

## Transición de prostaciclina intravenosa a subcutánea en la hipertensión pulmonar

Pilar Escribano Subías, Luis Cea-Calvo, Rocío Tello de Menesses, Miguel A. Gómez Sánchez, Juan F. Delgado Jiménez y Carlos Sáenz de la Calzada

Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con epoprostenol (prostaciclina intravenosa) mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, la necesidad de implantar un catéter intravenoso central implica frecuentes complicaciones que en algunos casos (infecciones, desplazamientos) son graves y requieren su reemplazo. Treprostinil es un análogo de la prostaciclina que puede administrarse en infusión continua por vía subcutánea. Describimos la transición de tratamiento con epoprostenol intravenoso a treprostinil subcutáneo en 4 pacientes con hipertensión pulmonar severa que presentaron complicaciones graves asociadas al sistema de infusión de epoprostenol.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar. Prostaciclina. Treprostinil.

### Transition From Intravenous to Subcutaneous Prostacyclin in Pulmonary Hypertension

Treatment of arterial pulmonary hypertension with epoprostenol (intravenous prostacyclin) improves survival and quality of life, but the need for an implanted central venous catheter is associated with frequent complications, that often (as in the case of infection or dislodgment) are serious and require catheter replacement. Treprostinil is a prostacyclin analogue suitable for continuous subcutaneous administration. We report the successful transition from intravenous epoprostenol to subcutaneous treprostinil in four patients with severe pulmonary hypertension who suffered from serious complications associated with the epoprostenol infusion system.

**Key words:** Pulmonary hypertension. Prostacyclin. Treprostinil.

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La prostaciclina intravenosa (epoprostenol) ha demostrado eficacia para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTP) en términos de mejoría clínica, hemodinámica y de la supervivencia<sup>1-4</sup>. Sin embargo, debido a su vida media corta (2-5 min) es necesario administrarla en infusión continua mediante la inserción de un catéter intravenoso central unido a una bomba de perfusión. Con frecuencia se observan complicaciones graves, relacionadas con el sistema de infusión, que requieren su recambio y aumentan la morbimortalidad del paciente<sup>5</sup>.

Treprostinil es un análogo estable de la prostaciclina con una vida media mayor (3-4 h) y la posibilidad de ser administrado en infusión continua subcutánea. En un estudio reciente, treprostinil ha demostrado eficacia clínica a corto plazo (12 semanas) para el tratamiento de la HTP severa, sin complicaciones graves relacionadas con el sistema de infusión<sup>6</sup>. Por ello, planteamos la transición a tratamiento subcutáneo en pacientes en tratamiento intravenoso, clínicamente estables, que presenten complicaciones asociadas al sistema de infusión, como alternativa al recambio. Describimos los casos de 4 pacientes en tratamiento con epoprostenol que presentaron complicaciones infecciosas y a los que se cambió el tratamiento por treprostinil subcutáneo.

## PACIENTES Y MÉTODO

Entre noviembre de 2001 y abril de 2002, 4 mujeres con HTP severa (una HTP primaria, dos asociadas a lupus eritematoso y otra a esclerodermia) sufrieron complicaciones infecciosas graves (tres asociadas al

Correspondencia: Dra. P. Escribano Subías. Servicio de Cardiología. Unidad de Hipertensión Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario 12 de Octubre. Ctra. de Andalucía, Km 5,4. 28041 Madrid. España. Correo electrónico: [med022585@saludalia.com](mailto:med022585@saludalia.com)

Recibido el 28 de enero de 2003.

Aceptado para su publicación el 27 de marzo de 2003.

catéter central, que exigieron su retirada, y otra a abscesos múltiples de partes blandas que desaconsejaron su inserción). Llevaban un tiempo variable de tratamiento con epoprostenol (de 2 a 128 meses). Las pacientes fueron informadas verbalmente y por escrito, y dieron su consentimiento por escrito. La medicación se solicitó para uso compasivo, y la proposición fue aprobada por las autoridades sanitarias competentes.

La infusión de treprostinil se realizó mediante una bomba de liberación continua (MiniMed 407), con un sistema implantado con una aguja en el tejido subcutáneo abdominal. Las pacientes aprendieron el manejo del sistema durante la hospitalización. El ritmo de infusión inicial de treprostinil fue 2,5-3,75 ng/kg/min, y durante las primeras 12 h se mantuvo la misma dosis de epoprostenol por vía periférica. Posteriormente se fue disminuyendo la dosis de infusión de epoprostenol y se aumentó la de treprostinil cada 12 h, hasta conseguir la retirada de epoprostenol. La transición se llevó a cabo en la planta de hospitalización convencional, vigilando las constantes vitales y la aparición de síntomas o signos de exceso (rubefacción, cefalea, diarrea o hipotensión arterial) o deficiencia (incremento de los síntomas de hipertensión pulmonar, o aparición de insuficiencia cardíaca derecha) de prostaciclina.

La clase funcional y la capacidad de esfuerzo se valoraron previamente mediante el cuestionario NYHA y el test de 6 min caminando, respectivamente, y de forma trimestral tras realizarse el cambio.

## RESULTADOS

Las características basales de cada paciente se describen en la tabla 1. En tres pacientes (casos 1, 2 y 3), la dosis de epoprostenol no se había modificado en los últimos 3 meses. Dos sufrieron infección del catéter Hickman por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente, y presentaban fiebre, enrojecimiento del tejido cutáneo circundante y drenaje purulento por el orificio del catéter, lo que obligó a su

retirada. La tercera era portadora de un sistema Port-cath, que se retiró en el contexto de una sepsis neumocócica. Epoprostenol pasó a administrarse por vía periférica en las mismas dosis.

La cuarta paciente fue diagnosticada de hipertensión pulmonar tras ingresar con una insuficiencia cardíaca derecha grave, y precisó tratamiento con epoprostenol, dobutamina y diuréticos. Tras su estabilización, presentó abscesos subcutáneos múltiples por *Staphylococcus aureus*, lo que desaconsejaba la inserción de un catéter central.

Las modificaciones del ritmo de infusión de epoprostenol y treprostinil durante el cambio de tratamiento se describen en la tabla 2. La retirada de epoprostenol se realizó entre el cuarto y el sexto día. La dosis de epoprostenol basal de las pacientes se encontraba entre 10 y 13 ng/kg/min, y la dosis de treprostinil al final del cambio quedó entre 12,5 y 15 ng/kg/min, un 15-20% mayor. La transición fue bien tolerada y no aparecieron síntomas o signos de sobredosificación o deficiencia de prostaciclina ni modificaciones significativas en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca.

La situación funcional y la capacidad de esfuerzo de cada paciente, medidas por el cuestionario NYHA y el test de 6 min caminando, respectivamente, previamente y tras el cambio de tratamiento, se describen en la tabla 1. En el seguimiento a medio plazo (3-8 meses), ninguna paciente ha sufrido deterioro, y los parámetros clínicos han permanecido similares. En dos pacientes (casos 1 y 2), los valores fueron similares. La paciente 3 redujo los metros caminados y empeoró de su clase funcional según el cuestionario NYHA, que se debió más al intenso dolor en la zona de punción subcutánea, ya que no se detectaron otros datos de deterioro funcional. La paciente 4 no realizó test de 6 min basal por encontrarse en clase IV de la NYHA, pero tras la estabilización clínica se llevó a cabo el cambio de tratamiento, y al sexto mes de seguimiento había mejorado su clase funcional y su capacidad de esfuerzo.

TABLA 1. Características basales de los pacientes

Pacientes	Edad (años)	Sexo	Tipo HTP	Tiempo diagnóstico	Tiempo tratamiento	NYHA		6 min		PSPe	Complicación asociada
						Pre	Post	Pre	Post		
1	46	M	Esclerodermia	143	128	II	II	492	500	72	Sepsis neumocócica
2	28	M	Lupus eritematoso	18	12	III	II	408	425	59	Infección local por estafilococo
3	29	M	Primaria	61	37	I	II	570	480	89	Infección local por <i>Pseudomonas</i>
4	38	M	Lupus eritematoso	4	2	IV	II	-	434	45	Abscesos múltiples de partes blandas

Tiempo diagnóstico: tiempo desde el diagnóstico hasta el momento de la transición (meses). Tiempo tratamiento: tiempo de tratamiento con epoprostenol hasta el momento de la transición (meses).

HTP: hipertensión pulmonar; NYHA: New York Heart Association; 6 min: distancia caminada en el test de seis minutos (m); pre: corresponde a la revisión previa al cambio de tratamiento; post: corresponde al valor con posterioridad al cambio de tratamiento (tercer mes, excepto en la paciente 4, que corresponde al sexto mes); PSPe: presión sistólica pulmonar estimada por ecocardiografía en la revisión previa a la transición (mmHg); M: mujer.

TABLA 2. Dosis de prostaciclina durante el cambio de modalidad de tratamiento

Caso	Basal (día 0)		Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep
1	13	2,5	9	5	4	10	0	16				
2	10	3,75	8,5	6,25	4	10	0	12,5				
3	12	2,5	10	5	7	7,5	5	10	2	12,5	0	15
4	11	3,75	8	6,25	5	8,75	3	11,25	0	15		

Ep: dosis de epoprostenol intravenoso (ng/kg/min); Tep: dosis de treprostínil subcutáneo (ng/kg/min).

El dolor en la zona de punción fue el efecto adverso más importante. Una de las pacientes requirió un aumento de dosis más lento, y tres precisaron tratamiento analgésico específico, una con medidas locales (frío y antiinflamatorios tópicos), y dos con fármacos orales (gabapentina).

## DISCUSIÓN

La evolución de nuestras pacientes demuestra que la transición de prostaciclina intravenosa a subcutánea es posible y que, en pacientes cuya enfermedad se encuentra estable, puede hacerse con seguridad y buena evolución a medio plazo.

Aunque la HTP arterial continúa siendo una enfermedad incurable, el tratamiento con prostaciclina intravenosa ha supuesto un cambio significativo en la enfermedad, en términos de mejoría clínica y supervivencia<sup>1-4</sup>. Sin embargo, la necesidad de administración mediante perfusión intravenosa continua hace que estos pacientes sufran complicaciones potencialmente graves, que requieren recambiar el catéter y, en ocasiones, tienen un desenlace fatal. Así, la incidencia de infección del catéter se estima en 0,22-0,68 por paciente-año y la de sepsis, en 0-0,39 por paciente-año<sup>5</sup>. Otras complicaciones frecuentes son el desplazamiento del catéter, la trombosis y la embolia paradójica en pacientes con *shunts* intracardíacos. Además, debido a la vida media corta de epoprostenol (3-5 min), las interrupciones del tratamiento pueden dar lugar a una exacerbación brusca de la HTP que puede cursar con síncope e incluso precipitar el fallecimiento del paciente.

En los últimos años se han desarrollado nuevas formas de tratamiento para la HTP. La prostaciclina subcutánea (treprostínil)<sup>6</sup> e inhalada (iloprost)<sup>7</sup> han mostrado eficacia en el tratamiento de la HTP arterial (en especial, en sus variantes primaria y asociada a colagenosis), en términos de mejoría clínica y de clase funcional, en seguimientos a corto plazo (12 semanas).

Las ventajas de treprostínil sobre epoprostenol son su sistema de liberación subcutánea, exento de complicaciones graves y más cómodo de administrar, y su vida media mayor (3-4 h), por lo que no se han descrito fallecimientos imputables directamente a complicaciones derivadas del sistema de infusión. Sin embargo,

se desconoce cuál puede ser el impacto en la historia natural de la enfermedad, aunque datos indirectos sugieren que puede incrementar la supervivencia<sup>8</sup>. Como Vachiéry et al<sup>9</sup> han descrito recientemente, los pacientes en tratamiento con epoprostenol pueden ser cambiados a tratamiento con treprostínil subcutáneo con seguridad a juicio del clínico. En este estudio, 8 pacientes con HTP arterial, con distintas dosis de epoprostenol (3,5-75 ng/kg/min), fueron cambiados a treprostínil subcutáneo (3-65 ng/kg/min) en un tiempo variable (1-4 días).

En nuestras pacientes, la transición se finalizó entre el cuarto y el sexto día, con modificaciones en el ritmo de infusión cada 12 h. La dosis final de treprostínil fue algo mayor (entre un 15 y un 20%) que la previa con epoprostenol. En el seguimiento a medio plazo (3 a 8 meses) no se ha observado deterioro clínico, y las cuatro pacientes permanecen estables. Los efectos adversos descritos con más frecuencia con treprostínil son el dolor y la reacción inflamatoria local (más del 80%)<sup>6</sup>. El dolor suele controlarse bien con medidas tópicas (frío y antiinflamatorios locales) u orales (paracetamol, antiinflamatorios, gabapentina o incluso ciclos cortos de esteroides). Tres pacientes de nuestra serie precisaron analgesia (dos de ellas con gabapentina oral). En una de ellas, la transición se realizó de forma más lenta debido al dolor local, aunque pudo completarse con éxito.

En resumen, el uso de treprostínil subcutáneo puede considerarse en pacientes con HTP que se encuentren en tratamiento con epoprostenol intravenoso y experimenten complicaciones asociadas a su sistema de infusión. La transición de un tratamiento a otro es segura, siempre que la enfermedad de base del paciente se encuentre estable.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoan MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.

2. McLaughlin V, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
3. Badesch BD, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.
4. Rosenzweig EB, Kernstein D, Barst JR. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital defects. *Circulation* 1999;99:1858-65.
5. Rich S, editor. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France. September 6-10, 1998. Co-sponsored by the World Health Organization. Disponible en: [www.who.int/ncd/cvd/pph.htm](http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm)
6. Simonneau G, Barst R, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge R, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
7. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
8. Escribano P, Lázaro M, Tello R, Delgado JF, Cea-Calvo L, Velázquez T, et al. Dos años de experiencia con treprostinil (análogo estable de la prostaciclina) en infusión subcutánea continua en el tratamiento de la hipertensión pulmonar severa [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 2):22.
9. Vachiéry JL, Hill N, Zwicke D, Barst R, Blackburn S, Naeije R. Transitioning from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002;121:1561-5.