



EL ARTÍCULO DEL MES

Vedolizumab en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al., for the GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699-710.

Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al., for the GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-21.

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende a los trastornos inflamatorios crónicos del sistema gastrointestinal representados por la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (ECr). Tras la retirada del fármaco natalizumab (NTZB) por su relación con un aumento de la incidencia de la encefalopatía multifocal progresiva (LEMP), se ha desarrollado un nuevo fármaco, el vedolizumab (VDZB). Ambos son anticuerpos monoclonales que bloquean la migración transendotelial de leucocitos pero, a diferencia del NTZB, que inhibe la migración leucocitaria en todos los órganos y sistemas, VDZB es selectivo para el intestino delgado y podría no ocasionar LEMP. Los estudios comentados pretenden demostrar la efectividad de VDZB en el tratamiento de la EII.

Métodos: Se trata de 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a 2.010 pacientes con EII activa y fracaso previo al tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores o anti-TNF. En el primer ensayo, de inducción, se administró en las semanas 0 y 2 una dosis intravenosa de 300 mg de VDZB o placebo, con evaluación de la actividad de la EII en la semana 6. En el segundo ensayo, de mantenimiento, solo participaron los pacientes que habían respondido al tratamiento de inducción con VDZB. Se les distribuyó aleatoriamente en 3 grupos, para recibir VDZB cada 4 semanas, VDZB cada 8 semanas o

placebo hasta la semana 52, cuando se reevaluó la actividad de la EII. Tanto en la semana 6 como en la semana 52, las mediciones principales residieron en la respuesta de la actividad de la enfermedad (definido como una reducción significativa de los signos objetivos de la enfermedad) y la remisión de la enfermedad (definido como la desaparición total o casi total de los signos objetivos de la enfermedad), medidos por la escala Mayo para la CU y por la escala CDAI para la ECr.

Resultados: Se evidenciaron importantes variaciones de la respuesta al tratamiento en función del tipo de EII. En los pacientes con CU, la respuesta al tratamiento en la semana 6 para VDZB y placebo fue del 47,1 y del 25,5% ($p=0,001$). La remisión de la enfermedad en la semana 52 fue del 41,8, 44,8 y del 15,9% para VDZB cada 8 semanas, cada 4 semanas o placebo ($p=0,001$). En los pacientes con ECr, la respuesta al tratamiento con VDZB (31,4%) y al placebo (25,7%) no difirió significativamente ($p=0,23$). Sin embargo, la remisión de la enfermedad en la semana 52 fue del 39, 36,4 y 21,6% para VDZB cada 8 semanas, cada 4 semanas o placebo ($p=0,001$ y $p=0,004$). En los pacientes con colitis CU, la frecuencia de eventos adversos en el grupo tratado con VDZB y con placebo no fue significativamente distinta. En los pacientes con ECr sí hubo un aumento en la frecuencia de efectos adversos en los tratados con VDZB en comparación con el grupo placebo (24,4 vs. 15,3%).

Conclusión: Los pacientes tratados con VDZB tienen una mayor probabilidad de respuesta y remisión que los pacientes a los que se les administró placebo. Sin embargo, la efectividad es distinta para cada enfermedad. Los efectos adversos son ligeramente mayores en los pacientes tratados con VDZB en comparación con los tratados con placebo. No hubo ningún caso de LEMP.

Comentario

La EII tiene una alta prevalencia en nuestro entorno y conlleva una gran pérdida de calidad de vida. Los tratamientos utilizados hasta ahora (glucocorticoides, inmunosupresores o anticuerpos anti-TNF) tienen elevados índices de fracaso e importantes efectos adversos. Durante los últimos años, para limitar la cascada de inflamación, se han desarrollado anticuerpos monoclonales que bloquean el paso de los leucocitos a través del endotelio. En el año 2008 se aprobó el fármaco NTZB, de gran eficacia (cerca al 50% de respuesta), pero que tuvo que ser retirado precozmente (solo se autoriza en algunos centros con monitorización específica

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 vencirron (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 ciclasa, 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.