

¿Se avecina una nueva era en fármacos antihipertensivos?

Los antagonistas de endotelina en hipertensión arterial

Claudio Espinoza-Pérez y Guillermo Díaz Araya.

Departamento de Química Farmacológica y Toxicológica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Desde el descubrimiento de la Endotelina-1 (ET-1) por Yanagisawa y cols., publicada en Nature 1988 (Yanagisawa et al. 1988), hasta hoy han pasado más de 33 años. Desde esos inicios, hemos avanzado en el descubrimiento de las endotelinas, en la descripción de sus receptores, en las vías de señalización activadas por ET-1, en sus efectos moleculares, celulares, fisiopatológicos, en el descubrimiento y diseño de antagonistas específicos o duales para sus receptores, y finalmente en su uso terapéutico (Barton and Yanagisawa, 2019).

Inicialmente, los estudios preclínicos sugirieron que los antagonistas de los receptores de endotelina (ERA), especialmente los antagonistas selectivos del receptor ETA, y los antagonistas duales para los receptores ETA / ETB tenían un alto potencial para convertirse en opciones de tratamiento para enfermedades como insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia cardíaca aguda, infarto de miocardio, vasoespasma cerebral, hemorragia subaracnoidea, insuficiencia renal, hipertensión, hipertensión pulmonar y también cáncer de próstata (Barton and Yanagisawa, 2019). Actualmente hay tres antagonistas del receptor de endotelina aprobados y en uso en los Estados Unidos: bosentan (2001: Tracleer), ambrisentan (2007: Letairis) y macitentan (2013: Opsumit), todos ellos indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

En esta interesante revisión Angeli et al. (2021), describen el potencial uso de aprocitentan, un metabolito activo de macitentan en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente.

Indudablemente que más investigación es necesaria para confirmar y asegurar su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial resistente. En el presente trabajo hacemos un análisis del trabajo de Angeli et al., (2021); el que por sobre todo, da la esperanza de que se avecinan nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Generalidades

El enorme potencial para el uso de los ERA como agentes terapéuticos llevó a un importante y significativo esfuerzo de la industria farmacéutica para identificar pequeños antagonistas de los receptores de ET-1, con diversos perfiles de selectividad. Los antagonistas duales ETA / ETB han demostrado una mayor eficacia, así como una mejor seguridad en los estudios en modelos animales y en estudios clínicos, respectivamente (Yang et al., 2004; Michel et al., 2003). Por el contrario, los esfuerzos han sido limitados en búsqueda de antagonistas selectivos de ETB. Dentro de los 3 años posteriores a la clonación de los 2 receptores de endotelina de mamíferos,

los ERA activos por vía oral se probaron en humanos a principios de la década de 1990, y en 1995 se publicó el primer ensayo clínico de la terapia ERA para tratar enfermedades humanas (Haynes et al., 1995a; Haynes et al., 1995b). Cuatro ERA no peptídicos: bosentan, macitentan, ambrisentan y sitaxentan, que son antagonistas mixtos de los receptores ETA / ETB o que muestran selectividad ETA, se han desarrollado para uso clínico principalmente en la hipertensión arterial pulmonar, una enfermedad progresiva sin cura (Barton and Yanagisawa, 2019; Pulido et al., 2013). Hasta la fecha, varios ensayos clínicos publicados, aleatorios doble ciego controlado con placebo han sugerido que los ERA mejoran significativamente la capacidad de ejercicio, los síntomas, las variables hemodinámicas cardiopulmonares y enlentecen el empeoramiento clínico (Dingemans et al., 2014). Por otro lado, un metanálisis mostró que el aumento en la actividad de transaminasas hepáticas, el edema periférico y la anemia son los principales efectos adversos informados para los ERA (Wei et al., 2016). A este respecto, ambrisentan se asoció con un mayor riesgo de edema periférico; macitentan confiere un mayor riesgo de anemia; y bosentan aumentó la actividad de las transaminasas hepáticas, edema periférico y anemia. Sitaxentan, como primer antagonista selectivo de ETA, fue autorizado en la Unión Europea desde 2006 para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y se comercializó en 16 estados miembros de la Unión Europea. No obstante, varios informes de lesiones hepáticas mortales con el uso de sitaxentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar empujaron a Pfizer a retirar el fármaco del mercado mundial en 2010. Sin lugar a dudas que este grupo de fármacos tienen un significativo número de efectos secundarios; sin embargo, y aunque su principal uso es en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, ensayos clínicos en marcha abren la posibilidad de ampliar su uso terapéutico a la presión arterial.

Química Medicinal y origen de aprocitentan

La disponibilidad de fármacos ERA comenzó con el diseño de antagonistas derivados de péptidos, y posteriormente con fármacos sintéticos. Desde esos inicios hasta ahora se han sintetizado antagonistas específicos para los receptores ETA (sitaxentan, ambrisentan, atrasentan, BQ-123, zibotentan), receptores ETB (BQ-788, A192621) y antagonistas duales (bosentan, tezosentan, enrasentan,

darusentan, avosentan, macitentan y aprocitentan) (Boss et al., 2016).

Macitentan se desarrolló a partir de bosentan, y a diferencia del bosentan y sitaxentan, macitentan no tiene una estructura de sulfonamida y pertenece a la clase de sulfamidas (Boss et al., 2016). Macitentan es el resultado de un extenso programa de descubrimiento con el objetivo de maximizar el bloqueo de los receptores de endotelina y minimizar el riesgo de cambios en la actividad de enzimas hepáticas observadas con otros ERA. Por lo tanto, Macitentan se desarrolló desde bosentan con el objetivo de mejorar (a) eficacia / potencia, (b) estabilidad metabólica y (c) seguridad hepática (Boss et al., 2016). La comparación de macitentan contra bosentan y ambrisentan, mostró que macitentan difiere de estos otros dos antagonistas duales en sus propiedades estructurales y biofísicas, su modo de unión al receptor, cinética de disociación y modo de antagonismo (Boss et al., 2016). La alta afinidad de macitentan por sus receptores otorga una cinética de disociación del receptor 20 veces más lenta en comparación con los otros dos antagonistas. Adicionalmente, se ha descrito que el pKa de macitentan no solo causa un modo de interacción diferente con el receptor, sino que también es beneficioso en el contexto de la seguridad al evitar la acumulación hepática (Gatfield et al., 2012). Por otro lado, la metabolización de macitentan da lugar a dos metabolitos principales. Por depropilación oxidativa da lugar a aprocitentan, que es un metabolito que muestra actividad farmacológica, aunque menor que la de macitentan; mientras que por ruptura oxidativa da lugar a ACT-373898, un metabolito sin actividad farmacológica (Bruderer et al., 2012).

Desde el punto de vista químico, aprocitentan es una (N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)-oxi]-etoxi]-4-pirimidinil]-sulfamida). Aprocitentan es un fármaco activo por vía oral, antagonista dual de los receptores de ET-1 (Boss et al., 2016). Comparado con macitentan, aprocitentan es menos potente pero tiene una vida media más larga y logra concentraciones plasmáticas más altas (Boss et al., 2016, Bruderer, et al. 2012). Aprocitentan tiene una relación de potencia inhibidora ETA / ETB de 1:16, determinado por ensayos funcionales in vitro (Iglarz et al., 2008), y una vida media prolongada (44 horas) en humanos (Sidharta et al., 2019). Las principales vías de eliminación de aprocitentan son por glucuronidación para uno de sus metabolitos; e hidrólisis química

para el otro metabolito. Todas estas vías son independientes de las enzimas del citocromo P450 y, en consecuencia, aprocitentan tendría un potencial limitado de interacciones farmacológicas con fármacos que inducen o inhiben las enzimas del citocromo P450 (Bruderer et al, 2012).

Antagonistas de endotelina en el tratamiento de la hipertensión arterial

El primer estudio clínico en humanos para investigar los efectos de los ERA sobre hipertensión arterial se llevó a cabo con bosentan en pacientes con hipertensión primaria leve a moderada (Krum, et al., 1998). En comparación con el placebo, bosentan resultó en una reducción significativa de la presión arterial diastólica con una dosis diaria de 500 o 2000 mg (una reducción absoluta de 5,7 mmHg en cada dosis). Se documentó una reducción similar de la presión arterial diastólica comparando enalapril (5,8 mm Hg) con bosental (Krum et al., 1998).

Más recientemente, un estudio evaluó el darusentan, un antagonista selectivo de ETA. Hubo un declive progresivo en presión arterial sistólica / diastólica durante todo el estudio, con las mayores reducciones observadas en la semana 10 (Black et al., 1998). Otros autores también obtuvieron resultados similares en un estudio aleatorio, doble ciego que inscribió a 379 pacientes con hipertensión (Weber et al., 2009). Por el contrario, en un ensayo clínico que reclutó a 849 pacientes con hipertensión resistente, los pacientes con tratamiento con darusentan y placebo mostraron una disminución similar de la presión arterial sistólica (Bakris et al., 2010). Debido a este resultado negativo, se interrumpió la administración crónica de darusentan en hipertensión resistente.

En la mayoría de los modelos animales, el macitentan mostró una potencia 10 veces mayor que el bosentan (Boss et al., 2016). Un estudio en ratas hipertensas exploró si macitentan sería más eficaz que el ambrisentan o que el bosentan. Los resultados mostraron que macitentan, administrado en el momento de la disminución máxima de la presión arterial sistémica provocada por ambrisentan o bosentan, disminuyó aún más la presión arterial sistémica, lo que sugiere que la eficacia de macitentan es mayor que la de otros ERA (Iglarz, et al 2014). La administración crónica de macitentan en ratas con hipertensión pulmonar inhibió de forma dosis-dependiente la remodelación vascular pulmonar y el desarrollo de hipertrofia ventricular derecha y

prolongó la supervivencia (Iglarz et al., 2015).

Con respecto a aprocitentan, los autores Angeli et al., (2021), describen que hasta la fecha, son tres los estudios clínicos en el ámbito de la hipertensión arterial (ver ClinicalTrials). La primera, el ensayo PRECISION, tiene como objetivo evaluar el efecto reductor de la presión arterial cuando aprocitentan se co-administra junto a otros fármacos antihipertensivos en pacientes con hipertensión resistente; este ensayo aún está reclutando. El segundo tenía el propósito de evaluar la reducción de la presión arterial cuando se agrega al tratamiento antihipertensivo en pacientes con presión arterial descontrolada y nefropatía crónica. Desafortunadamente se tomó la decisión de no iniciar este estudio. Por lo tanto, hasta la fecha, solo un estudio doble ciego, se ha completado con el objetivo específico de evaluar la dosis-respuesta de aprocitentan en pacientes con hipertensión esencial grado 1 o 2 (Verweij et al., 2020). Los resultados mostraron que, aprocitentan en dosis de 10, 25 y 50 mg disminuyó significativamente la presión arterial sistólica / diastólica. Es de destacar que el efecto máximo se alcanzó con una dosis de aproximadamente 30 mg, y la mitad del efecto se alcanzó a una dosis de aproximadamente 10 mg, con una meseta de la dosis-respuesta entre 25 y 50 mg (Verweij et al., 2020). Además, aprocitentan mejoró los efectos reductores de la presión arterial de otros fármacos antihipertensivos, incluidos los IECA/ARAII.

Finalmente, la incidencia de los principales eventos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento y en el grupo de placebo (Verweij et al., 2020). Actualmente, se encuentra en estudio clínico el tratamiento con aprocitentan en pacientes con hipertensión arterial resistente (PRECISION fase III; Identificador de ClinicalTrials: NCT03541174).

Farmacocinética

Con respecto a la farmacocinética de Aprocitentan, se conoce que se une en gran medida a las proteínas plasmáticas y se elimina tanto en la orina como en las heces (Sidharta et al., 2019). Los ensayos de tolerabilidad de dosis única y múltiple, seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de aprocitentan hasta 600 mg (dosis únicas) y 100 mg una vez al día (dosis múltiples), muestran que aprocitentan fue bien tolerado en todas las dosis; y que el perfil de su farmacocinética muestra una vida media de 44 h. Solo diferencias menores fueron encontrados en la exposición entre mujeres y hombres sanos, ancianos

y adultos, alimentados y en ayunas. Por otro lado, aprocitentan no afectó significativamente la farmacocinética de rosuvastatina, y la combinación de rosuvastatin y aprocitentan fue bien tolerada (Sidharta et al., 2020). Finalmente, aprocitentan no afectó el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo y la concentración plasmática máxima de midazolam y 1-hidroxi midazolam (Sidharta and Dingemans, 2020).

Sin embargo, y a pesar de todos estos resultados atractivos, aún se deben realizar estudios adicionales que incluyan un universo más diverso de pacientes y una población con múltiples comorbilidades, como artritis, diabetes y obesidad, y evaluar la eficacia frente a la polifarmacia de pacientes mayores, incluso la de pacientes hipertensos. Adicionalmente, quedan aún otras preguntas que deben responderse que incluyen la seguridad de aprocitentan a largo plazo, la optimización de regímenes combinados de otros antihipertensivos con aprocitentan, comparaciones directas con otras terapias de antihipertensivos. Con base en los datos actuales, aprocitentan puede ser beneficioso en pacientes con hipertensión arterial resistente y puede ser una alternativa para aquellos que no toleran un IECA /ARA II y un antagonista de la aldosterona debido a insuficiencia renal y / o hiperpotasemia. Por otro lado, la larga vida media, de aprocitentan puede ser beneficiosa en aquellos pacientes con problemas de adherencia, particularmente con antihipertensivos alternativos que deben dosificarse varias veces al día. En este sentido, como se mencionó antes, una arista importante a considerar es el potencial uso de aprocitentan como terapia combinada junto a otros fármacos antihipertensivos. Existe un estudio, donde se administró darusentan a pacientes con hipertensión arterial resistente que recibían al menos 3 fármacos antihipertensivos, y se logró reducir la presión arterial a las 10 semanas de tratamiento (Black et al., 2007). Una propuesta de estudio clínico podría ser la combinación de fármacos antihipertensivos clásicos como los IECA o ARAII + hidroclorotiazida como diurético + aprocitentan o placebo para evaluar sus efectos en la disminución de la presión arterial, tomando ventaja de sus propiedades farmacocinéticas como no necesitar metabolismo hepático de los CYP450, su vida media larga y sus mayores concentraciones plasmáticas. Aunque la aparición de edema periférico parece ser menor con aprocitentan en comparación con estudios con otros ERA, la combinación de aprocitentan con un diurético puede ayudar a determinar si esta combinación reduce aún más las tasas de edema.

Conclusión

Actualmente, la endotelina-1 es el péptido endógeno vasoconstrictor más potente conocido y está implicado en la patogenia de la hipertensión. Los ERA podrían ejercer mecanismos adicionales más allá de los efectos beneficiosos esperados de una acción reductora sostenida de la presión arterial, incluyendo una disminución de la resistencia vascular renal e hipertrofia ventricular izquierda. Tomado Juntos, estos resultados apoyan la hipótesis que este nuevo agente podría ampliar nuestro arsenal antihipertensivo en hipertensión resistente, haciendo de aprocitentan un candidato atractivo para ensayos adicionales a gran escala, lo que abriría una nueva era para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Referencias

1. Angeli F et al. Aprocitentan, A Dual Endothelin Receptor Antagonist Under Development for the Treatment of Resistant Hypertension. *Cardiol Ther.* 2021;10(2):397-406.
2. Bakris GL, et al. Divergent results using clinic and ambulatory blood pressures: report of a darusentan-resistant hypertension trial. *Hypertension.* 2010;56:824–30.
3. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension.* 2019;74(6):1232-1265.
4. Black HR, et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9:760–9.
5. Boss C, et al. From bosentan (Tracleer) to macitentan (Opsumit): The medicinal chemistry perspective. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016
6. Bruderer S, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica.* 2012;42(9):901-10.
7. ClinicalTrials.gov. A study to evaluate how aprocitentan is safe and how it is absorbed and broken down in the body of Japanese and Caucasian subjects. U.S. National Library of Medicine Clinical

- Trials Nr. NCT03586570. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03586570>. Accessed February 28, 2021.
8. ClinicalTrials.gov. The effect of hepatic impairment on aprocitentan pharmacokinetics. U.S. National Library of Medicine Clinical Trials Nr. NCT04252495. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252495>. 2021.
 9. ClinicalTrials.gov. A Research Study to Show the Effect of Aprocitentan in the Treatment of Difficult to Control (Resistant) High Blood Pressure (Hypertension) and Find Out More About Its Safety (PRECISION) NCT03541174. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03541174>. 2021.
 10. Dingemans J, et al. Efficacy, safety and clinical pharmacology of macitentan in comparison to other endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(3):391-405.
 11. Gatfield J et al., Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2012;7(10):e47662.
 12. Haynes WG, et al. Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation*. 1995a;92(3):357-63.
 13. Haynes WG, et al. Forearm vasoconstriction to endothelin-1 is mediated by ETA and ETB receptors in vivo in humans. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1995b;26 Suppl 3:S40-3
 14. Iglarz M, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;327:736–45.
 15. Iglarz M, et al. Comparison of pharmacological activity of macitentan and bosentan in preclinical models of systemic and pulmonary hypertension. *Life Sci*. 2014;118(2):333-9.
 16. Iglarz M et al., Comparison of Macitentan and Bosentan on Right Ventricular Remodeling in a Rat Model of Non-vasoreactive Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(5):457-67.
 17. Krum H, et al. The effect of an endothelin receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with resistant hypertension. *Bosentan hypertension investigators. N Engl J Med*. 1998: 338:784–790.
 18. Pulido T et al., SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
 19. Sidharta PN, et al. Single-dose pharmacokinetics and tolerability of aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in subjects with severe renal function impairment. *Clin Drug Investig*. 2019;39:1117–23.
 20. Sidharta PN and Dingemans J. Effects of multiple-dose administration of aprocitentan on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9:995–1002.
 21. Sidharta PN, Dingemans J. Effect of Multiple-Dose Aprocitentan Administration on the Pharmacokinetics of Midazolam in Healthy Male Subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2020;45(2):227-234.
 22. Verweij P, Danaïetash P, Flamion B, Menard J, Bellet M. Randomized dose-response study of the new dual endothelin receptor antagonist aprocitentan in hypertension. *Hypertension*. 2020;75:956–65.
 23. Weber MA, et al. A selective endothelin-receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1423–31.
 24. Wei A, et al. Clinical Adverse Effects of Endothelin Receptor Antagonists: Insights From the Meta-Analysis of 4894 Patients From 24 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11):e003896.
 25. Yang LL, et al. Conditional cardiac overexpression of endothelin-1 induces inflammation and dilated cardiomyopathy in mice. *Circulation*. 2004;109(2):255-61.
 26. Yanagisawa M, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411–5.451M.