

ROL DE LA PROSTACICLINA Y SUS DERIVADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

JORGE OSVALDO CANEVA, JUAN MANUEL OSSES

Sección Neumonología, Fundación Favaloro, Buenos Aires

Resumen La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es definida como un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a fallo ventricular derecho y muerte. Se ha demostrado en pacientes con HTP y en modelos experimentales una desregulación en la vía metabólica de la prostaciclina. Recientemente, la terapia continua endovenosa con prostaciclina (epoprostenol) ha demostrado mejorar los síntomas y el pronóstico en los pacientes con clase funcional III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA), con diferentes tipos de HTP. Sin embargo, la administración de epoprostenol requiere métodos invasivos con un catéter endovenoso permanente y está asociado a varios efectos colaterales y potencialmente a complicaciones serias. Se están considerando en la actualidad otros tratamientos con prostaciclina, utilizando análogos estables de la misma administrados por inhalación (iloprost), en forma subcutánea (treprostinil) o por vía oral (beraprost). En los últimos años, diferentes estudios internacionales, multicéntricos, doble ciego, han demostrado la eficacia de esos análogos estables en HTP comparados con la terapia convencional, prometiendo un futuro mejor para estos pacientes.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, prostaciclina, epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost

Abstract *Role of prostacyclin and its derivatives in the treatment of pulmonary arterial hypertension.*

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is defined as a group of diseases characterised by a progressive increase of pulmonary vascular resistance leading to right ventricular failure and death. A dysregulation of prostacyclin metabolic pathways has been demonstrated in patients with PAH and in experimental models. Recently, therapy with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) has been shown to improve symptoms and prognosis in New York Heart Association (NYHA) functional class III and IV patients with different types of PAH. However, epoprostenol administration requires invasive methods with a permanent intravenous catheter and is associated with several side effects and potentially serious complications. Other modes of prostacyclin therapies are being considered using stable prostacyclin analogues administered by inhalation (iloprost), subcutaneously (treprostinil) or orally (beraprost). Over the last years, different multicenter international double-blind trials have demonstrated the efficacy of those novel prostacyclin analogues in PAH compared to conventional therapy promising a better future for these patients.

Key words: pulmonary hypertension, prostacyclin, epoprostenol, iloprost, treprostinil, beraprost

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) se define, de acuerdo a la clasificación de 1998 de la Organización Mundial de la Salud, "como un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte"¹. La HTP incluye a la hipertensión pulmonar primaria (HPP) y a la hipertensión pulmonar asociada a varias alteraciones, entre ellas las enfermedades vasculares del colágeno, cortocircuitos derechizquierda congénitos, fibrosis pulmonar, hipertensión portal e infección por HIV². En esta consideración se

excluye a la HTP secundaria a hipoxemia crónica severa por enfermedad pulmonar obstructiva crónica y a la HTP tromboembólica crónica. Todas aquellas alteraciones comparten virtualmente cambios patológicos obstructivos idénticos de la microcirculación pulmonar.

La prostaciclina es una sustancia endógena producida por el endotelio vascular pulmonar que posee efectos vasodilatadores, de antiagregación plaquetaria y antiproliferativos. Se ha demostrado en pacientes con HTP y en modelos experimentales de esta patología una alteración en la regulación de la vía metabólica de la prostaciclina³. Recientemente, la terapia continua con prostaciclina endovenosa (epoprostenol) ha demostrado mejorar los síntomas y el pronóstico en pacientes con diferentes tipos de HTP con clase funcional III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA).

Recibido: 25-VII-2002

Aceptado: 19-XI-2002

Dirección postal: Dr. Jorge Cánave, Sección Neumonología, Fundación Favaloro, Av Belgrano 1746, 1093 Buenos Aires, Argentina.
Fax: (54-11) 4378-1367 e-mail: jcaneva@ffavaloro.org

Sin embargo, la administración endovenosa del epoprostenol requiere del implante de un catéter endovenoso en forma permanente y bomba de infusión continua ambulatoria, lo que está asociado a varios efectos colaterales y potencialmente a complicaciones serias. De este modo, se están considerando otras modalidades de administración, utilizando análogos estables de la prostaciclina, los que son administrados por vía inhalatoria (iloprost), por vía subcutánea (treprostinil) o por vía oral (beraprost). En los últimos tres años, tres estudios multicéntricos internacionales doble ciego han demostrado la eficacia de los nuevos análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostinil y beraprost) en HTP, comparados con el tratamiento convencional⁴⁻⁶.

Epoprostenol endovenoso continuo (prostaciclina)

El epoprostenol fue la primera prostaciclina utilizada por vía intravenosa para el tratamiento de la HTP a principios de los años 80 y ha sido la primera droga aprobada para esta indicación por la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*) de los EE.UU. (FDA) y varias entidades regulatorias de Europa. Esta aprobación está basada en dos trabajos randomizados, controlados, de diseño abierto, uno de ellos desarrollado en pacientes con HPP, el que mostró beneficios en términos de mortalidad, y otro en pacientes con esclerodermia, el que mostró mejoría en la capacidad de ejercicio y en los parámetros hemodinámicos^{7,8}.

De todos modos, sólo se dispone de datos limitados de la sobrevida a largo plazo con la administración continua de epoprostenol endovenoso. Shapiro y colaboradores estudiaron 69 pacientes con HPP tratados con epoprostenol endovenoso, de los cuales 13 (19%) fallecieron. La sobrevida a 1, 2 y 3 años era mejor en el grupo tratado con epoprostenol comparado con un grupo histórico de control⁹.

Recientemente se intentó determinar los factores asociados con la sobrevida a largo plazo de los pacientes con HPP tratados con infusión endovenosa continua de epoprostenol¹⁰.

Entre 1992 y 2001, 178 pacientes con HPP en clase funcional III / IV de la clasificación NYHA fueron tratados con epoprostenol. Se realizaron test de caminata de 6 minutos y cateterismo derecho en el inicio, luego de 3 meses de tratamiento con epoprostenol y finalmente al año. La sobrevida global a 1, 2, 3 y 5 años fue del 85%, 70%, 63% y 55% respectivamente¹⁰.

En un análisis univariado, las variables asociadas a un mal pronóstico fueron: historia de insuficiencia cardíaca derecha, clase funcional IV de la NYHA, una distancia total recorrida \leq 250 m (valor promedio), presión media en aurícula derecha (PAD) \geq 12 mm Hg y una

presión media en arteria pulmonar (PAPm) $<$ 65 mm Hg. En un análisis multivariado, las variables basales y aquellas medidas luego de 3 meses de tratamiento con epoprostenol asociadas a mal pronóstico fueron: historia de fallo cardíaco derecho, persistencia de la clase funcional III o IV a los 3 meses y ausencia de un descenso mayor de 30% con respecto al valor basal en la resistencia vascular pulmonar¹⁰.

Los efectos del epoprostenol en la HTP asociada a enfermedades del colágeno, infección por HIV, enfermedad cardíaca congénita e hipertensión portopulmonar han sido comunicados en series de casos con ausencia de datos respecto a la sobrevida y eficacia a largo plazo^{8,11}.

Los efectos colaterales del epoprostenol comunmente observados son: eritematosis (facial, cervical y torácica), cefalea, dolor mandibular, dolor en los miembros inferiores, náuseas y diarrea. Estos efectos son generalmente leves y dependientes de la dosis. Las complicaciones más graves están relacionadas con la complejidad del sistema de administración. Se requiere una vía central en permanencia y esto conlleva un riesgo potencial de complicaciones serias tales como infección o trombosis relacionada al catéter, siendo la incidencia de sepsis asociada a catéter de 0.1 a 0.4 % por paciente-año^{7,12}.

La falla de la bomba de infusión o una alteración de la vía central pueden conducir a la interrupción de la infusión endovenosa, con rápido deterioro clínico o la muerte por efecto rebote.

Iloprost inhalado

Luego del epoprostenol, es el análogo prostanoides sobre el que más experiencia documentada existe, dado que las publicaciones que hacen referencia al tratamiento de la HTP se originan en 1996¹³. Las observaciones preliminares de los efectos favorables del iloprost inhalado en pacientes con hipertensión pulmonar fueron comunicadas ese año y desde entonces han sido definidos los distintos aspectos del tratamiento¹⁴.

Entre éstos, el más crítico es el sistema de nebulización usado para inhalar el iloprost que debe ser capaz de administrar partículas de un tamaño apropiado (diámetro óptimo de masa media 3.0-5.0 μ m) con el objetivo de asegurar la deposición alveolar.

Recientemente ha concluido un estudio europeo, multicéntrico, randomizado, placebo-control, en 203 pacientes clase funcional III y IV de la clasificación de la NYHA en pacientes con HPP, hipertensión pulmonar asociada a enfermedad vascular del colágeno e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no quirúrgica (*AIR study*)⁴.

Se obtuvo mejoría en el 17% de los pacientes tratados con iloprost, comparado con el 4% de los tratados con placebo cuando se consideraron objetivos combinados, como

tales un aumento del 10% en la distancia del test de caminata de los 6 minutos y la mejoría en la clase funcional.

La diferencia en la distancia recorrida en el test de caminata de los 6 minutos entre el grupo placebo y el grupo tratado fue de 36 m (57 m en pacientes con HPP). La eficacia a largo plazo con el iloprost inhalado es aún objeto de observación.

La relativa corta duración de la acción es el aspecto más importante a considerar en esta forma de tratamiento, dado que se necesitan entre 6 y 12 inhalaciones por día para mantener el efecto clínico deseado. Existen estudios en curso que ensayan iloprost en asociación con inhibidores de fosfodiesterasa, lo que mejoraría la eficacia terapéutica¹⁵.

Treprostinil subcutáneo (UT-15)

La gravedad de las infecciones relacionadas con la permanencia de un catéter venoso central en los pacientes tratados con epoprostenol endovenoso continuo condujo al desarrollo del treprostinil, un análogo estable de la prostaciclina para su aplicación subcutánea.

Esta droga es administrada como una infusión continua subcutánea mediante un sistema de mini bomba el que ha sido extensamente usado en la administración de insulina para el tratamiento de la diabetes mellitus. El treprostinil tiene una vida media de 45 minutos administrado en forma endovenosa y 3-4 horas administrado en forma subcutánea. Sus efectos hemodinámicos agudos son similares a aquellos observados con la administración endovenosa de prostaciclina. Recientemente ha finalizado un estudio multicéntrico, randomizado, placebo-control, comparando treprostinil con placebo en 470 pacientes con HTP. El diagnóstico más frecuente fue HPP, seguido por HTP asociada a enfermedad cardíaca congénita y enfermedad vascular por colagenopatía.

Catorce pacientes fallecieron durante el período de estudio de 3 meses (7 en cada grupo). La distancia total recorrida durante el test de caminata de los 6 minutos mejoró con treprostinil (+17m); este incremento fue modesto pero estadísticamente significativo. Se observó una clara relación dosis respuesta: aquellos pacientes que toleraron dosis superiores a 18.3 ng/kg/min tuvieron el máximo aumento en la tolerancia al ejercicio (incremento medio de 36 m). El efecto colateral más común fue el dolor local en el sitio de la infusión, el que ocurrió en el 85% de los pacientes, lo que condujo a una disminución en un 25% de la dosis e interrupción de la misma en un 8%⁵.

Beraprost oral

El beraprost sódico es un análogo activo por vía oral que ha demostrado mejorar la hemodinamia en HTP en

estudios no controlados. La droga es rápidamente absorbida: el pico de concentración plasmática se observa dentro de los 30 minutos, con una vida media de 30-40 minutos. Un estudio con beraprost realizado en 24 pacientes con HPP demostró aumento de la sobrevida comparado con un grupo control histórico de 34 pacientes que recibieron tratamiento convencional¹⁶.

Basado en estos resultados, el beraprost ha sido aprobado en Japón y Corea para el tratamiento de HPP. Recientemente ha finalizado un estudio europeo multi-céntrico, placebo-control (*ALPHABET*) realizado en 130 pacientes con HTP clase funcional II (50%) y III (50%). Este estudio incluyó pacientes portadores de HPP e hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del colágeno, cortocircuitos derecha-izquierda, hipertensión portal e infección con HIV. A una dosis media de 80 µg administrada 4 veces al día, el beraprost mejoró la distancia recorrida en un test de caminata de los 6 minutos comparado con placebo (+25 m): los pacientes con HPP manifestaron la respuesta más notoria (+46 m). El índice de la escala de Borg también mejoró. Las variables hemodinámicas no se modificaron significativamente. Fueron frecuentes los efectos colaterales menores atribuibles a vasodilatación, especialmente durante el período de titulación inicial⁶.

En conclusión, los resultados de estudios recientes, randomizados, placebo-control y con considerable número de pacientes, sugieren que los análogos estables de la prostaciclina administrados por inhalación, por vía subcutánea o vía oral son efectivos y seguros en el tratamiento de la HTP y ofrecen nuevas alternativas para el tratamiento de esta devastadora enfermedad. Sin embargo, aún no han sido realizados los estudios comparativos entre estas nuevas formas de tratamiento y el epoprostenol endovenoso. Aún más, faltan datos concluyentes con respecto a los resultados a largo plazo con estas nuevas drogas. En este marco, la selección y el momento oportuno de la aplicación de la terapia más acorde en estos pacientes se ha convertido en un nuevo desafío.

Por fin, cabe mencionar que la disponibilidad actual de los prostanoideos referidos, en el exterior y en Argentina al mes de octubre 2002 es la siguiente:

Epoprostenol: se comercializa (aprobado) en EE.UU. y en Europa; no se dispone en nuestro medio.

Iloprost: próxima aprobación europea para su uso en hipertensión arterial pulmonar; se comercializa en EE.UU., Europa y Argentina por su previa indicación en vasculopatías periféricas.

Treprostinil: aprobado por la FDA en mayo de este año; en Europa se aprobará en el último trimestre de este año. Aún no se dispone en nuestro medio.

Beraprost: próxima aprobación en Europa.

Bibliografía

1. Rich S. Executive Summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. <http://www.who.int/ned/cyd/pph.html> 1998.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-7.
3. 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: 70-5.
4. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled iloprost is an effective treatment for severe pulmonary hypertension. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
5. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
6. Galié N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of Beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long EA, 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.
8. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
9. Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 343-9.
10. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Intravenous infusion of epoprostenol in severe primary pulmonary hypertension (PPH): long-term survival and prognostic factors. *Am J Respir Care Med* 2002; 165: A571.
11. Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension. The prostacyclins. *Clin Chest Med* 2001; 22: 529-37.
12. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
13. Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R, Ghofrani HA, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4.
14. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerting S, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70.
15. Ghofrani HA, Wiederman R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-22.
16. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, et al. Effect of orally active prostacycline analogue on survival of outpatient with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-92.

Saber hacer la tentativa. Compita la atención del juicioso, con la detención del recatado. Gran juicio se requiere para medir el ajeno. Más importa conocer los genios, y las propiedades de las personas, que de las yerbas y piedras. Acción es esta de las más sutiles de la vida; por el sonido se conocen los metales y por el hablar las personas; las palabras muestran la entereza; pero mucho más las obras. Aquí es menester el extravagante reparo, la observación profunda, la sutil nota y la juiciosa crisis.

Baltasar Gracián (1601-1659)

Oráculo manual y arte de prudencia (1647). Reimpresión facsimilar de la edición Príncipe de Huesca por Jorge M. Furt. Buenos Aires: Coni, 1958, aforismo 291