

Treprostinil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Miguel Angel Gómez Sánchez*

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad caracterizada por disnea y fatiga. Está causada por un aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que conduce a insuficiencia cardíaca (IC) derecha y muerte¹. El conjunto de enfermedades que pertenecen al grupo I de la clasificación de HAP de Venecia comparten las mismas características clínicas hemodinámicas y anatomopatológicas, siendo el tratamiento común a todas ellas². Los últimos 15 años se han caracterizado por un avance importante en el conocimiento y el manejo de esta enfermedad. Existen tres grupos de fármacos bien diferenciados (prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5). El empleo de estos fármacos ha contribuido a modificar la historia natural de la enfermedad.

La prostaglandina I₂ (prostaciclina, PGI₂) es un derivado del ácido araquidónico que se produce en las células endoteliales³. Tiene un efecto relajante sobre el músculo liso, estimula la producción de AMP cíclico (AMPc) e inhibe el crecimiento de las células musculares lisas. Además, tiene un efecto citoprotector y es un potente antiagregante plaquetario⁴. La disfunción endotelial es la piedra angular en la génesis y mantenimiento de la HAP. Las células endoteliales, a través de sus mediadores, controlan el tono vascular, la agregación plaquetaria y el crecimiento celular. En los pulmones de pacientes con HAP, existe una expresión disminuida de la sintasa de la PGI₂. Esta alteración de la prostaciclina se asocia con el deterioro clínico y hemodinámico de los pacientes con HAP⁵. Todos estos hallazgos constituyen la base para el empleo de las prostaciclina como tratamiento básico de la HAP. El beneficio de la administración de prostaciclina va más allá de sus propiedades vasodilatadoras, y sus efectos beneficiosos incluyen la inhibición de la proliferación celular y el remodelado vascular pulmonar. Su admi-

nistración a largo plazo ha mostrado mejoría clínica y aumento de la supervivencia⁶. Las complicaciones potenciales derivadas del empleo de un catéter endovenoso central, requerido para la administración intravenosa del epoprostenol, han llevado al desarrollo del treprostinil.

El treprostinil es un análogo estable de la prostaciclina (análogo bencídico tricíclico de la prostaciclina), químicamente estable a temperatura ambiente, con pH neutro. Tiene propiedades similares al epoprostenol (acción antiagregante y vasodilatadora pulmonar)⁷. Estas características, junto a su vida plasmática relativamente larga (2 a 4 horas), lo hacen apto para su administración por vía subcutánea. El treprostinil se administra de forma continua a través de bombas de insulina (Minimed®) a un ritmo de infusión lento. Siendo de fácil manejo por la mayoría de los pacientes.

Treprostinil subcutáneo

Los efectos del treprostinil subcutáneo han sido bien establecidos en el mayor estudio que se ha realizado con prostanoides en pacientes con HAP. En este estudio, randomizado y controlado con placebo, se incluyeron 470 pacientes, asignados a recibir treprostinil o placebo durante 12 semanas de tratamiento. El treprostinil demostró un aumento en la capacidad al ejercicio (evaluado por el *test* de 6 minutos caminando), mejoría del índice de disnea de Borg, de la situación clínica y del perfil hemodinámico⁸. El cambio absoluto en la distancia recorrida fue sólo de 16 metros, comparado con placebo, aunque estadísticamente significativo. El análisis multivariado no mostró interacciones entre el efecto del treprostinil y la edad o el tipo de HAP. El análisis *ad hoc* realizado *a posteriori*, no mostró su eficacia en el grupo de HAP asociado a cardiopatías congénitas, aunque sí en los pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo. Se demostró una relación directa entre las dosis del treprostinil alcanzadas y el incremento de la distancia recorrida en el *test* de seis minutos caminando. El dolor producido en el sitio de la inyección, limitó el incremento de la dosis durante el período de 12 semanas en un buen número de pacientes, siendo causa de la interrupción del mismo en un 8%. Un estudio multicéntrico retrospectivo de tratamiento a largo plazo con treprostinil subcutáneo, en tres centros europeos de 112 pacientes, demostró sus efectos favorables. A los 3 años de seguimiento, la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos caminando había mejorado en 100 metros y la clase funcional (CF) de la NYHA (*New York Heart Association*) se había incre-

* Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Miguel Angel Gómez Sánchez
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba s/n
28041 - Madrid, España.
Tel./Fax: +34913908669
E-mail: mangomez@telefonica.net

Recibido: 20/04/2008
Aceptado: 15/05/2008

mentado de 3,2 a 2,1 de forma media. La supervivencia de la serie fue del 88,6% y del 70,6% al cabo de uno y tres años, respectivamente. Estos resultados fueron independientes de la etiología de la HAP (Figuras 1 y 2)⁹. También se han observado efectos similares en pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo¹⁰.

En otro estudio observacional a largo plazo en el cual fueron incluidos 860 pacientes, se evidenciaron los efectos del treprostín subcutáneo, seguido de la adición de otros tratamientos si se requerían, hasta un seguimiento de 4 años¹¹. La mayoría de los pacientes presentaban HAP idiopática y el resto tromboembólica. Hasta el tiempo de seguimiento: el 16% de los pacientes murió, al 1% se le realizó un trasplante pulmonar, y entre el 36% y el 37% discontinuaron el tratamiento por efectos adversos. Un total de 97 pacientes (11%) tuvieron transición de treprostín subcutáneo a otro análogo de la prostaciclina y se asociaron al tratamiento: bosentan (12%) o sildenafil (3%). La supervivencia de esta cohorte global fue del 87% y del 68% al cabo de uno y cuatro años, respectivamente. En los pacientes con monoterapia de treprostín subcutáneo, las tasas de supervivencia fueron similares (88% al 1er año y 70% a los 4 años). Para el grupo con HAP idiopática y hemodinamia basal disponible (n=332), las tasas de supervivencia fueron del 91% al primer año y del 72% a los 4 años, en comparación a la curva de supervivencia teórica, acorde a la ecuación del Registro NHI, del 69% y del 38%, respectivamente.

El dolor y la limitación local pueden presentar una reducción al empleo de treprostín subcutáneo, máxime cuando se requiere una escalada rápida de dosis para alcanzar un beneficio terapéutico. La mayoría de los pacientes puede alcanzar una dosis de 15 a 20 ng/kg/min en el período de un mes. El dolor suele disminuir a lo largo del tiempo y es menor cuando los pacientes continúan con la administración en el mismo punto de punción durante períodos de 7 a 15 días. El dolor se resuelve con analgésicos y antiinflamatorios de tipo no esteroide (AINEs) (oral o en gel). En ocasiones, se requiere la administración de gabapentina y en ra-

ras ocasiones opiáceos. La Figura 3 muestra un algoritmo para el tratamiento escalonado del dolor¹². Es muy infrecuente la aparición de infecciones en este tipo de tratamiento. Cuando aparecieron, han sido en forma de abscesos locales y están relacionadas con la falta de higiene o de asepsia por parte del paciente a la hora de insertarse el catéter en el tejido subcutáneo de la pared abdominal, y nunca atribuibles al fármaco. En pacientes que han presentado problemas con los catéteres para la administración intravenosa (IV) de prostaciclina, se ha podido realizar la transición de epoprostenol IV a treprostín subcutáneo en un período de 48 horas¹³.

Treprostín intravenoso

La aparición frecuente de dolor con la administración subcutánea de treprostín, la vida media plasmática más larga (3 a 4 horas) en relación al epoprostenol (vida media plasmática de 30-40 minutos) y su estabilidad a temperatura ambiente, han llevado al desarrollo del treprostín intravenoso¹⁴. En un estudio realizado en pacientes con HAP utilizando treprostín IV *de novo*, el aumento medio de la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos caminando fue de 89 metros¹⁵.

Dos estudios adicionales han mostrado la eficacia de transición de epoprostenol IV a treprostín IV, manteniendo la CF y la tolerancia al ejercicio físico. Se puede efectuar una transición rápida sin que existiera ningún tipo de efectos adversos. No obstante la dosis de treprostín alcanzada al cabo de 12 semanas, fue el doble de la inicial con epoprostenol^{16,17}. Se conoce poco de la eficacia a largo plazo en los pacientes con HAP tratados con treprostín IV.

Se han comunicado más infecciones por gram negativos en sangre de pacientes tratados con treprostín IV, en relación a los tratados con epoprostenol. Aunque los resultados no han mostrado contaminación intrínseca de los preparados de treprostín IV, como causa de las infecciones, sí podrían haber estado causadas por diferencias en la preparación y almacenaje de los

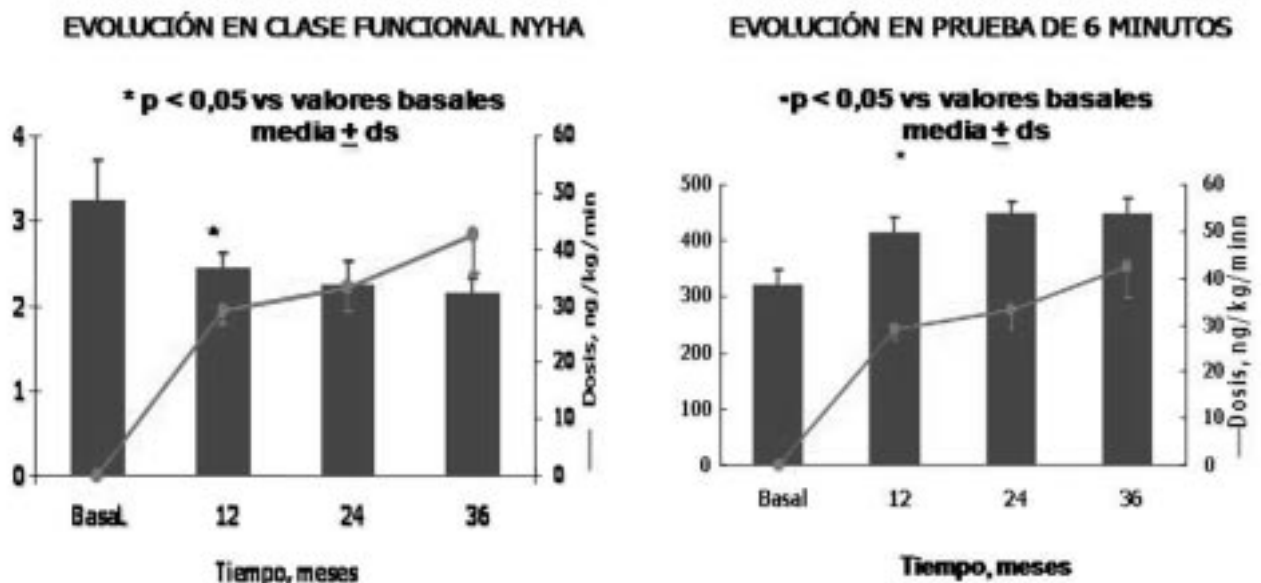


Figura 1. Efecto a largo plazo del tratamiento con treprostín subcutáneo en la clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) y en la capacidad al ejercicio. Modificado de Lang I y col.⁹. ds= Desvío *standard*.

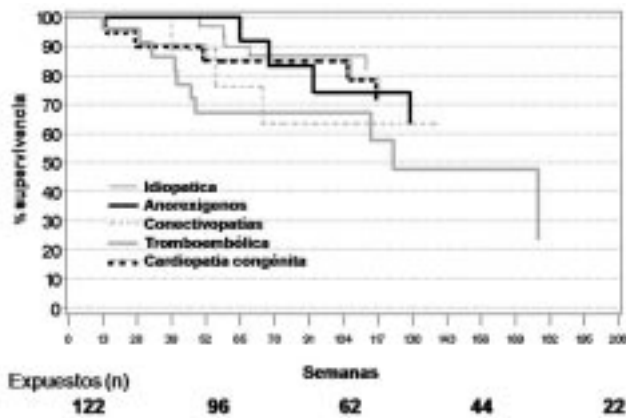


Figura 2. Efecto de treprostinil subcutáneo en la curva de supervivencia, estratificada por etiologías de la hipertensión arterial pulmonar (análisis de Kaplan-Meier). Modificado de Lang I y col.⁹

dos preparados, las diferencias en los cuidados de los catéteres o las diferencias de la actividad antiinflamatoria de los 2 fármacos¹⁸.

En resumen, el tratamiento con treprostinil supone una alternativa al tratamiento con epoprostenol IV en pacientes con HAP, independiente de su etiología. El treprostinil subcutáneo ha sido aprobado por las agencias del medicamento en diferentes países y el treprostinil IV ha sido recientemente aprobado por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*). La administración de treprostinil forma parte del algoritmo terapéutico universal para los pacientes en CF III-IV de la NYHA.

El treprostinil ha sido también ensayado por vía inhalada en el estudio TRIUMPH (*TReprostinil sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary arterial Hypertension*), que ha finalizado recientemente. Se sugiere que el fármaco es eficaz por vía inhalatoria. Los datos conocidos en un comunicado de la prensa muestran que en este estudio fase III de 235 pacientes con HAP idiopática o asociada a conectivopatías, la administración de treprostinil inhalado (4 sesiones de 45 µg diarios vs placebo o en la base de tratamiento con bosentan o sildenafil) mejora la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos caminando. Existe un aumento de 20 metros inmediatamente después de la inhalación (pico) ($p=0,0006$) o de 14 metros a los 60 minutos postinhalación (valle) ($p<0,01$).

Un derivado oral activo del treprostinil se encuentra en la actualidad en fase de desarrollo (estudio FREEDOM - *Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease*), no existiendo aún datos disponibles.

Referencias bibliográficas

1. Faber H, Loscalzo J. Mechanism of disease: pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2004; 351:1655-1665.
2. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243-2278.
3. Moncada S, Gryglewsl R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663-5.
4. Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. Differential effects of stable prostacyclin analogues on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:194-201.



Figura 3. Esquema escalonado para el tratamiento del dolor local, inducido por la administración de treprostinil subcutáneo. AINE= antiinflamatorio no esteroide.

5. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:70-75.
6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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.
7. Vachiéry JL, Naeije R. Treprostinil for pulmonary hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004;2:89-97.
8. Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(Suppl):S5-S12.
9. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1636-43.
10. Oudiz R, Schilz R, Barst R, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-427.
11. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006;28:1195-203.
12. F. Romero Gil, MA Parra García. Educación sanitaria y manejo de los dispositivos para la administración de prostaciclina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Pag 251-262. En: *Hipertensión Pulmonar*. Ed MA Gómez Sánchez. Editorial Ergon. Madrid 2008.
13. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transition from intravenous Flolan to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1561-5.
14. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (Remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:209-14.
15. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683-8.
16. Gomberg-Maitland M, Tapson VF, Benza RL, McLaughlin VV, Krichman A, Widlitz AC, et al. Transition from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1586-9.
17. Sitbon O, Manes A, Jais X, Palladini M, Humbert M, Presotto L, et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1-5.
18. Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:170-2.

Palabras clave: Prostanoides - Treprostinil - Hipertensión arterial pulmonar – Supervivencia