

Riociguat en el tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar intersticial idiopática

Javier Carrillo Hernández-Rubio, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Silvia Aguado Ibáñez, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Sureste

PALABRAS CLAVE: Riociguat, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial

KEYWORDS: *Riociguat, pulmonary hypertension, interstitial pulmonary disease*

Especialidades: Neumología. Cardiovascular

Enlace revista original: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(19\)30250-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(19)30250-4/fulltext)

ABSTRACT

Las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades pulmonares fibróticas cuya entidad más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI)¹. La hipertensión pulmonar secundaria es una comorbilidad frecuente en fases avanzadas de esta enfermedad, cuya presencia repercute negativamente en la morbimortalidad². En la actualidad no se recomienda el tratamiento vasodilatador pulmonar en esta forma de HP³. El objetivo del estudio es analizar la eficacia y seguridad del riociguat en este grupo de pacientes.

Idiopathic interstitial lung diseases constitute a heterogeneous group of fibrotic lung diseases whose most frequent entity is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)¹. Pulmonary hypertension is a frequent comorbidity in advanced stages of this disease whose presence has a negative impact on morbidity and mortality². Currently, pulmonary vasodilator treatment is not recommended in this form of HP³. The objective of the study is to analyze the efficacy and safety of riociguat in this group of patients.

ARTÍCULO

El estudio RISE-IIP es un ensayo clínico aleatorizado de fase 2b en el que se incluyeron 147 pacientes diagnosticados de EPID idiopática con evidencia en el cateterismo cardíaco derecho de hipertensión pulmonar precapilar. Se aleatorizó en proporción 1:1 a recibir riociguat hasta alcanzar dosis plenas o a placebo durante 26 semanas, siendo el objetivo principal el cambio en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M). Además, se registraron los efectos adversos.

En la muestra predominaba el sexo masculino (71.4%), con una media de edad de 68.5 años. El diagnóstico predominante fue de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (70%), seguido de neumonía intersticial no específica (NINE) (17%), con restricción moderada (FVC predicha 75.3%) y descenso grave de la DL_{CO} (31%). El 64.6% se encontraba en clase funcional III, con una media

de distancia recorrida en la PM6M de 315 metros. La presión media de la arteria pulmonar fue de 33 mmHg con un índice cardíaco (IC) de 2.6 L/min/m².

El ensayo se detuvo precozmente por el exceso de eventos adversos (37% vs 23%), principalmente edema, diarrea y mareo; así como el aumento de mortalidad (8 vs 3) en el grupo tratado con riociguat, sin objetivarse una diferencia significativa en la variable principal a 26 semanas (diferencia de la distancia recorrida en la PM6M de 21 m, IC95% -9 a 52).

Por tanto, los autores concluyen en no recomendar el tratamiento con riociguat en pacientes con HP asociada a EPID idiopática.

COMENTARIO

Ghofrani et al⁴ realizaron un estudio abierto y no controlado para valorar la seguridad y tolerabilidad del riociguat a 12 semanas en una muestra de 42 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). El 56% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo el 96% leves o moderados y con tendencia a resolverse con la continuidad del tratamiento. Se observó mejoría significativa de la distancia recorrida en la PM6M en ambos grupos (mediana de 56 metros), así como una disminución significativa de las resistencias vasculares periféricas (RVP) de 215 din·s⁻¹·cm⁻⁵.

Basándose en estos resultados, Hoeper et al⁵ publicaron un estudio piloto analizando la seguridad y tolerabilidad del riociguat a 12 semanas en una muestra de 22 pacientes diagnosticados de HP asociada a EPID (13 pacientes diagnosticados de FPI, 5 NINE, 3 sarcoidosis y 1 esclerosis sistémica). El 68.2% de los pacientes presentó efectos adversos, siendo en el 24% graves. Se observó un aumento del IC ($+0.7 \pm 0.7$ L·min⁻¹·m⁻², IC 95% 0.3 a 1.0) y descenso de las RVP (-120 ± 93 din·s⁻¹·cm⁻⁵, IC95% -174 a -66) sin mejoría de la presión de la arteria pulmonar media (PAPm) ($+1 \pm 10$ mmHg, IC95% -5 a 6) ni de la distancia recorrida en la PM6M (diferencia $+25 \pm 64$, IC95% -8 a 58). Basándose en estos resultados se diseñó el ensayo presente con el objetivo de reproducir estos datos y explorar la eficacia del riociguat en pacientes con HP y EPID idiopática.

Se han publicado ensayos clínicos con otros vasodilatadores pulmonares en pacientes con FPI e HP secundaria sin beneficio clínicamente relevante⁶. Está en marcha un ensayo clínico fase 2 (NCT02036970) para valorar la eficacia y seguridad de bardoxolona metilo en un grupo heterogéneo de pacientes con HP que incluye pacientes con HAP e HP secundaria a EPID y enfermedades del tejido conectivo (ETC)⁷.

Por lo tanto, y de acuerdo con los estudios revisados y con las principales guías de práctica clínica de FPI e HP, no se recomienda el uso de vasodilatadores pulmonares en hipertensión pulmonar secundaria a EPID^{3,8}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–48.
2. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–52.
3. Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery 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 Pediatrics and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37, 67–119.
4. H.A. Ghofrani, M.M. Hoeper, M. Halank et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010; 36: 792–799.
5. Marius M. Hoeper, Michael Halank, Heinrike Wilkens et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 853–860.
6. Marius M Hoeper, Vallerie V McLaughlin, Abdullah M Al Dalaan et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):323-36.
7. Olivier Sitbon, Mardi Gomberg-Maitland, John Granton et al. Clinical trial design and new therapies for pulmonary arterial hypertension *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1).
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):788-824