infiltración de células progenitoras e inflamatorias, así como también, arteritis, lesiones plexiformes y dilatación. Especialmente la presencia de estas lesiones plexiformes es muy característica de la HAP⁵⁰.

La hipertrofia medial ocurre cuando las CMLAP proliferan y/o cuando hay un reclutamiento en la túnica media. Principalmente, la proliferación de las CMLAP y las células endoteliales en la arteria pulmonar son responsables de la disfunción vascular pulmonar. La HAP también se asocia con un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis, causando un estrechamiento de las arterias pulmonares. Este desequilibrio es el resultado de la disfunción endotelial⁵⁰.

Mecanismos fisiopatológicos y su implicancia terapéutica

Los mecanismos fisiopatológicos de la HAP abarcan una serie de modificaciones vasculares que producen un aumento de la RVP (Tabla 2)^{51,52}.

Fisiológicamente, existe un balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación. La vasoconstricción, que a su vez lleva a la proliferación endotelial y del músculo liso vascular, está mediada por la endotelina 1 (ET 1), la angiotensina II, la serotonina, el tromboxano y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estando la vasodilatación y la anti-proliferación inducidas por la prostaciclina, el óxido nítrico (NO: *nitric oxide*), el factor natriurético atrial, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el polipéptido activador de la adenilato ciclase de la pituitaria (PACAP), la adrenomodulina y el factor de crecimiento vascular endotelial (Figura 1)⁵³.

En la actualidad, existen principalmente tres vías o caminos terapéuticos, en base a los conocimientos de los mecanismos fisiopatológicos (si bien hay otros que están siendo estudiados). El primero de estos mecanismos es el de la endotelina: la pro-endotelina o BIG-endotelina transformada en ET 1 actúa uniéndose a los receptores de endotelina A y B. El receptor A es estimulante, produciendo vasoconstricción y proliferación, y el receptor B es inhibidor. Este mecanismo se encuentra aumentado en la HAP. El segundo mecanismo es el de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS), que a partir de la arginina, produce NO, el cual por el mecanismo de la guanidil-ciclase produce vasodilatación y anti-proliferación. La producción de NO está disminuida en la HAP. El tercer mecanismo

Tabla 2. Características vasculares de la HAP

- Vasoconstricción
- Remodelación de los vasos pulmonares
- Proliferación endotelial resistente a la apoptosis
- Hipertrofia de la media de las arterias pulmonares
- Hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares
- Proliferación del músculo liso vascular de las arterias pulmonares pequeñas y medianas
- Fibrosis de la adventicia de las arterias pulmonares pequeñas y medianas
- Oclusión de las arterias pulmonares pequeñas
- Trombosis *in situ* e infiltración de células progenitoras e inflamatorias
- Apoptosis endotelial
- Inflamación perivascular
- Lesiones plexiformes angioproliferativa
- Heterogeneidad en distribución y prevalencia en los pulmones
- Libre de lesiones en: vías respiratorias, venas pulmonares, circulación bronquial, capilares pulmonares y la vasculatura sistémica

HAP: hipertensión arterial pulmonar.

es la disminución de la producción de prostaciclina por las células endoteliales. Los niveles bajos de prostaciclina producen vasoconstricción y proliferación vascular⁵⁴⁻⁵³. En un clásico trabajo de Humbert de 2004, se muestran estas tres vías patogénicas y terapéuticas: a) la vía de la endotelina con aumento de la producción de la misma; b) la vía del NO con disminución de su concentración celular, y c) la vía de la prostaciclina con disminución de su producción (Figura 2)³.

No existe un tratamiento curativo para la HAP, y antes de la aprobación del análogo de la prostaciclina epoprostenol en 1995, no hubo tratamientos específicos para la HAP³. A diferencia de otras patologías cardiovasculares o respiratorias, donde el tratamiento está establecido por el uso de uno o más fármacos escalonados o no, en la HAP la estrategia terapéutica se basa en la aplicación de varios fármacos asociados o de un algoritmo de tratamiento^{1,8,9}, evidenciado en los últimos años de investigación acerca del tratamiento de la HAP^{24,30,51,54-57}.

Estas drogas han mejorado el tratamiento de la HAP en la última década, incluyendo una gran cantidad de fármacos (más de 9) aprobados⁵⁸. Entre ellas encontramos a: la prostaciclina y sus análogos para la vía homónima; el NO inhalado, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (i5-PDE)

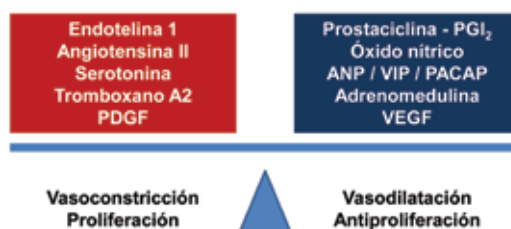


Figura 1. Balance endotelial (vasoconstricción - vasodilatación) que interactúan en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. ANP: péptido natriurético atrial. VIP: péptido intestinal vasoactivo. PACAP: polipéptido activador de la adenilil ciclase de la pituitaria. VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial.

y los moduladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs) para mejorar la vía del NO, y los antagonistas de los receptores de la ET (ARE) para inhibir la vía de la ET⁵⁴⁻⁵⁷. A pesar de estos nuevos fármacos, la morbilidad y mortalidad prematura siguen siendo el pronóstico para los pacientes con HAP, aunque por supuesto el tiempo de progresión de esta patología cada vez se retrasa más⁵⁹. Se desconoce aún si el tratamiento de la HAP contribuye a mejorar la falla del VD. Pues, si bien estudios en modelos experimentales de roedores con HP y en cultivos de células sugieren que los prostanoídes, los i5-PDE, los ARE y los moduladores de la GCs tienen cierto potencial para mejorar el remodelado vascular adverso y/o reducir la tendencia a la trombosis en la HAP; no obstante, los resultados de estudios clínicos que avalan estos beneficiosos efectos pleotrópicos en humanos, mejorando múltiples características, son insuficientes. Un ejemplo de ello es que la misma prostaciclina, con su comprobada eficacia en el tratamiento de la HAP, no puede impedir la proliferación celular o retroceder el remodelado vascular adverso.

Vía del óxido nítrico (NO)

El NO estimula la GCs y la formación de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), que ejerce la vasodilatación y la disminución de los efectos proliferativos, siendo beneficioso en el tratamiento de la HAP. Los i5-PDE como sildenafil, tadalafil y vardenafil, también, se utilizan como vasodilatadores debido a la inhibición de la hidrólisis de GMPc a GMP. Los estimuladores de GCs, como riociguat, funcionan aumentando la formación de GMPc en las CMLAP, produciendo vasodilatación y disminución de los efectos proliferativos^{9,50}.

Vía de la endotelina

Debido a que la interacción de la ET 1 con sus receptores ejerce efectos vasoconstrictores y proliferativos, la unión de los ARE a ambos receptores de endotelina (ET-A y ET-B) detiene dicha acción sobre las CMLAP, inhibiendo la vasoconstricción⁵⁰. Los fármacos que funcionan en la vía de la endotelina son: bosentan, ambrisentan y macitentan⁹.

Vía de la prostaciclina

Las prostaciclinas pertenecen al grupo de metabolitos llamados eicosanoides. La producción de eicosanoides comienza con el ácido araquidónico (AA), que se libera de los fosfolípidos en la membrana celular por la fosfolipasa A₂ (PLA₂). La PLA₂ se activa por una unión

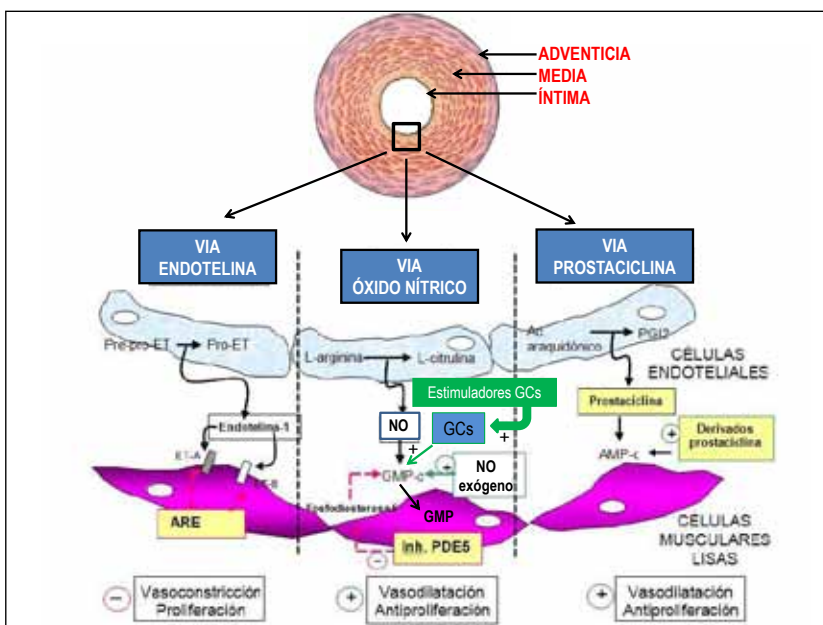


Figura 2. Vías fisiopatológicas que orientan a los objetivos terapéuticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Arriba: sección transversal de una arteria pulmonar pequeña (< 500 µm) de un paciente con HAP severa.

AMP-c: adenosina monofosfato cíclico. ARE: antagonista de los receptores de la endotelina. GMP-c: guanosina monofosfato cíclico. ET: endotelina. ETA y ETB: receptores A y B de la ET. NO: óxido nítrico. PDE5: fosfodiesterasa tipo 5. PGI₂: prostaglandina I₂. GCs: guanilato ciclasa soluble. Modificado de Mazzei JA. *Insuf Card* 2009; 4 (1): 3-10

receptor-ligando. Posteriormente, la enzima ciclooxigenasa (COX) cataliza la conversión por etapas de AA a la prostaglandina-G₂ y prostaglandina-H₂ (PGH₂). La PGH₂ se convierte luego en prostaciclina (PGI₂) catalizada por la prostaciclina sintasa⁵⁸. Este proceso ocurre principalmente en las células endoteliales vasculares (Figura 3).

Se ha demostrado que los pacientes con HAP tienen niveles reducidos de prostaciclina endógena, debido a la expresión reducida de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares⁵⁰. En los pacientes con HAP, la falta de prostaciclina endógena contribuye al desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis, además de disminuir la vasodilatación. Éste es el contexto para el desarrollo de fármacos que funcionen como la prostaciclina endógena (PGI₂-análogos) o de un fármaco que active el receptor de prostaciclina (IP₂-agonistas). Las terapias más conocidas que actúan a través de la vía de la prostaciclina son los análogos de la prostaciclina: epoprostenol, iloprost, beraprost y treprostinil^{9,24}.

Recientemente se ha desarrollado un agonista de los receptores de prostaciclina de alta afinidad para el receptor IP₂, selexipag, siendo el primer fármaco en este nuevo grupo^{50,60,61}.

En la ruta de señalización del receptor PGI₂ (Figura 3), la unión de la prostaciclina al receptor IP₂ activa la adenilato ciclasa (AC), lo que resulta en una conversión de ATP en adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y un aumento del nivel de AMPc intracelular. El AMPc activa la proteína quinasa A (PKA), fosforilando enzimas como MLCK (*Myosin-Light-Chain Kinase*: quinasa de cadena ligera de miosina que fosforila la miosina, logrando que las fibras musculares se contraigan) y canales iónicos, y

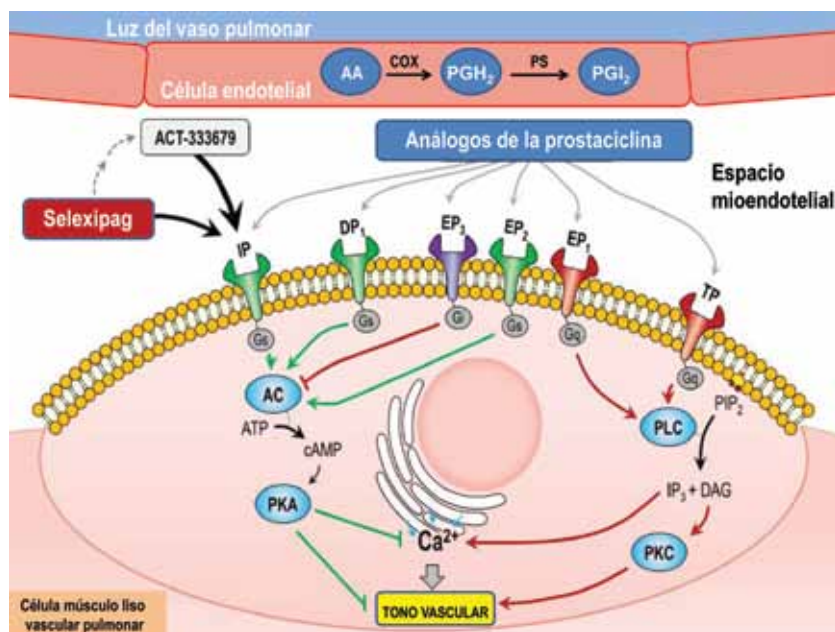


Figura 3. Vía de la prostaciclina para la activación del receptor IP_2 , modificada de^{61,56}. Verde: vía de dilatación. Rojo: vía contráctil. AC: adenilato ciclasa. ATP: adenosina trifosfato. AMPc: adenosina monofosfato cíclico. DAG: diacilglicerol. DP₁: receptor de prostaglandina D₂. EP: receptor de prostaglandina E. Gi: proteína G inhibidora. Gq: proteína G activadora de PLC. Gs: proteína G estimulante. IP: receptor de prostaciclina. IP₃: inositol trifosfato. PIP₂: fosfatidilinositol bisfosfato. PKA: proteína quinasa A. PKC: proteína quinasa C. PLC: fosfolipasa C. TP: receptor de tromboxano. COX: ciclooxigenasa. PGH₂: prostaglandina-H₂. AA: ácido araquidónico. PS: prostaciclina sintasa. PGI₂: prostaciclina. Ca²⁺: calcio.

produciendo relajación de las células del músculo liso arterial pulmonar, vasodilatación y reducción de la actividad proliferativa⁶².

La orientación de los receptores varía entre los PGI₂-análogos y PGI₂-agonistas. Los análogos de la prostaciclina se unen también a otro receptor de prostanoides, además del receptor IP_2 , produciendo efectos no deseados. Por ejemplo, los análogos de la prostaciclina se pueden unir a los receptores TP y EP₃ y causar vasoconstricción, ya sea por activación de la fosfolipasa C (PLC), mediando la movilización de Ca²⁺ o inhibiendo la AC. A diferencia, selexipag, agonista de la PGI₂, y selectivo del receptor de IP_2 , no se une a otro receptor de prostanoides⁶³.

Selexipag

Selexipag fue aprobado para el tratamiento de la HAP por la FDA (*Food and Drug Administration* de Estados Unidos) en diciembre de 2015 y en mayo 2016 por la EMA (*European Medicines Agency*). Ambas aprobaciones se basaron en el estudio GRIPHON (*the Prostacyclin [PGI₂] Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension [GRIPHON] study*)⁶⁴⁻⁶⁶.

Selexipag activa la vía IP_2 , produciendo relajación de las CMLAP, vasodilatación y disminución de la proliferación. Después de la administración oral, selexipag se absorbe rápidamente y se hidroliza a su metabolito farmacológicamente activo: ACT-333679, por la carboxilasa-1⁶⁷. Este metabolito activo tiene una afinidad por el receptor de IP_2 37 veces más alta que su profármaco selexipag⁶⁸.

Selexipag tiene un T_{max} (tiempo máximo: parámetro farmacocinético que representa el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima del fármaco en sangre después de su administración por una vía extravascular) de 1 hora; mientras que el T_{max} de su metabolito activo se estima en 3-4 horas. Así, la $t_{1/2}$ (semivida o vida media: tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática del fármaco se reduce a la mitad) de selexipag y su metabolito activo son 0,8-2,5 horas y 7,9 horas, respectivamente^{67,69,70}. La Tabla 3 compara la $t_{1/2}$ de los análogos de la PGI₂. La biodisponibilidad de selexipag es del 49,4% después de la administración oral, probablemente, debido al metabolismo de su primer paso por el hígado⁶⁷.

La eliminación de selexipag y su metabolito se produce principalmente en el hígado, donde los fármacos se oxidan mediante las enzimas citocromo P450 (CYP2C8 y CYP3A4). También, se realiza una glucuronidación (conversión de compuestos químicos en glucuronidos: es un método que los metabolismos animales usan para ayudar en la excreción

de sustancias tóxicas, fármacos u otras sustancias que no se pueden utilizar como una energía de origen) y la degradación prosigue por excreción biliar⁶⁷. Por lo tanto, se recomienda mayor precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal⁶⁴.

No hay acumulación de selexipag con la dosis recomendada, esperándose niveles estables después de 3 días de tratamiento^{64,69}.

No se conocen interacciones clínicas con otros fármacos, pero el uso concomitante de inhibidores de CYP2C8 prolonga la vida media terminal ($t_{1/2}$) y aumenta los niveles de selexipag en plasma, por lo que debe evitarse^{67,69}.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes debidos a los fármacos de tipo prostaciclina son: dolor de cabeza, diarrea, dolor mandibular y náuseas. También se han reportado: vómitos (18,1%), dolor en las extremidades (16,9%), mialgias (16%) y enrojecimiento facial (12,2%)⁷⁰⁻⁷².

En el estudio GRIPHON, selexipag fue generalmente bien

Tabla 3. Comparación de la $t_{1/2}$ de los análogos de la prostaciclina (PGI₂)^{65,69,67}

Análogo de la PGI ₂	$t_{1/2}$ [min]	Afinidad del receptor	Administración
Epoprostenol	3-5	IP_2 , EP ₁ , EP ₂ , EP ₃ , TP	IV
Iloprost	20-25	IP_2 , EP ₁ , EP ₂ , EP ₃	INH
Treprostinil	264-276	IP_2 , DP ₁ , EP ₁ , EP ₂ , EP ₃	IV, SC, INH, oral
Selexipag (ACT-333679)	474	IP_2	oral

INH: inhalado. IV: intravenoso. SC: subcutáneo. TP: receptor de tromboxano.

tolerado por los pacientes con HAP. Los efectos adversos más comunes fueron consistentes con los análogos de PGI₂: cefalea (65,2%), diarrea (42,4%), dolor mandibular (25,7%) y náuseas (33,6%)^{66,72}. Los efectos adversos más graves observados fueron el empeoramiento de la HAP, insuficiencia ventricular derecha, neumonía y disnea. Sin embargo, estos efectos adversos asociados con selexipag ocurrieron con mayor frecuencia durante la fase de titulación superior comparados con la fase de mantenimiento, y fueron transitorios o tratables con terapia sintomática^{64,67}. También en el estudio GRIPHON, se informó un nuevo inicio de hipertiroidismo en el 1,4% de los pacientes en el grupo que recibió selexipag y ninguno en el grupo placebo⁶⁴. La interrupción del ensayo GRIPHON por presentar efectos adversos ascendió al 14,3% para el grupo que recibió selexipag y al 7,1% para el grupo placebo⁶⁶. Además de la disminución de la vasodilatación derivada del receptor IP₂, la unión de los análogos de la prostaciclina a los receptores que no son IP₂ puede provocar efectos secundarios gastrointestinales, debido a la amplia distribución de los receptores⁶⁹. La afinidad del metabolito activo de selexipag por el receptor IP es más de 130 veces mayor en comparación con otros receptores prostanoideos. Debido a la elevada selectividad, selexipag no causa cambios en la contractilidad gástrica y otros efectos asociados con los receptores no IP₂⁷².

No se informaron eventos adversos graves debidos a selexipag en el estudio GRIPHON, pero las reacciones farmacológicas cutáneas no pueden ser excluidas dado que selexipag contiene un grupo de sulfonamida⁷³.

Estudios clínicos

Selexipag comparado con el treprostinil oral

Hasta el momento, no se realizaron estudios que compararan el selexipag con otros análogos de la prostaciclina. Sin embargo, se han completado estudios separados con treprostinil oral y selexipag.

El ensayo GRIPHON de fase III⁶⁶ (ACT-293987, fase III) siguió un estudio en fase II más pequeño e incluyó a 1156 pacientes: 582 pacientes recibieron placebo y 574 pacientes recibieron selexipag. Los pacientes con HAP recibieron placebo o selexipag en dosis individualizadas (dosis máxima, 1600 µg, dos veces al día)⁶⁶. El ensayo GRIPHON se caracterizó como un estudio en fase III multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, controlado por eventos. Ambos grupos tenían características similares con respecto al sexo, la edad, el origen étnico, la clasificación de HAP, el rendimiento físico y la medicación⁶⁶.

Además de selexipag y placebo, los pacientes recibieron una combinación de antagonistas de los receptores de endotelina e i5-PDE.

El punto final primario, compuesto de muerte o complicaciones relacionadas con la HAP, fue alcanzado por el 27% de los 574 pacientes que recibieron selexipag y por el 41,6% de los 582 pacientes que recibieron placebo, resul-

tando en un *hazard ratio* de 0,6 (intervalo de confianza del 99%: 0,46 a 0,78; $P<0,001$) para el grupo de selexipag. Las complicaciones de la HAP incluyeron un empeoramiento de la enfermedad o una progresión de la enfermedad que resultó en hospitalización, necesidad de septostomía arterial con balón de trasplante de pulmón, inicio de la terapia de prostanoideos parenteral o terapia de oxígeno crónica⁶⁶. La progresión de la enfermedad se definió por una disminución en la distancia de la prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) desde el inicio ($\geq 15\%$), combinada con el empeoramiento de la CF según OMS para los pacientes que tenían una CF-OMS II/III al inicio del estudio, o combinada con la necesidad de una terapia adicional específica de HAP para los pacientes que se encontraban basalmente en una CF III/IV. De estos eventos, aproximadamente el 82% fue progresión de la enfermedad y hospitalización⁶⁶. El efecto del tratamiento observado en la PC6M (uno de los puntos finales secundarios) ascendió a 12 metros después de la semana 26, con una reducción media de 9 metros en el grupo de placebo y una mediana de aumento de 4 metros en el grupo selexipag (intervalo de confianza del 99%, 1 a 24; $P=0,003$)⁶⁶. El resultado del estudio GRIPHON fue que el riesgo del punto final compuesto de muerte o complicación relacionada con la HAP fue significativamente menor con selexipag que con el grupo de pacientes que recibió placebo. Sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos (selexipag vs placebo) en cuanto a mortalidad.

Los estudios con treprostinil incluyeron los estudios FREEDOM-M y FREEDOM-C.

El estudio FREEDOM-M fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron 349 pacientes que no estaban recibiendo ninguna terapia de fondo con ARE o i5-PDE. Los pacientes se asignaron al azar 2:1 a treprostinil oral o placebo⁷⁴.

El estudio FREEDOM-C fue un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con pacientes con HAP. Participaron 350 pacientes, que fueron aleatorizados para recibir treprostinil oral o placebo junto con un i5-PDE y/o una ARE⁷⁵.

El estudio FREEDOM-C⁷⁵ no mostró una mejora significativa en su punto final primario, el PC6M después de 16 semanas. Sólo se observó una mejoría transitoria después de 12 semanas. El estudio FREEDOM-M⁷⁴, por otro lado, definió su punto final primario como el efecto de treprostinil oral versus placebo en PC6M en la semana 12 y pudo demostrar un aumento significativo del tratamiento de 23 metros, analizado con el estimador de Hodges-Lehmann corregido con placebo (intervalo de confianza del 95%, 4-41 m; $P=0,0125$).

Uno de los aspectos interesantes sobre los dos estudios FREEDOM y el estudio GRIPHON es que solo el estudio GRIPHON y el estudio FREEDOM-C fueron testeados con i5-PDE y/o ARE. Esta podría ser una de las razones por las que algunos de los pacientes tienen dificultades para lograr mejoras en la PC6M^{66,76}. El estudio GRIPHON mostró que los beneficios del tratamiento con selexipag se

mantuvieron en todos los grupos de pacientes tanto en pacientes con HAP que no habían recibido tratamiento, como en pacientes que recibían i5-PDE o ARE, o ambos^{66,67}. En los estudios FREEDOM, el resultado significativo se basó en la exclusión de los pacientes que habían recibido terapia dentro de los 30 días del inicio del estudio. Por lo tanto, la mejora estuvo relacionada principalmente con el tratamiento con treprostinil oral⁷⁴.

Treprostinil y selexipag comparten la mayoría de los efectos adversos, aunque las tasas de interrupción relacionadas con ellos fueron más bajas para selexipag (14,3% en el estudio GRIPHON) que para treprostinil (22% en el estudio FREEDOM-C)^{66,75}, esto podría resultar en un mayor cumplimiento para selexipag en combinación con i5-PDE y/o ARE. La mayoría de los efectos adversos del selexipag se describieron como leves a moderados, y fueron transitorios o manejables^{67,77}.

Además de la especificidad del receptor, una de las mayores ventajas para el selexipag y el metabolito activo es la larga vida media de 7,9 horas, permitiendo sólo dos dosis al día⁶⁶, para mantener su concentración plasmática. Para treprostinil, la vida media es de aproximadamente 4 horas, lo que requiere al menos, preferentemente, tres dosis al día⁶³.

A pesar de comprobarse que selexipag redujo el riesgo del objetivo primario de muerte combinada o complicaciones relacionadas con la HAP, el estudio GRIPHON no encontró una diferencia en la tasa de mortalidad por todas las causas al final del estudio. Mientras que 105 pacientes (18,0%) del grupo placebo murieron durante el curso del estudio, 100 pacientes (17,4%) del grupo selexipag fallecieron, lo que resultó en un *hazard ratio* para selexipag de 0,97 (95% intervalo de confianza: 0,74 a 1,28; P=0,42)⁶⁶. Encontrándose resultados similares para treprostinil en comparación con placebo^{74,76}.

Selexipag en comparación con otros análogos de la prostaciclina

Epoprostenol fue el primer análogo de la prostaciclina aprobado para el tratamiento de la HAP, y sigue siendo el único tratamiento que ha demostrado una mejora en la mortalidad en los ensayos clínicos⁶⁴.

Una de las desventajas de epoprostenol, iloprost y treprostinil no oral, comparado con selexipag es la vía de administración. La administración intravenosa está asociada con complicaciones como dolor en el lugar de la inyección, embolia aérea e infecciones. La inhalación está asociada con efectos adversos como la irritación de la garganta y tos^{70,78}.

Además de la administración favorable de selexipag en comparación con los otros análogos de PGI₂, la vida media de selexipag es más larga que la semivida de los análogos de PGI₂. Para epoprostenol, la vida media de 3 a 5 minutos es un factor crucial porque una interrupción brusca de la administración del fármaco puede llevar a una HAP de rebote grave. Este riesgo se reduce con selexipag, debido a una vida media de aproximadamente 7,9 horas

del metabolito activo⁷⁰. Además, epoprostenol es difícil de almacenar debido a su inestabilidad química⁷¹.

La selectividad del receptor de IP₂ de selexipag es una característica importante, ya que la unión de los análogos de PGI₂ a varios receptores de prostanoïdes está asociada con efectos adversos⁶⁷, ya comentado.

La taquifilaxia puede ocurrir como respuesta a la desensibilización del receptor. Esto se observó en condiciones experimentales, después de la terapia endovenosa continua con los análogos de PGI₂, y por lo tanto, las dosis de los análogos de PGI₂ deben aumentarse gradualmente para mantener la misma eficacia. La desensibilización se produce cuando un reclutamiento de beta-arrestina media la internalización y el desacoplamiento de los receptores de IP₂⁶⁹. Este efecto no se observó después de la administración oral repetida de selexipag. Gatfield y col. demostraron que el reclutamiento de beta-arrestina con el uso de selexipag fue significativamente menor que con los análogos de PGI₂. El antagonismo parcial de selexipag por el receptor IP₂ se considera ser el motivo de la reducción de regulación del mismo⁶⁴. En general, el selexipag no provoca la desensibilización del receptor IP₂ como los análogos PGI₂⁷⁹⁻⁸¹.

En general, los datos del ensayo GRIPHON parecen apuntar a una eficacia mejorada del selexipag oral combinado con ARE y i5-PDE en comparación con el treprostinil oral combinado con los mismos fármacos. Si bien selexipag mejoró significativamente la PC6M en el estudio GRIPHON, el estudio FREEDOM-C no encontró un efecto significativo para el treprostinil^{66,75}.

Discusión

Se ha demostrado que selexipag reduce el riesgo de muerte o complicaciones relacionadas con la HAP en comparación con un grupo placebo. En comparación con el análogo oral de PGI₂, se sugiere que selexipag es mejor tolerado y más efectivo. Además, selexipag en combinación con otras terapias como ARE y i5-PDE ha dado resultados prometedores y, por lo tanto, sería el primer fármaco oral que actúa por la vía PGI₂ que muestra resultados significativos en la terapia de combinación, aunque una disminución en la mortalidad por selexipag todavía no se ha mostrado.

Los efectos adversos de selexipag se consideraron de leves a moderados, sin efectos graves asociados. Esto podría resultar en un mayor cumplimiento en los pacientes tratados con selexipag en comparación con los análogos de PGI₂, y se demostró que la tasa de interrupción del fármaco en el estudio fue mucho mayor para el tratamiento con treprostinil que para selexipag (14,3% para selexipag en el ensayo GRIPHON vs 22% para treprostinil en el estudio FREEDOM-C)^{66,75}.

Los resultados mostrados en el estudio GRIPHON se basaron en una población de cohorte que incluía muy pocos pacientes con CF IV con HAP. Por lo tanto, hay poca experiencia con el medicamento en estos pacientes. Sin embargo, los resultados podrían significar que un uso temprano de selexipag en una terapia de combinación con

ARE y/o i5-PDE disminuiría la progresión de la enfermedad para los pacientes con CF II y III por HAP. No hay estudios actuales que comparen el selexipag directamente con las ARE y/o i5-PDE.

Conclusión

La HAP sigue siendo una enfermedad sin terapia curativa. Los estudios completados con selexipag muestran resultados prometedores, posicionando al fármaco como una posible parte de una terapia oral triple asociados a ARE (macitentan) y i5-PDE (tadalafilo). La mayoría de las sociedades europeas recomiendan selexipag como terapia de primera línea de HAP²⁴.

Los estudios actuales en curso investigan el uso de selexipag en terapia triple con macitentan y tadalafilo, y su transición a selexipag cuando la terapia era con análogos de PGI₂ por otra vía. Futuros estudios deben evaluar la diferencia entre los análogos de PGI₂ y selexipag para obtener un mejor conocimiento del posicionamiento de selexipag en el tratamiento de HAP.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(1): 104-109.
2. Quezada Loaiza CA, Velazquez Martin MT, Jimenez Lopez-Guarch C, Ruiz Cano MJ, Navas Tejedor P, Carreira PE et al. La evolución de la hipertensión arterial pulmonar a lo largo de 30 años: experiencia de un centro de referencia. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(11): 915-923.
3. Humbert M, Sitbon O and Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-1436.
4. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-1263.
5. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1): 1801913.
6. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
7. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1): 1802148.
8. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-2294.
9. Tsai H, Sung YK, de Jesus Perez V. Recent advances in the management of pulmonary arterial hypertension. *F1000 Res* 2016; 5: 2755.
10. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-75.
11. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2: 123-137.
12. Badesch DB, McLaughlin VV, Delcroix M, et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 56S-61S.
13. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-S84.
14. Moncada S, Gryglewli R, Bunting S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-665.
15. Clapp LH, Finney P, Turcato S, et al. Differential effects of stable prostacyclin analogs on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 194-201.
16. Worst SJ, Woods M, Warner TD, et al. Cyclooxygenase-2 acts as an endogenous brake on endothelin-1 release by human pulmonary artery smooth muscle cells: implications for pulmonary hypertension. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 1147-1153.
17. Stitham J, Arehart EJ, Gleim SR, et al. New insights into human prostacyclin receptor structure and function through natural and synthetic mutations of transmembrane charged residues. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 513-522.
18. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
19. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
20. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-788.
21. White RJ. Update on the development of oral prostacyclin analogs for the treatment of PAH. *Adv Pulmonary Hypertens* 2009; 8: 32-36.
22. Barnikel M, Kneidinger N, Klenner F, Waelde A, Arnold P, Sonneck T, Behr J, Neurohr C, Milger K. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019; 9(1) 1-8.
23. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. NS-304, an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 1181-1188.
24. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37:67-119.
25. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
26. O'Callaghan DS, Savale L, Montani D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat Rev Cardiol* 2011;8: 526-538.
27. Atamañuk NA. Algoritmo de tratamiento de hipertensión pulmonar. *Guías de Hipertensión Pulmonar* 2013, Niza ¿Qué cambiará para 2015? *Insuf Card* 2015;10 (1): 36-48.
28. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.
29. Naval N. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2011;6 (1):30-38.
30. Bortman G. Presentación clínica y clasificación actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):27-32.
31. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: Suppl. 1: S43-S54.

32. Bevacqua RJ, Perrone SV. Avances futuros en la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2013;8 (4): 185-190.
33. Mazzei JA, Caneva JO, Perrone SV, Melero MJ, Scali JJ, Bortman G. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Medicina* (Buenos Aires) 2011; 71 (Supl. I): 1-48.
34. Bichara VM, Ventura HO, Perrone SV. Hipertensión pulmonar: La mirada del especialista. *Insuf Card* 2011;6:65-79.
35. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 1023-30.
36. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-6.
37. Hyduk A, Croft JB, Ayala C, Zheng K, Zheng ZJ, Mensah GA. Pulmonary hypertension surveillance-United States, 1980-2002. *MMWR Surveill Summ* 2005; 54: 1-28.
38. Pass SE, Dusing ML. Current and emerging therapy for primary pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:1414-23.
39. Mazzei JA, Caneva JO, Khoury M, Melero MJ. Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar idiopática en la Argentina. *Insuf Card* 2015;10 (3): 111-118.
40. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, Elliott CG, Nichols WC, Soubrier F, Trembath RC, Loyd JE. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1): 1801899.
41. Humbert M, Montani D, Evgenov OV, Simonneau G. Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 218: 3-29.
42. Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(4): 369-375.
43. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115(5): 343-349.
44. de Jesus Perez V, Kudelko K, Snook S, Zamanian RT. Drugs and toxins-associated pulmonary arterial hypertension: lessons learned and challenges ahead. *Int J Clin Pract* 2011;169 (Suppl): 8-10.
45. Seferian A, Chaumais MC, Savale L. Drugs induced pulmonary arterial hypertension. *Presse Med* 2013; 42: e303-e310.
46. Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338-342.
47. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999; 54: 273-277.
48. Fagan KA, Badesch DB. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225-234.
49. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, González León R, Ocaña Medina C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia. *Insuf Card* 2012; 7 (1): 16-28.
50. Santos-Ribeiro D, Mendes-Ferreira P, Maia-Rocha C, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Pulmonary arterial hypertension: Basic knowledge for clinicians. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109(10): 550-561.
51. Perrone SV. Estrategia terapéutica en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):33-43.
52. Mazzei JA. Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas. Prueba de marcha de 6 minutos: técnica y utilidad en el diagnóstico funcional, pronóstico y seguimiento. *Insuf Card* 2013;8(3): 125-133.
53. Mazzei JA. Mecanismos fisiopatológicos involucrados y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):3-10.
54. Barst R, Gibbs J, Ghofrani A, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-84.
55. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
56. Melero MJ. Estado actual de la hipertensión arterial pulmonar. *Insuf Card* 2009; 4(1):23-26.
57. Naval N. Epidemiología de la hipertensión pulmonar. *Insuf Card* 2010;5(4):192-196.
58. Michel T. Goodman And Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. Edición 11a. Mexico. The McGraw-Hill.2006. p. 827.
59. Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330-40.
60. Clapp LH, Gurung R. The mechanistic basis of prostacyclin and its stable analogues in pulmonary arterial hypertension: Role of membrane versus nuclear receptors. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 56-71.
61. Barnett CF, Alvarez P, Park MH. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis and Treatment. *Cardiol Clin* 2016; 34(3): 375-389.
62. Mubarak KK. A review of prostaglandin analogs in the management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104(1): 9-21.
63. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2015; 24(138): 630-641.
64. Hardin EA, Chin KM. Selexipag in the treatment of pulmonary arterial hypertension: design, development, and therapy. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 3747-3754.
65. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: An Oral and Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Med Chem* 2015; 58(18): 7128-7137.
66. Sitbon O, Channick R, Chin KM. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373(26): 2522-2533.
67. Duggan ST, Keam SJ, Burness CB. Selexipag: A Review in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17(1): 73-80.
68. Bruderer S, Hurst N, Remenova T, Dingemans J. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16(6): 743-751.
69. Sardana M, Moll M, Farber HW. Pharmacokinetic drug evaluation of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12(12): 1513-1520.
70. O'Connell C, Amar D, Boucly A. Comparative safety and tolerability of prostacyclins in pulmonary hypertension. *Drug Saf* 2016; 39(4): 287-294.
71. Chaumais MC, Jobard M, Huertas A. Pharmacokinetic evaluation of continuous intravenous epoprostenol. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6(12): 1587-1598.
72. Baker WL, Darsaklis K, Singhvi A, Salerno EL. Selexipag, an oral Prostacyclin-Receptor Agonist for Pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother* 2017; 51(6): 488-495.
73. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1(6): 349-360.
74. Jing ZC, Parikh K, Pulido T. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127(5): 624-633.
75. Tapson VF, Torres F, Kermeen F. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* 2012; 142(6): 1383-1390.
76. Tapson VF, Jing ZC, Xu KF. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): A randomized controlled trial. *Chest* 2013; 144(3): 952-958.
77. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 874-880.
78. Skoro-Sajer N, Lang IM. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15(3): 429-436.
79. Gatfield J, Menyhart K, Morrison K, Nayler O. The non-prostanoid prostacyclin receptor agonist ACT-333679, the active metabolite of selexipag, is characterized by low beta-arrestin recruitment and receptor internalization activity. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: A1542.
80. Morrison K, Wanner D, Gatfield J, Gnerre C, Hess P, Clozel M. Repeated oral administration of the selective prostacyclin receptor agonist selexipag does not cause tachyphylaxis in spontaneously hypertensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: A1558.
81. Kaufmann P, Hurst N, Astruc B, Dingemans J. Absolute oral bioavailability of selexipag, a novel oral prostacyclin IP receptor agonist. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(2): 151-156.
82. Sorensen LM, Wehland M, Kruger M, Simonsen U, Nassef MZ, Infanger M, Grimm D. A Special Focus on Selexipag - Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Curr Pharm Des* 2017;23(34):5191-5199.