

de LEMP) por aumento en la prevalencia de leucoencefalopatía progresiva multifocal asociada al virus JC (prevalencia de más del 2% en la población tratada). Para evitar la LEMP se desarrolló el VDZB que inhibe de forma selectiva, a nivel intestinal, la migración leucocitaria transendotelial.

Los 2 estudios comentados muestran la efectividad de VDZB en los pacientes con EII (50% refractarios al tratamiento con anti-TNF). La administración de VDZB se asoció a unos porcentajes de respuesta en la CU muy similares a los obtenidos con NTZB, y algo inferiores en la ECr. El tratamiento con VDZB no se asoció a LEMP. Se plantean 2 cuestiones:

- ¿Por qué VDZB no está relacionado con un aumento en la incidencia de LEMP?* El fármaco NTZB es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre las integrinas impidiendo la migración de leucocitos a través del endotelio en todos los territorios del cuerpo, sin selectividad por ningún órgano o sistema. La inhibición de la migración leucocitaria transendotelial a nivel del sistema nervioso ha sido el factor relacionado con el desarrollo de LEMP, motivo por el cual se han desarrollado anticuerpos que actúan específicamente sobre el endotelio intestinal.
- ¿Por qué VDZB presenta a la semana 6 una menor tasa de respuesta en los pacientes con enfermedad de Crohn?* Se plantean 2 hipótesis: La primera sostiene que la enfermedad de Crohn parece ser una enfermedad más «sistémica» que la colitis ulcerosa, con posible afectación de todo el tubo digestivo, desde la boca hasta

el ano. Por ello, la selectividad de VDZB sobre el intestino podría restarle eficacia. La segunda hipótesis sostiene que en la enfermedad de Crohn, para mostrar una respuesta clínica, los tratamientos requerirían más tiempo que en la colitis ulcerosa. Esto se basa en que otros fármacos como el vercirnon (en fase 2) o el NTZB muestran su máxima respuesta hacia la semana 12, mientras que en estos estudios, la respuesta del tratamiento de inducción se evaluaba en la semana 6. La causa del aumento del periodo de latencia en la enfermedad de Crohn podría ser su forma de afectación, a menudo transmural, que dificultaría el acceso del fármaco a su diana terapéutica.

La EII no parece tener importantes diferencias geográficas, y los estudios comentados se realizaron en 34 países de los 5 continentes, entre ellos España, motivos por los que los resultados descritos serían extrapolables a la generalidad de pacientes con EII. VDZB parece ser eficaz en los pacientes con EII refractarios al tratamiento convencional, y podría suponer el tratamiento alternativo de elección en los pacientes que hayan presentado fracaso a anticuerpos anti-TNF.

D. Tébar Márquez
Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: daniel.tebar@estudiante.uam.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.10.011>

Riociguat para el tratamiento de la hipertensión pulmonar

Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, et al., for the CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:319-29.

Antecedentes: El riociguat (RCG) es un estimulador soluble de la guanilato ciclase, enzima de la vía metabólica del óxido nítrico, que ha demostrado en estudios clínicos previos efectos beneficiosos en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP) secundaria a tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico.

Métodos: Ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo control, en el que 261 pacientes con HP tromboembólica crónica inoperable, persistente o recurrente tras endarterectomía pulmonar fueron aleatorizados a recibir placebo o RCG en una proporción de 1:2. La medición principal fue el cambio en la distancia caminada en 6 min medida en el punto basal y al final de la semana 16. Las variables secundarias fueron los cambios en las resistencias vasculares pulmonares (RVP), niveles del

fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico y seguridad.

Resultados: En la semana 16, se observó un aumento medio en la distancia caminada en 6 min de 39 m en el grupo RCG, frente a un descenso medio de 6 m en el grupo placebo (diferencia media de 46 m; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 25-67; $p < 0,001$). La RVP descendió en 226 dyn.sec.cm⁻⁵ en el grupo RCG y aumentó en 23 dyn.sec.cm⁻⁵ en el grupo placebo (media por mínimos cuadrados, -246 dyn.sec.cm⁻⁵; IC 95%: -303 a -190; $p < 0,001$). El RCG mostró también mejoría en los niveles de NT-proBNP ($p < 0,001$) y en la clase funcional de la OMS ($p = 0,003$). Como posibles efectos adversos se detectó fallo ventricular derecho (3% en cada grupo) y síncope (2% en el grupo RCG y 3% en el grupo placebo).

Conclusión: El tratamiento con RCG mejoró significativamente la capacidad de esfuerzo y la RVP en los pacientes con HP secundaria a TEP crónico.

Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al., for the PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369:330-40.

Antecedentes: El riociguat (RCG) ha demostrado en ensayos fase 1 y 2 mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la capacidad de ejercicio en la hipertensión pulmonar arterial primaria (HPAP).

Métodos: Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 443 pacientes con HPAP sintomática (sin tratamiento o en tratamiento con antagonistas del receptor de la endotelina o prostanoïdes no intravenosos), que fueron aleatorizados a placebo (GP), o RCG con dosis ajustada hasta un máximo de 2,5 mg/3 veces día (GR1) o de 1,5 mg/3 veces día (GR2) en proporción 2:4:1. Este último grupo se incluyó con objetivos exploratorios y solo se analizó de forma descriptiva. La medición principal fue el cambio en la distancia caminada en 6 min entre la situación basal y el final de la semana 12. Las variables secundarias fueron los cambios en las resistencias vasculares pulmonares (RVP), niveles del fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), clase funcional de la OMS, tiempo hasta el empeoramiento clínico, escala de disnea de Borg, calidad de vida y seguridad.

Resultados: En la semana 12, la distancia caminada a los 6 min aumentó una media de 30 m en el GR1 y descendió una media de 6 m en el GP (diferencia media de 36 m; IC 95%: 20 a 52; $p < 0,001$). La mejoría se observó tanto en los pacientes sin tratamiento previo de la HPAP como en los tratados con otros fármacos. También se observó mejoría en los valores de RVP ($p < 0,001$), niveles de NT-proBNP ($p < 0,001$), clase funcional de la OMS ($p = 0,003$), tiempo hasta empeoramiento clínico ($p = 0,005$), y escala de disnea de Borg ($p = 0,002$). El efecto secundario observado con más frecuencia tanto en el GP y el GR1 día fue el síntope (4 y 1%, respectivamente).

Conclusión: En pacientes con HPAP, el RCG mejoró significativamente la capacidad de ejercicio y diversas variables secundarias.

Comentario

El RCG es un estimulador soluble de la guanilato ciclase, una enzima de la vía metabólica del óxido nítrico, que pudiera llegar a constituir una nueva opción terapéutica para la HPAP y para la HP secundaria a TEP crónico. Los ensayos clínicos CHEST-1 y PATENT-1 son 2 estudios clínicos internacionales, multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo, que agrupan pacientes con HP secundaria a TEP crónico y HPAP, respectivamente. En ambos grupos, el pronóstico y la mortalidad se relaciona con el fallo del ventrículo derecho. El tratamiento actual de la HP secundaria al TEP crónico es limitado, ya que la endarterectomía pulmonar (EP), no factible en muchos casos, es la única terapia potencialmente

curativa, y los fármacos disponibles no tienen indicaciones aceptadas. La mortalidad de la HPAP sigue siendo elevada a pesar de los tratamientos disponibles.

En el estudio CHEST-1, la administración de RCG se asoció a un aumento en la distancia caminada en 6 min, con disminución de las RVP y del del NT-proBNP y mejoría de la clase funcional. La principal limitación del estudio fue la ausencia de datos sobre cambios directos sobre el ventrículo derecho. Sin embargo, la EP ofrece un mayor beneficio que el RCG (distancia en 6 min: 100 m [Ann Thorac Surg. 2011;91:1094] frente a 46 m con RCG). Dado que la ET solo se realiza en centros de referencia, habría que regular su indicación frente a la del RCG, que puede ofrecer un menor beneficio, a pesar de su mayor comodidad.

En el estudio PATENT-1 con RCG se observó un aumento de la distancia recorrida en 6 min de 36 m sobre una media basal de 363 m (10%), y descensos significativos en las RVP y en el NT-proBNP. Además, se enlenteció el tiempo hasta el empeoramiento clínico y mejoró la clase funcional. La mayor limitación de este estudio es la escasa magnitud del efecto, ya que solo el 21% de los pacientes tratados presentaron mejoría funcional a las 12 semanas comparado con el 14% en el GP. El aumento en la distancia caminada en 6 min, fue similar a la observada en otros estudios controlados aleatorizados de otros fármacos orales para la hipertensión pulmonar del grupo 1: PHIRST (aumento de 33 m con 40 mg de tadalafil frente a placebo, desde una distancia basal de 352 m) y BREATHE-1 (aumento de 35 m con 125 mg de bosentan frente a placebo, desde una distancia basal de 326 m). Sin embargo, el efecto es menor que el observado en el ensayo TRIAL (aumento de 50 m con 80 mg de sildenaftilo frente a placebo, desde una basal de 339 m). Otra limitación es que no ofrece información sobre el efecto de RCG administrado en pacientes tratados con inhibidores de la 5-PDE o prostanoïdes endovenosos.

En conclusión, en estos 2 estudios, los beneficios del RCG fueron modestos y similares a los observados con otros fármacos. Dado que no presenta efectos secundarios significativos, puede constituir una nueva opción terapéutica para los pacientes con HP arterial y HP secundaria a TEP crónico no subsidiarios de EP.

M. Vaquero Valencia
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario
Donostia, San Sebastián, Guipúzcoa, España
Correos electrónicos:
MARTA.VAQUEROVALENCIA@osakidetza.net,
m.baker0@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.10.009>