

Tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a la infección por VIH con treprostinil

Luis Cea-Calvo, Pilar Escribano Subías, Rocío Tello de Menesses, María Lázaro Salvador, Miguel A. Gómez Sánchez, Juan F. Delgado Jiménez, Carlos Pindado Rodríguez, María J. Ruiz Cano 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.

Introducción y objetivo. El tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana no está bien definido. El treprostinil es un análogo de la prostaciclina que recientemente ha demostrado eficacia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, secundaria a cardiopatías congénitas y asociada a colagenosis, en un estudio doble ciego de 12 semanas de duración. Describimos el seguimiento al año de los 3 pacientes con hipertensión pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana tratados con treprostinil en nuestro centro.

Pacientes y método. Tras descartar hipertensión pulmonar secundaria a otra causa mediante el estudio rutinario, los 3 pacientes comenzaron tratamiento con prostaciclina subcutánea (treprostinil) a dosis progresivamente crecientes. Se realizó una evaluación trimestral de la clase funcional y de la capacidad de esfuerzo, así como una ecocardiografía semestral.

Resultados. Los 3 pacientes mejoraron clínicamente según la clase funcional NYHA y la distancia caminada en el test de 6 min (aumento de al menos 75 metros), y permanecen vivos tras un año de seguimiento. En dos pacientes disminuyó la presión pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía. No se observaron complicaciones graves asociadas.

Conclusiones. La prostaciclina subcutánea (treprostinil) parece ser una opción de tratamiento segura y eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Treprostinil. Prostaglandinas. Virus de la inmunodeficiencia humana.

Treatment of HIV-Associated Pulmonary Hypertension with Treprostinil

Background and objective. The treatment of pulmonary hypertension associated with infection by human immunodeficiency virus has not been well defined. Treprostinil is a prostacyclin analogue that has recently been shown to be useful for the treatment of pulmonary hypertension, whether primary, secondary to congenital heart disease, or associated with collagen disease, in a 12-week, double-blind study. We report the results of a one-year follow-up of three patients with pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection who are being treated with treprostinil at our center.

Patients and method. After secondary causes of pulmonary hypertension were excluded by a routine work-up, patients started treatment with subcutaneous prostacyclin (treprostinil) with progressive up-titration of the dose. Functional status and effort capacity were assessed every three months and an echocardiographic study was performed every six months.

Results. All patients showed improvement in clinical status, as shown by the NYHA functional class and the results of the six-minute walking test (increase of at least 75 meters). All the patients remain alive after one year of follow-up. Echocardiographic systolic pulmonary pressure decreased in two patients. No serious adverse events were observed.

Conclusions. Subcutaneous prostacyclin (treprostinil) seems to be an effective and safe therapeutic option for the treatment of pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection.

Key words: Hypertension pulmonary. Treprostinil. Prostaglandins. Human immunodeficiency virus.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

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

Recibido el 13 de agosto de 2002.

Aceptado para su publicación el 12 de diciembre de 2002.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de hipertensión pulmonar (HTP) sintomática entre la población con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se estima en un 0,5%, mucho mayor que en la población general^{1,2}, y no parece estar relacionada con el estadio de la enfer-

ABREVIATURAS

HTP: hipertensión pulmonar.
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
 PAPs: presión arterial pulmonar sistólica.
 NYHA: New York Heart Association.
 RVP: resistencia vascular pulmonar.

medad ni con el grado de inmunodepresión³. El pronóstico de la HTP aguda sin tratamiento es ominoso, y en la población con infección por VIH la supervivencia media desde el diagnóstico está en torno a 6-8 meses³.

La prostaciclina intravenosa en infusión continua es un tratamiento eficaz para la HTP primaria^{4,5} o asociada a colagenosis^{6,7}. Mejora los síntomas y la supervivencia, pero requiere administración intravenosa continua a través de un catéter central, y son muy frecuentes las complicaciones, como el desplazamiento del catéter, la infección local del catéter (estimada en 0,22-0,68 episodios por paciente y año) e incluso la septicemia (0-0,39 episodios por paciente y año), muchas veces con resultado fatal⁸. En pacientes con infección por VIH hay poca experiencia con este tratamiento, pero también parece beneficioso⁹.

El treprostinil es un análogo estable de la prostaciclina que puede administrarse por vía subcutánea a través de una bomba de infusión continua. En un estudio multicéntrico reciente ha demostrado eficacia clínica a corto plazo (12 semanas) en el tratamiento de la HTP precapilar, así como un buen perfil de seguridad¹⁰. Sin embargo, en este estudio se excluyó a pacientes con infección por el VIH, por lo que no existen datos descritos sobre su utilidad en este subgrupo. Describimos la evolución al año de 3 pacientes con HTP asociada a infección por VIH tratados con prostaciclina subcutánea.

PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 2000 y enero de 2001, 3 pacientes con HTP aguda asociada a infección por el VIH fueron remitidos a nuestro centro para su evaluación. El paciente 1 es un varón de 39 años, ex consumidor de drogas por vía parenteral, diagnosticado de infección por el VIH 3 años atrás, grupo A1 de la clasificación CDC, sin enfermedades oportunistas asociadas y en tratamiento con zidovudina, lamivudina e indinavir. En el momento del diagnóstico de HTP presentaba una carga viral indetectable y un estudio inmunológico con un recuento de linfocitos CD4 de 1.234/ μ l. El paciente 2 es una mujer de 40 años, ex consumidora de drogas por vía intravenosa, diagnosticada de infección por el VIH a raíz de un embarazo (grupo A1), con carga viral indetectable y 856 linfocitos CD4/ μ l. En el momento del diagnóstico no se encontraba en tratamiento anti-



Fig. 1. Dispositivo para la infusión continua de prostaciclina subcutánea (treprostinil) con el punto de inserción en la pared abdominal (Bomba MiniMed 507).

retroviral, y no tenía antecedentes de enfermedades relacionadas con la infección por VIH. El paciente 3 es un varón de 43 años, homosexual, diagnosticado de infección por VIH 6 años atrás, grupo B3 (antecedentes de muguet oral y leucoplasia vellosa oral), en tratamiento con estavudina, lamivudina y nelfinavir. En el momento de la evaluación, la carga viral estaba indetectable y los linfocitos CD4 eran de 321/ μ l. El HLA DR52 (típico de la HTP asociada a la infección por VIH) se encontró en los pacientes 1 y 3.

A todos los pacientes se les realizó el protocolo de evaluación completa para el estudio de hipertensión pulmonar, incluyendo ecografía abdominal con Doppler portal, hormonas tiroideas, pruebas de función respiratoria completas, gammagrafía pulmonar y estudio de autoinmunidad para descartar HTP secundaria y otras enfermedades asociadas a HTP. El diagnóstico de HTP y su gravedad hemodinámica se evaluaron mediante ecocardiografía, cateterismo derecho y test vasodilatador agudo con prostaciclina intravenosa (epoprostenol), según el protocolo descrito en las guías de la Sociedad Española de Cardiología¹¹. El paciente fue considerado como respondedor si se producía una reducción de la presión pulmonar media mayor de 10 mmHg, o mayor del 20% con mantenimiento de la presión arterial y del gasto cardíaco¹². Con anterioridad al comienzo del tratamiento, se valoró la clase funcional mediante el cuestionario de la NYHA, y la capacidad funcional mediante test de 6 min caminando.

Se comenzó tratamiento con treprostinil en infusión mediante un dispositivo de liberación subcutánea continua (Bomba Minimed 507; fig. 1), dentro de un ensayo clínico abierto internacional en pacientes con HTP aguda en clase funcional II-IV de la NYHA, en el que fueron incluidos 27 pacientes de nuestro centro. La dosis de inicio fue de 2 ng/kg/min en todos ellos, y se

TABLA 1. Datos basales de los 3 pacientes

	AD	PAPs	PAPd	PAPm	PAPm (vd)	PCP	Sat	GC	IC	PAPs est
Paciente 1	2	75	30	48	48	4	62	3,5	2	77
Paciente 2	8	107	44	70	77	7	56,6	4,4	2,5	103
Paciente 3	14	99	40	67	66	10	56,5	4,2	2,4	110

AD: presión media en aurícula derecha (mmHg); PAPs: presión arterial pulmonar sistólica (mmHg); PAPd: presión arterial pulmonar diastólica (mmHg); PAPm: presión arterial pulmonar media (mmHg); PAPm (vd): presión arterial pulmonar media tras test vasodilatador con prostaciclina (mmHg); PCP: presión capilar pulmonar (mmHg); Sat: saturación en arteria pulmonar (%); GC: gasto cardíaco (l/min); IC: índice cardíaco (l/min/m² de superficie corporal); PAPs est: presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecografía (mmHg).

TABLA 2. Evolución clínica y hemodinámica de los pacientes

	Clase funcional NYHA	Test 6 min (m)	PAPs est (mmHg)	Gasto cardíaco (l/min)	Dosis treprostinil (ng/kg/min)
Paciente 1					
Basal	III	335	77	4,2	0
3 meses	II	390			9
6 meses	II	436	71	4,8	13
12 meses	II	430	64	5,7	24
Paciente 2					
Basal	II	500	103	2,5	0
3 meses	II	525			11
6 meses	I	532	95	4,0	20
12 meses	I	576	65	3,6	24
Paciente 3					
Basal	III	313	110	4,7	0
3 meses	III	376			10
6 meses	II-III	375	114	4,7	13
12 meses	II-III	388	103	5,2	26

Test 6 min: test de seis minutos caminando; PAPs est: presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecografía. Gasto cardíaco estimado por ecografía.

aumentó progresivamente dependiendo de la respuesta y de la tolerancia. Se realizó seguimiento clínico y evaluación de la situación funcional según el cuestionario de la NYHA y el test de 6 min caminando cada 3 meses. El seguimiento de los parámetros hemodinámicos (presión pulmonar sistólica [PAPs]) y gasto cardíaco estimado) se realizó semestralmente mediante una ecocardiografía, dado que existió concordancia entre estos valores y los medidos basalmente mediante cateterismo derecho.

RESULTADOS

Se descartó, mediante el estudio rutinario, que la HTP fuese secundaria a otra causa. Los tres pacientes padecían HTP hemodinámicamente grave (tabla 1) y, según el criterio de Evian (reducción de la presión pulmonar media mayor de 10 mmHg o mayor del 20%)¹², ninguno de ellos presentó una respuesta positiva al test vasodilatador agudo con prostaciclina intravenosa, lo que les infería un peor pronóstico y excluía la posibilidad de tratamiento con antagonistas del calcio. Según estos datos, se instauró tratamiento con prostaciclina subcutánea. Describimos brevemente la evolución clínica y hemodinámica de los pacientes (tabla 2).

La prostaciclina subcutánea fue eficaz en los 3 pacientes, ya que presentaron una mejoría clínica subjetiva según el cuestionario NYHA, y funcional mediante el test de 6 min caminando. Al año, todos los pacientes se encuentran vivos y con evidente mejoría clínica. La clase funcional de la NYHA ha mejorado en los 3 pacientes, y la distancia caminada en el test de 6 min ha aumentado al año en al menos 75 metros (105, 76 y 75 metros, respectivamente). Los tres pacientes ya demostraron una mejoría en la evaluación a las 12 semanas (aumento de la distancia caminada de 55, 25 y 63 metros, respectivamente). Esta mejoría no sólo se ha mantenido, sino que ha sido progresiva a lo largo del primer año de tratamiento.

La PAPs estimada por ecografía disminuyó en dos pacientes (13 y 38 mmHg), y no se modificó en el tercero. El gasto cardíaco estimado aumentó en los primeros 2 pacientes paralelamente al descenso de la presión pulmonar sistólica, y apenas se modificó en el tercero. Ninguno de los pacientes sufrió efectos adversos graves. Dos precisaron analgesia tópica por dolor sobre la zona de punción, y uno de ellos precisó gabapentina a dosis de 600 mg al día para el control del dolor. En ningún caso el dolor impidió un ascenso progresivo de la dosis de prostaciclina.

DISCUSIÓN

La utilización de prostaciclina intravenosa en el tratamiento de los pacientes con HTP severa asociada a VIH ha sido poco evaluada. Aguilar y Farber comunicaron su experiencia en el tratamiento de 6 pacientes con epoprostenol intravenoso en infusión continua, tres de ellos con un seguimiento de dos años. En todos los pacientes se objetivó una mejoría clínica según la clase NYHA, y en pacientes recateterizados, disminución de las PAPm y las RVP y aumento del gasto cardíaco⁹. La eficacia clínica y hemodinámica fue similar a la descrita en los estudios realizados previamente en HTP primaria^{4,5}, probablemente debido a la similitud entre las lesiones histológicas de ambas entidades. No obstante, existen reticencias para el uso de prostaciclina intravenosa en pacientes con infección por VIH, especialmente entre los que presentan mayor grado de inmunodepresión, debido al alto riesgo de complicaciones asociadas, en especial de infecciones, y es necesario contar con formas de administración distintas que no requieran un catéter central.

La eficacia de la prostaciclina subcutánea (treprostinil) en el tratamiento de la HTP precapilar a corto plazo ha sido demostrada recientemente por Simonneau et al en un ensayo clínico multicéntrico y doble ciego¹⁰, en el que se ha demostrado mejoría en la clase funcional NYHA en el test de 6 min caminados, y en el perfil hemodinámico a las 12 semanas de tratamiento. En este estudio se incluyó a pacientes con HTP primaria asociada a enfermedades del colágeno y a *shunt* congénitos, pero fueron excluidos pacientes con infección por VIH, por lo que en éstos no hay datos sobre su eficacia. Sin embargo, la prostaciclina subcutánea puede ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la HTP asociada a la infección por VIH, ya que su dispositivo de liberación local en tejido subcutáneo carece de los riesgos asociados a la perfusión de epoprostenol mediante catéter central. Además, la prostaciclina no interfiere con el metabolismo de los antirretrovirales, por lo que también puede ser utilizada con seguridad en este aspecto.

En nuestros pacientes, el tratamiento con prostaciclina subcutánea ha sido eficaz en términos de mejoría en la clase funcional y en los metros caminados mediante el test de 6 min. Aunque se trata de un estudio abierto (el mal pronóstico de la HTP arterial impide por razones éticas realizar estudios a largo plazo frente a grupo control), es muy poco probable que la mejoría sea debida al efecto placebo, ya que la evolución de los pacientes es consistente con la demostrada en otros ensayos clínicos con prostaciclina^{4,6,10}.

También se objetivó una disminución de la presión sistólica pulmonar y un aumento del gasto cardíaco, estimados por ecografía en dos de los pacientes. Aunque en un paciente apenas se modificaron los pa-

rámetros hemodinámicos, también mejoró su rendimiento en la distancia caminada en 6 min. Este efecto también está descrito en los pacientes tratados con prostaciclina, debido a los distintos mecanismos de acción (vasodilatador, antiproliferativo, antiagregante), no todos cuantificables desde el punto de vista hemodinámico⁸.

A las 12 semanas de tratamiento, la distancia caminada ya había aumentado en todos los pacientes. El incremento fue mayor que el que se objetivó en el estudio de Simonneau et al (diferencia global entre el grupo de tratamiento y el grupo control de 16 metros). Este hecho probablemente es debido a las dosis de treprostinil alcanzadas por nuestros pacientes a las 12 semanas (9, 11 y 10 ng/kg/min, respectivamente). En dicho ensayo, los pacientes que más mejoría obtuvieron fueron los que mayor dosis de treprostinil alcanzaron. La mejoría de nuestros pacientes se mantuvo al año de tratamiento, e incluso la tendencia fue a aumentar progresivamente conforme se incrementó la dosis de treprostinil (24 a 26 ng/kg/min al año de tratamiento). Al igual que se ha descrito con epoprostenol, se produjo mejoría de los pacientes a pesar de ausencia de respuesta en el test vasodilatador agudo.

No se han descrito efectos adversos graves con este fármaco. El efecto adverso más descrito con el uso de treprostinil ha sido el dolor sobre la zona de punción. En el estudio referido¹⁰, un 85% de los pacientes presentaron dolor en la zona de punción. En la mayoría de los casos el dolor es moderado, puede controlarse con analgesia local y no impide el aumento de dosis. Dos de nuestros pacientes presentaron dolor y requirieron analgesia (uno de ellos, analgesia tópica convencional y el otro, gabapentina oral). Este último fármaco (a dosis entre 300 y 900 mg/día) es el más eficaz para el control del dolor asociado a la infusión subcutánea de prostaciclina, y en los pacientes con infección por VIH también puede utilizarse junto a los antirretrovirales.

Hasta el momento, y según nuestro conocimiento, la eficacia del tratamiento de la HTP asociada a la infección por VIH con treprostinil no ha sido descrita ni siquiera a corto plazo. Nuestro grupo ya había comunicado buenos resultados en el tratamiento de la HTP precapilar con treprostinil al año de seguimiento¹³. Los tres casos descritos en nuestra experiencia demuestran por primera vez la eficacia y seguridad de treprostinil para el tratamiento a medio plazo de la HTP asociada a la infección por VIH. No obstante, se desconoce cuál puede ser el efecto sobre la supervivencia a largo plazo en este grupo de pacientes, aunque en nuestro caso los tres pacientes no sólo permanecen vivos tras un año de tratamiento, sino que su situación funcional es mucho mejor que la basal.

CONCLUSIONES

Según nuestra experiencia inicial, la prostaciclina subcutánea parece ser una opción de tratamiento segura y muy probablemente eficaz en los pacientes con HTP asociada a la infección por VIH, aunque es necesaria una mayor experiencia, tanto en el número de pacientes como en el tiempo de seguimiento de los mismos para definir su papel.

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell DM, Miller RF. AIDS and the lung: new developments in pulmonary diseases affecting HIV infected individuals. *Thorax* 1995;50:294-302.
- Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991;100:1268-71.
- Metha NJ, Ijaz KA, Metha RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension analytic review of 131 cases. *Chest* 2000;118:1133-41.
- 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. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
- Shapiro SM, Oudiz RJ, Cao T, Romano MA, Beckman XJ, Georgiou D, et al. Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:343-9.
- 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.
- Robbins IM, Gaine SP, Schilz R. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000;117:14-8.
- Gibbs SR, Higenbottam TW. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. *Heart* 2001;86(Suppl 1):11-13.
- Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1846-50.
- 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.
- Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velázquez MT, Tello R, Gómez MA, Delgado J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.
- 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: <http://www.who.int/med/cvd/pph.htm>
- Escribano P, Lázaro M, Delgado J, Tello R, Albarrán A, Dalmau R, et al. Tratamiento con UT-15 (análogo estable de la prostaciclina) en infusión subcutánea continua. ¿Una nueva opción terapéutica en la hipertensión pulmonar severa? *Rev Esp Cardiol* 2001;54(Supl 2):119.