



Editorial

La investigación clínica en hipertensión pulmonar ha alcanzado la mayoría de edad



Clinical Research in Pulmonary Hypertension Comes of Age

Joan Albert Barberà

Servicio de Neumología, Hospital Clínic de Barcelona, Centro de Investigación en Red de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, España

Hace 18 años se publicó el primer ensayo clínico aleatorizado con epoprostenol en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP)¹. Dicho ensayo marca el inicio de una era de estudios clínicos controlados que han permitido definir la estrategia actual de tratamiento de esta devastadora enfermedad². Este avance tan destacado en un periodo tan corto de tiempo es el resultado de la unión de esfuerzos de investigadores básicos y clínicos, empresas farmacéuticas y agencias reguladoras, que ha permitido la rápida «traslación» de conceptos surgidos en el laboratorio a la práctica clínica.

A día de hoy se dispone de más de 30 ensayos clínicos controlados, así como diversos metaanálisis, que han permitido elaborar algoritmos terapéuticos de la HAP basados en la evidencia². En la mayoría de los ensayos se ha utilizado como variable de evaluación primaria el cambio en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min (PM6M). Dicha variable informa de la sintomatología del paciente, de su capacidad para realizar las actividades cotidianas y guarda relación con la mortalidad³. La PM6M es una exploración sencilla, reproducible, de bajo coste y ampliamente disponible.

Sin embargo, la PM6M también tiene limitaciones. En primer lugar, porque el cambio en la distancia recorrida está influido por el valor basal y la presencia de comorbilidades, y se ha observado un efecto «techo»⁴ —el valor alcanzado en los primeros meses no aumenta a pesar de proseguir el tratamiento—. En segundo lugar, porque es poco sensible al efecto de un nuevo fármaco en pacientes ya tratados. Y lo más importante, porque los cambios de la PM6M observados en los primeros meses no guardan relación con la evolución clínica y la mortalidad a largo plazo⁵.

Este análisis crítico de la PM6M como variable de evaluación primaria en los ensayos clínicos de HAP llevó a que en el *4th World Symposium on Pulmonary Hypertension* (Dana-Point, 2008) se planteara el empleo en los ensayos clínicos de variables compuestas relacionadas con la morbimortalidad a largo plazo⁶. En concreto, se propuso emplear el tiempo hasta el deterioro clínico como variable de evaluación primaria. Esta es una variable compuesta que

incluye mortalidad por cualquier causa, ingreso hospitalario no programado por HAP y progresión de la enfermedad⁶.

La propuesta efectuada en Dana-Point ha quedado reflejada en el diseño de varios ensayos clínicos. El primero de ellos, el *Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcomes* (SERAPHIN), ha sido publicado hace unos meses⁷. El estudio tenía por objetivo investigar si el tratamiento a largo plazo con macitentan, un nuevo antagonista dual de los receptores de endotelina, reducía la morbimortalidad en pacientes con HAP. El estudio incluyó 742 pacientes y se evaluaron 2 dosis de macitentan frente a placebo. La variable de evaluación primaria fue el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el primer episodio clínico relacionado con la HAP o muerte por cualquier causa. Los episodios relacionados con la HAP evaluados fueron: trasplante, septostomía interauricular, inicio de prostanoïdes sistémicos o empeoramiento clínico —empeoramiento de la PM6M, de síntomas o necesidad de un nuevo tratamiento—. La duración media del estudio fue de 85 a 104 semanas, según los grupos. El estudio demuestra que comparado con placebo, macitentan redujo el riesgo de presentar un episodio relacionado con la HAP⁷. En la mayoría de casos este primer episodio fue el empeoramiento de la HAP. En los pacientes sin tratamiento previo se observó efecto significativo del fármaco con las 2 dosis evaluadas, mientras que en los pacientes que ya recibían tratamiento el efecto solo fue significativo con la dosis mayor. También se analizó como variable secundaria el efecto de macitentan sobre la muerte u hospitalización debidas a HAP. Se observó una reducción significativa de dicho riesgo con ambas dosis del fármaco. Sin embargo, el principal componente de dicha variable fue el riesgo de hospitalización por HAP, no siendo significativo el efecto sobre la mortalidad como primer episodio⁷. Este hallazgo es atribuible al hecho de que es infrecuente que la muerte sea el primer episodio que ocurra; lo habitual es que la hospitalización por empeoramiento de la enfermedad anteceda al fallecimiento.

El ensayo clínico SERAPHIN es el primero de una nueva generación de ensayos en HAP con un diseño más robusto y con variables de evaluación clínicamente relevantes. Actualmente están en curso otros ensayos con variables de evaluación primarias que incluyen morbimortalidad. Entre estos cabe destacar el *Study of First-Line*

Correo electrónico: jbarbera@clinic.ub.es

Ambrisentan and Tadalafil Combination Therapy in Subjects with Pulmonary Arterial Hypertension (AMBITION), en el que se evalúa la estrategia de inicio de tratamiento con 2 fármacos frente a la monoterapia.

En los últimos meses también hemos conocido los resultados de ensayos clínicos con nuevos fármacos. Hoepfer et al.⁸ evaluaron por primera vez en HAP el efecto de un agente antiproliferativo, el inhibidor de tirosín-cinasa imatinib, empleado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El estudio demuestra que si bien imatinib mejoró la tolerancia al esfuerzo y la hemodinámica pulmonar en pacientes con HAP avanzada que ya recibían terapia combinada, también hubo efectos adversos significativos en el grupo que recibió el fármaco, principalmente hematoma subdural. Por dicho motivo no ha progresado la solicitud de indicación de imatinib en la HAP. Por otra parte, Ghofrani et al.^{9,10} evaluaron el efecto del estimulador de guanilato-cilcasa soluble (sGC) riociguat sobre la distancia recorrida en la PM6M en la HAP⁹ y en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)¹⁰. Los estimuladores de sGC constituyen una nueva generación de fármacos que actúan en la vía de señalización del óxido nítrico aumentando los niveles intracelulares de guanosín monofosfato cíclico, que da lugar a vasorrelajación. Riociguat aumentó la tolerancia al esfuerzo, tanto en pacientes con HAP como con HPTEC. Por dicho motivo, riociguat ha sido el primer fármaco aprobado en Europa con la indicación de HPTEC no operable, o persistente tras la endarterectomía pulmonar. En dichos estudios también se evaluó el tiempo hasta el deterioro clínico, aunque como variable secundaria, observándose un efecto beneficioso de riociguat en los pacientes con HAP.

En definitiva, la investigación clínica en hipertensión pulmonar goza actualmente de buena salud, y transcurridos 18 años desde la publicación del primer ensayo clínico controlado podemos considerar que ha alcanzado la mayoría de edad. Los diseños de los estudios clínicos actuales están claramente orientados a evaluar la morbimortalidad, incluyen un número muy elevado de pacientes

con seguimiento prolongado y se exploran nuevas vías terapéuticas, indicaciones y estrategias de tratamiento. Esta nueva generación de ensayos está aportando información de gran impacto clínico, que sin duda marcará la forma en que trataremos la enfermedad en el futuro más inmediato.

Bibliografía

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:296–302.
2. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62 25 Suppl:D60–72.
3. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161 2 Pt 1: 487–92.
4. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:589–95.
5. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, d'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1192–201.
6. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 1 Suppl:S97–107.
7. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:809–18.
8. Hoepfer MM, Barst RJ, Bourge RC, Feldman J, Frost AE, Galiè N, et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: Results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013;127:1128–38.
9. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:330–40.
10. Ghofrani HA, d'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319–29.