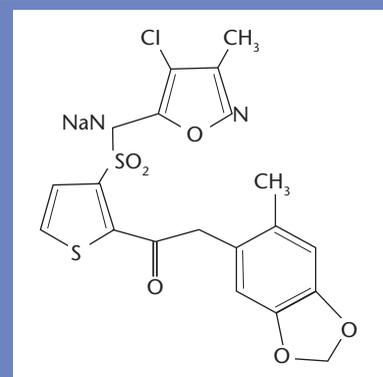


Sitaxentán

Tratamiento de la hipertensión pulmonar

Sitaxentán es un antagonista selectivo de los receptores ET A y ET B de la endotelina 1 que está indicado en el tratamiento de pacientes con hipertensión pulmonar clasificados en la categoría funcional III de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para mejorar su capacidad de realizar ejercicio. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en hipertensión pulmonar primaria y en hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conjuntivo.

Fórmula estructural de sitaxentán



La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad grave y con mal pronóstico si no es tratada. La media de supervivencia tras el diagnóstico es de 2,5 años, aunque algunos pacientes pueden sobrevivir un tiempo más largo, especialmente los que reciben tratamiento adecuado.

La HTP aparece cuando la presión media en la arteria pulmonar es superior a 25 mmHg en reposo o 30 mmHg en movimiento.

La HTP es una enfermedad de carácter progresivo que provoca un aumento de la presión en las arterias de los pulmones. La enfermedad hace que los vasos sanguíneos que transportan la sangre con poco oxígeno desde el corazón hasta los pulmones se endurezcan y se estrechen. El corazón debe hacer un mayor esfuerzo para bombear sangre. Con el transcurso del tiempo, el corazón se debilita, no puede cumplir su función y puede desarrollarse una insuficiencia cardíaca.

La incidencia de la HTP es muy baja y es más frecuente en mujeres con edades comprendidas entre 30

y 40 años. La causa más común es la enfermedad cardíaca, en especial el fallo ventricular izquierdo.

El tratamiento no es curativo hasta la fecha. El paciente debe evitar situaciones de riesgo como ejercicio intenso, desplazamientos a grandes alturas y algunos fármacos como bloqueadores beta o descongestivos nasales.

Mecanismo de acción

Sitaxentán es un antagonista de los receptores A y B de endotelina (ETA) y (ETB), aproximadamente 6.500 veces más selectivo para ETA que para ETB. Las acciones predominantes de la unión de endotelina-1 (ET-1) a ETA son

vasoconstricción y remodelado vascular, mientras que la unión a ETB origina efectos vasodilatadores y antiproliferativos.

Endotelina-1 (ET-1) es un potente péptido vascular autocrino y paracrino ubicado en los pulmones y relacionado con la proliferación de células, hipertrofia cardíaca, fibrosis e inflamación.

Los pacientes con HTP poseen concentraciones elevadas de ET-1 en plasma y en tejido pulmonar. La HTP también está caracterizada por una actividad reducida de óxido nítrico. Las concentraciones elevadas de ET-1 son proporcionales a la gravedad de la enfermedad y a su pronóstico.

Las acciones de ET-1 están mediadas por los receptores de la endotelina A (ETA) presentes en

La incidencia de la HTP es muy baja y es más frecuente en mujeres con edades comprendidas entre 30 y 40 años

las células musculares lisas, y por los receptores de la endotelina B (ETB) presentes en las células endoteliales. Las acciones predominantes de la unión de ET-1 a ETA son vasoconstricción y remodelado vascular, mientras que la unión a ETB origina el aclaramiento de ET-1 así como efectos vasodilatadores y antiproliferativos que, en parte, se deben a la liberación de óxido nítrico y prostaciclina.

Farmacocinética

Tras su administración oral, sitaxentán se absorbe rápidamente. En pacientes con HTP las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan habitualmente entre 1 y 4 h. La biodisponibilidad absoluta del fármaco está entre el 70 y 100%. Cuando se administra con alimentos altos en grasa, la tasa de absorción (C_{max}) disminuye en un 43% y la T_{max} aumenta al doble frente a las condiciones en ayunas, pero la absorción se mantiene.

Sitaxentán se une a las proteínas plasmáticas en un 99%, predominantemente a la albúmina. El grado de unión no depende de la concentración en el rango clínicamente relevante. Sitaxentán no penetra en los eritrocitos y no parece cruzar la barrera hematoencefálica.

Tras su administración oral a voluntarios sanos, sitaxentán se metaboliza ampliamente. Los productos metabólicos más frecuentes son por lo menos 10 veces menos potentes que los antagonistas de ETA frente a sitaxentán en un ensayo in vitro estándar de actividad. Sitaxentán es metabolizado in vitro por CYP2C9 y CYP3A4.

Aproximadamente el 50-60% de una dosis oral se elimina en la orina y el resto en las heces.

El paciente debe evitar situaciones de riesgo como ejercicio intenso, desplazamientos a grandes alturas y algunos fármacos como bloqueadores beta o descongestivos nasales

Menos del 1% de la dosis se elimina como ingrediente activo inalterado. La vida media de eliminación final es de 10 h. El estado estable en los voluntarios se alcanza en unos 6 días.

Tras administrar varias dosis de la cantidad recomendada de 100 mg una vez al día, no se observó ninguna acumulación inesperada en el plasma. Sin embargo, a dosis de 300 mg o superiores, la farmacocinética no lineal generó concentraciones desproporcionadamente mayores de sitaxentán en el plasma.

El sexo, la raza y la edad no tienen un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de sitaxentán. No se ha evaluado la influencia de la disfunción hepática sobre la farmacocinética de sitaxentán.

Estudios clínicos

La eficacia y seguridad de sitaxentán ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos. Los principales son los siguientes en los que se compara la acción de sitaxentán a diferentes dosis frente a placebo. Como variable para comprobar la eficacia se utilizó el test de marcha de 6 min.

Ensayos frente a placebo en primera línea

- **Estudio Givertz 2000.** Dosis única: pacientes que recibieron sitaxentán 1,5; 3,0 o 6,0 mg/kg en infusión intravenosa. N = 43 pacientes con clase funcional III. Todos los pacientes recibían

diuréticos e IECA. La mayoría de los parámetros analíticos y hemodinámicos determinados por cateterismo se redujeron respecto al tiempo basal.

- **Estudio Barst 2002.** Dosis repetidas por vía oral de 4-6 mg/kg dos veces al día. N = 20 pacientes con clase funcional III-IV. Los resultados se midieron a las 6 y a las 12 semanas mediante el test de marcha de seis minutos que mejoró significativamente respecto a la situación basal. Igualmente los parámetros hemodinámicos mejoraron de forma significativa.
- **Estudios STRIDE-1 y STRIDE-2.** Corresponde a los dos ensayos clínicos pivotales, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego frente a placebo.

Ensayos en segunda línea

- **Estudio Benza 2007.** 48 pacientes que habían suspendido tratamiento con bosentán por falta de eficacia y/o toxicidad.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son las siguientes: cefalea, edema periférico, congestión nasal, trastornos del metabolismo, insomnio, mareos, hemorragia gingival, trastornos respiratorios, náuseas, estreñimiento, diarrea, fatiga, sofocos y calambres musculares.

Sólo un 9% de los pacientes tratados con sitaxentán suspendió el tratamiento a causa de los efectos adversos. ■