

## Transición de prostaciclina a bosentán en 5 pacientes con hipertensión pulmonar severa: el cambio es posible

Ángela Flox Camacho, Pilar Escribano Subías, Rocío Tello de Meneses, Juan Delgado Jiménez, Miguel A. Gómez Sánchez 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.

La prostaciclina mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la supervivencia en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, sus complejas vías de administración (intravenosa, inhalada, subcutánea) ocasionan frecuentes efectos adversos que disminuyen la calidad de vida y pueden ser graves. Bosentán, un antagonista oral de los receptores de la endotelina, mejora la clase funcional y la capacidad de ejercicio en estos pacientes. Describimos la transición de prostaciclina a bosentán en 5 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa e importantes complicaciones secundarias al tratamiento con prostaciclina.

**Palabras clave:** Prostaciclina. Bosentán. Hipertensión arterial pulmonar.

### Transition From Prostacyclin to Bosentan in Five Patients With Severe Pulmonary Hypertension: The Switch Is Possible

Prostacyclin improves symptoms, exercise tolerance, and survival in patients with pulmonary arterial hypertension. However, the difficulty of administration (whether intravenous, subcutaneous, or by inhalation) often causes side effects that can reduce the patient's quality of life and which may sometimes be serious. Bosentan, an orally active endothelin receptor antagonist, improves functional class and exercise tolerance in these patients. We describe the successful transition from prostacyclin to bosentan in five patients with severe pulmonary arterial hypertension who suffered serious side effects with prostacyclin treatment.

**Key words:** Prostacyclin. Bosentan. Arterial pulmonary hypertension.

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

## INTRODUCCIÓN

La prostaciclina (PC) y sus análogos (treprostinil e iloprost) son eficaces en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HTP) idiopática, asociada con enfermedades del colágeno (EC), síndrome de aceite tóxico (SAT), cardiopatías congénitas y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su administración intravenosa (epoprostenol), subcutánea (treprostinil) o inhalada (iloprost) mejora la clínica, la capacidad funcional y la hemodinámica de estos pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, sus complejas formas de administración causan graves reacciones adversas que disminuyen notablemente la calidad de vida y obligan a veces a buscar terapias alternativas<sup>2</sup>.

Bosentán es un antagonista oral de los receptores (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>) de la endotelina. Disminuye las resistencias pulmonares e incrementa la capacidad de ejercicio y la clase funcional en pacientes con HTP idiopática y asociada a EC<sup>3</sup> y SAT<sup>4</sup>. Trabajos recientes<sup>5,6</sup> demuestran que puede ser una alternativa a la PC en pacientes seleccionados. Por ello, nos planteamos realizar la transición a bosentán en 5 pacientes tratados con PC y severas complicaciones asociadas al sistema de infusión (intravenoso o subcutáneo) o necesidad de múltiples inhalaciones diarias.

## MÉTODOS

Entre septiembre de 2002 y noviembre de 2004, 5 pacientes (4 mujeres) con HTP severa (una idiopática; una asociada a EC; 2 asociadas a SAT; una asociada a VIH), tratados con PC y estables, presentaron graves reacciones adversas asociadas con la vía de administración (3 con treprostinil: dolor incoercible en el punto de infusión; 2 con iloprost: necesidad de múltiples inhalaciones diarias) que limitaban enormemente su

Correspondencia: Dra. A. Flox Camacho.  
Villajimena, 17, bajo B. 28032 Madrid. España.  
Correo electrónico: [angelaflox@gmail.com](mailto:angelaflox@gmail.com)

Recibido el 5 de agosto de 2005.  
Aceptado para su publicación el 1 de diciembre de 2005.

**TABLA 1. Características basales de los pacientes (antes de iniciar tratamiento con prostaciclina)**

Pacientes	Edad (años) /sexo	Etiología HTP	PCPm	PAP (mmHg) (media)	PADm	GC l/min	SatO <sub>2</sub> AP	SatO <sub>2</sub> Ao	DDVD (mm)	CF NYHA	Test 6 min basal (m)
1	40/mujer	SAT	15	108/47 (69)	5	3,03	56%	95%	49	III	380
2	44/mujer	SAT	7	117/39 (68)	7	4,4	64%	97%	42	III	310
3	49/mujer	Esclerodermia	–	92/38 (60)	–	2,5	34%	–	38	IV	No realizado
4	45/varón	VIH estadio B1	4	75/30 (48)	2	3,49	62%	95%	42	III	327
5	45/mujer	Idiopática	9	89/35 (52)	7	4,34	68%	94%	35	III	425

AP: arteria pulmonar; Ao: aorta; CF: clase funcional; DDVD: diámetro diastólico ventrículo derecho; GC: gasto cardiaco; HTP: hipertensión pulmonar; HIC: índice cardiaco; PAP: presión arterial pulmonar; PCPm: presión capilar pulmonar media; PADm: presión aurícula derecha media; SatO<sub>2</sub>: saturación oxígeno.

**TABLA 2. Evolución de los pacientes con prostaciclina y bosentán**

Pacientes	Tipo PC/ Dosis máxima Tiempo (meses)	Complicación	Paso PC-Bos (semanas)	Tiempo con Bos (meses)	Test 6 min PC/Bos (m)	CF NYHA PC/Bos	PSP (mmHg) PC/Bos	Grado IT PC/Bos	DDVD (mm)	Complicación
1	Tp/27,5 ng/kg/min (21)	Dolor	10	4	480/512	II/II	110/122	II/II	45/45	Aumento transaminasas
2	Tp/27,5 ng/kg/min (43)	Dolor	5	23	350/385	II/II	56/55	I/I	34/31	No
3	Ep/13 ng/kg/min (129) Tp/20 ng/kg/min (7)	Sepsis Dolor	8	25	560/538	II/II	68/68	I-II/I	31/34	No
4	Tp/30 ng/kg/min (30) Ilo/6 inhalaciones/día (24)	Dolor Intolerancia	7	7	463/440	II/II	74/62	I/I	42/39	No
5	Ilo/9 inhalaciones/día (33)	Intolerancia inhalaciones	3	29	475/540	II/I-II	55/ <sup>a</sup>	I/ <sup>b</sup>	37/35	No

Bos: bosentán; DDVD: diámetro diastólico ventrículo derecho; Ep: eprostenol; Ilo: iloprost; I: ligera; II: moderada; IT: insuficiencia tricúspide; Tp: treprostínil. PSP: presión sistólica pulmonar. <sup>a</sup>No estimable; <sup>b</sup>no cuantificable.

calidad de vida. Tras barajar otras opciones terapéuticas se decidió intentar la transición a bosentán. La duración media del tratamiento con PC era de 57,4 meses (rango, 21-136).

El cambio de PC a bosentán se realizó ambulatoriamente. Se controló mediante evaluación clínica, test de 6 min y ecocardiograma. En la primera visita se estableció el ritmo de descenso de PC dependiendo de la severidad de la HTP y de la dosis total de PC (ritmo más lento cuanto más severa era la enfermedad) y se inició el bosentán en dosis de 62,5 mg/12 h. Al mes se realizó un control clínico para reajustar la pauta de descenso y si la tolerancia era buena se duplicó la dosis de bosentán. Al tercer mes se hizo nuevo control clínico, un test de 6 min y un ecocardiograma. Semestralmente, se realizó un ecocardiograma y test de 6 min para vigilar la estabilidad clínica de los pacientes. Quince días tras iniciar bosentán y luego mensualmente, se determinaron las transaminasas.

## RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. Todos ellos estaban estables. Los 3 pacientes con treprostínil (casos 1-3) presentaban dolor importante, refractario a analgésicos, en el punto

de infusión. El caso 3 había recibido previamente eprostenol y precisó la retirada de catéter central en el contexto de una sepsis neumocócica, y una transición progresiva a treprostínil. El caso 4 había estado en tratamiento con treprostínil, que no toleró por dolor local, por lo que se realizó la transición a iloprost. Tanto éste como el caso 5 precisaban 6 inhalaciones diarias, lo que interfería notablemente en su calidad de vida y en el cumplimiento terapéutico.

En todos, la dosis inicial de bosentán fue 62,5 mg/12 h. El treprostínil se retiró simultáneamente, con un ritmo de descenso que osciló entre 2 y 3 ng/kg/min a la semana. En los pacientes con iloprost se redujo el número de inhalaciones a la mitad durante 3-7 semanas y luego se suspendieron. En todos, la dosis de bosentán se duplicó entre 3 y 4 semanas tras su inicio. El tiempo medio de paso a bosentán fue de 6,6 semanas (rango, 3-10) tras llegar a dosis de 125 mg/12 h.

El seguimiento medio con bosentán ha sido de 17,6 meses (rango, 4-29 meses). Ningún paciente presentó deterioro de su situación y las presiones pulmonares y los parámetros ecocardiográficos se mantuvieron estables (tabla 2). En el caso 1, las transaminasas (GOT y GPT) se quintuplicaron en el cuarto mes, sin mejoría al reducir a la mitad la dosis de bosentán, por lo que éste tuvo que suspenderse e iniciarse iloprost. En el

resto no hubo efectos secundarios, incluso en el paciente con VIH, que presentaba hepatopatía por virus C con ligera elevación basal de transaminasas (siempre inferior a 3 veces el límite superior de la normalidad).

## DISCUSIÓN

La evolución de nuestros pacientes demuestra que la transición de PC a bosentán puede intentarse en pacientes estables, con buena evolución a largo plazo.

Aunque la PC supuso un cambio significativo en la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes con HTP, no podemos considerarla el tratamiento ideal, dada la complejidad de su administración. La infusión intravenosa continua (epoprostenol) se asocia con graves complicaciones relacionadas con el sistema de infusión: sepsis (0,1-0,6 casos por paciente-año), desplazamientos y trombosis del catéter. La forma subcutánea (treprostínil) elimina el riesgo de complicaciones graves asociadas con el catéter central. Sin embargo, el 85% de los pacientes presentan dolor en el punto de infusión, lo que obliga a interrumpir el tratamiento en el 8%. La PC inhalada (iloprost) precisa, por su corta vida media, múltiples inhalaciones diarias (de 6 a 9, lo que interfiere en la calidad de vida y condiciona el cumplimiento terapéutico)<sup>2</sup>.

Bosentán es un antagonista oral de los receptores de endotelina. Disminuye las resistencias vasculares, mejora el gasto cardíaco y la capacidad de ejercicio en pacientes con HTP idiopática y asociada a EC<sup>3</sup>. Recientemente se ha descrito un incremento de supervivencia en estos pacientes<sup>7</sup>. Se ha observado su utilidad, con un seguimiento medio de 9 meses, en la HTP asociada a SAT<sup>4</sup>, así como en la del paciente con VIH donde, además, es segura<sup>8</sup>. Es capaz de mejorar los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos a medio plazo<sup>9</sup>. Su metabolismo es hepático y puede provocar un incremento dependiente de la dosis y reversible de transaminasas hasta en el 3% de los pacientes<sup>2</sup>.

En trabajos recientes<sup>5,6</sup> bosentán se plantea como una alternativa eficaz a la PC en pacientes estables. De hecho, en los 5 casos no hemos observado deterioro clínico ni de presiones pulmonares con un seguimiento

medio de casi año y medio. Un caso presentó al cuarto mes un incremento de transaminasas (5 veces los valores basales) que se normalizó al suspender bosentán. En el paciente con VIH, pese a la presencia de infección por virus de la hepatitis C, no hubo deterioro del perfil hepático.

En resumen, el bosentán se perfila como una alternativa eficaz a la PC. La transición puede intentarse con cierta seguridad en pacientes estables. No precisa una vía de administración invasiva, lo que disminuye los efectos adversos secundarios a ésta y mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes. Aún hacen falta trabajos más amplios que confirmen estos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S81-8.
2. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351:1425-36.
3. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003;124:247-54.
4. Sánchez Pérez I, Escribano Subías P, Sadía Pérez D, Flox Camacho A, Tello de Meneses R, Delgado J, et al. Tratamiento oral con bosentán en la hipertensión pulmonar severa: 9 meses de experiencia [resumen]. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57 Supl 2:117.
5. Suleman N, Frost A. Transition from epoprostenol and treprostínil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2004;126:808-15.
6. Kim N, Channick R, Rubin L. Successful withdrawal of long-term epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2003;124:1612-5.
7. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:244-9.
8. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1212-7.
9. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, Fourme T, Simonneau G, Pulido T, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1380-6.