

Experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con imatinib

Francisco José García Hernández, María Jesús Castillo Palma, Rocío González León, Rocío Garrido Rasco, Celia Ocaña Medina y Julio Sánchez Román

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

A pesar de los avances en el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), su supervivencia sigue estando muy afectada. El imatinib, un antagonista del factor de crecimiento derivado de las plaquetas con acción antiproliferativa, ha sido eficaz en modelos experimentales y en algunos casos comunicados. Se describe el resultado del tratamiento con imatinib en 4 pacientes con HAP en clase funcional IV y refractarios al tratamiento con asociaciones de medicamentos para la HAP. La respuesta final fue favorable sólo en uno de los 4 casos, que 5 meses después de iniciado el tratamiento estaba en clase funcional III y con mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, el paciente falleció por hepatitis tóxica grave en la que el imatinib pudo haber participado. Estos resultados se añaden a la escasa experiencia clínica comunicada (sólo otros 4 casos) e indican que debemos mantener la cautela sobre la utilidad del imatinib en el tratamiento de la HAP.

Palabras clave: *Imatinib. Hipertensión pulmonar. Toxicidad.*

Experience With Imatinib to Treat Pulmonary Arterial Hypertension

Despite advances in the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), survival has not improved greatly (is still very affected). Imatinib, an antagonist of platelet-derived growth factor with antiproliferative activity, has been effective in experimental models and clinically in several published reports. We report the results of imatinib therapy in 4 patients with PAH (functional class IV) who were refractory to treatment with drug combinations for this condition. The final outcome was favorable in only 1 of the 4 cases. In this case, the patient was in functional class III and his hemodynamic parameters had improved significantly within 5 months after starting therapy. However, the patient died as a result of severe toxic hepatitis in which imatinib may have played a role. The present report adds to the few already in the literature (4 cases) and suggests that care should continue to be shown when using imatinib to treat PAH.

Key words: *Imatinib. Pulmonary arterial hypertension. Toxicity.*

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por la constricción y oclusión de los vasos pulmonares, que determinan el aumento de las resistencias vasculares. Puede ser idiopática (HAPI) o asociarse a diversos procesos. Aunque el pronóstico de la HAPI ha mejorado en la última década gracias a los nuevos fármacos¹⁻¹⁰, la supervivencia a los 5 años aún ronda el 50%¹¹. Existen pruebas experimentales de la eficacia del imatinib^{10,12-14}, corroboradas por la descripción de casos con respuesta favorable¹⁵⁻¹⁷. Nuestro grupo ha tratado con imatinib a 4 pacientes. En la literatura médica (búsqueda en la base de datos bibliográficos MEDLINE con las palabras clave “*imatinib*” y “*pulmonary hypertension*”, entre enero de 2000 y 23 de octubre de 2007), sólo hemos encontrado la descripción de otros 4 pacientes tratados. Dada la escasa experiencia existente, creemos importante comunicarlos.

Correspondencia: Dr. F.J. García Hernández.
Avda. de Andalucía, 72, bajo B. 41700 Dos Hermanas. Sevilla. España.
Correo electrónico: fgarciah@eresmas.com

Recibido: 23-10-2007; aceptado para su publicación: 13-11-2007.

Observaciones clínicas

Caso 1

Mujer de 50 años, diagnosticada 3 años antes de HAP asociada a esclerodermia e hipotiroidismo. En el momento del diagnóstico estaba en clase funcional (CF) IV, recorría 300 m en la prueba de la marcha de 6 min (PM6M) y tenía una presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de 79 mmHg en el ecocardiograma y una PAP media (PAPm) de 58 mmHg en el cateterismo, con test vasodilatador negativo. Se inició tratamiento con iloprost por vía intravenosa (dosis máxima: 2,5 ng/kg/min), diuréticos y anticoagulantes, y pasó a CF II. Diez meses después de iniciar el tratamiento, presentó una tromboflebitis séptica relacionada con el catéter central y se sustituyó el iloprost por treprostinil subcutáneo, cuya dosis quedó limitada a 6 ng/kg/min por intolerancia local. A partir de entonces su situación se deterioró progresivamente. En junio de 2005 se hallaba en CF IV. Se añadieron sucesivamente bosentan (250 mg/día) y sildenafil (hasta 300 mg/día), sin mejoría. En febrero de 2006 se sustituyó el treprostinil por iloprost inhalado. En noviembre de 2006 estaba en CF IV, con insuficiencia cardíaca derecha (ICD) refractaria y PAPs de 95 mmHg, y era incapaz de realizar la PM6M. Se asoció imatinib, a dosis de 200 mg/día. Un mes después falleció por ICD.

Caso 2

Mujer de 52 años, diagnosticada de HAPI 4 años antes. Durante su evolución desarrolló un síndrome poliglandular autoinmunitario. En el momento del diagnóstico estaba en CF IV, recorría 35 m en la PM6M y tenía una PAPs de 75 mmHg en el ecocardiograma y una PAPm de 48 mmHg en el cateterismo, con test vasodilatador negativo. Se inició tratamiento con epoprostenol intravenoso, diuréticos y anticoagulantes. La dosis de epoprostenol se aumentó conforme su situación se deterioraba (hasta un máximo de 41 ng/kg/min en agosto de 2006), a la vez que se asociaban sucesivamente sildenafil (hasta 300 mg/día)⁹, bosentán (250 mg/día) e iloprost inhalado. En noviembre de 2006 estaba en CF IV con ICD refractaria, su PAPs era 125 mmHg y era incapaz de realizar la PM6M. Se consideró contraindicada la realización de una septostomía auricular. Se añadió imatinib (200 mg/día). Un mes después falleció por ICD.

Caso 3

Mujer de 50 años, diagnosticada 8 años antes de HAP asociada a colagenosis (síndrome de superposición lupus-dermatomiositis con síndrome antifosfolípídico secundario), con enfermedad tromboembólica venosa crónica. En el momento del diagnóstico estaba en CF III, recorrió 400 m en la PM6M y tenía una PAPs de 70 mmHg en el ecocardiograma y una PAPm de 67 mmHg en el cateterismo derecho, con test vasodilatador negativo. Mejoró con epoprostenol intravenoso, diuréticos y anticoagulantes. Durante el seguimiento se le diagnosticó hipertiroidismo por enfermedad de Graves y se controló adecuadamente con propiltiouracilo. La dosis de epoprostenol se aumentó conforme se deterioraba su situación clínica (hasta alcanzar un máximo de 42 ng/kg/min en junio de 2005) y se añadieron sucesivamente sildenafil (hasta 350 mg/día)⁹, bosentán (hasta 500 mg/día) e iloprost inhalado. A principios de diciembre de 2006 estaba en CF IV con ICD refractaria, su PAPs era de 118 mmHg y era incapaz de realizar la PM6M. Se juzgó contraindicada la realización de una septostomía auricular, y previamente no se había considerado viable el trasplante pulmonar. Se asoció imatinib (200 mg/día). A partir de entonces experimentó una mejoría progresiva, con disminución de la necesidad de diuréticos y recuperación de la capacidad para caminar pequeñas distancias. En enero de 2007 se interrumpió la infusión de epoprostenol por infección resistente del catéter, pero su situación no se deterioró. En marzo de 2007 se detectaron cifras elevadas de transaminasas (aspartato-transaminasa: 135 U/l; alanina-aminotransferasa: 131 U/l). Se interrumpió durante un mes el tratamiento con bosentán (500 mg/día), que se reanudó tras su normalización (125 mg/día). Cinco meses después de iniciar imatinib, la paciente se encontraba en CF III, recorría 35 m en la PM6M y su PAPs era de 75 mmHg (reducción del 36,5%). El 22 de mayo acudió con síntomas estables de HAP, pero con asociación de malestar general e ictericia. Ingresó y se interrumpió la administración de bosentán, imatinib y propiltiouracilo por su posible hepatotoxicidad. En la analítica destacaban los siguientes datos: aspartato-transaminasa, 2.115 U/l; alanina-aminotransferasa, 2.087 U/l; fosfatasa alcalina, 1.697 U/l; gammaglutamil transpeptidasa, 269 U/l; bilirrubina total, 15,3 mg/dl; bilirrubina directa, 13,7 mg/dl; hemograma, velocidad de sedimentación globular, creatinina, lípidos, proteínas, hormona tirotrópica, tiroxina, marcadores de hepatitis vírica y autoanticuerpos hepáticos normales o negativos. La paciente falleció una semana después. En la autopsia se comprobó necrosis hepática submasiva con infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonuclear, sin datos característicos de hepatitis vírica, todo lo cual era indicativo de etiología

tóxica. El pulmón presentaba lesiones plexiformes e hiperplasia concéntrica de la íntima, sin trombosis. El corazón estaba muy agrandado, con dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho.

Caso 4

Mujer de 42 años, diagnosticada un año atrás de HAPI. Dos años antes se había tratado por cáncer de mama y se mantenía en remisión. En julio de 2006 estaba en CF IV, a pesar de haber iniciado tratamiento con bosentán, digoxina, furosemda y acenocumarol un mes antes. Tenía una PAPs de 90 mmHg en el ecocardiograma y una PAPm de 52 mmHg en el cateterismo derecho, con test vasodilatador negativo, y recorrió 250 m en la PM6M. Pasó a CF II tras asociar treprostnil por vía intravenosa (con aumento progresivo de dosis hasta alcanzar un máximo de 22 ng/kg/min en febrero de 2007). En marzo de 2007 progresó a CF III y se sustituyó el treprostnil por epoprostenol (con aumento progresivo hasta 52 ng/kg/min). A pesar de ello, en abril volvió a CF IV. Tenía una PAPs de 85 mmHg, con el ventrículo derecho muy dilatado y derrame pericárdico. Se descartó el trasplante pulmonar por el antecedente de neoplasia. La paciente desarrolló una ICD refractaria, a pesar de la asociación sucesiva de sildenafil (300 mg/día) e iloprost inhalado. Se asoció imatinib (200 mg/día), pero 20 días más tarde falleció por ICD refractaria.

Discusión

La extensión distal de las células musculares lisas de la vasculatura hacia las arteriolas pulmonares pequeñas no muscularizadas es característica de la HAP¹³. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se ha implicado en este proceso. Actúa *in vitro* como un potente agente mitógeno y quimioatrayente¹⁴. Su expresión o la de sus receptores está aumentada, tanto en la capa media de las arterias pulmonares pequeñas de modelos de HAP experimental como en pulmones de pacientes con HAPI. El imatinib, un antagonista del PDGF, revirtió en modelos experimentales la HAP, mejoró el índice cardíaco, redujo la hipertrofia del ventrículo derecho, aumentó el porcentaje de arterias pulmonares no muscularizadas y la tasa de supervivencia hasta el 100%, y redujo la expresión de PDGF y sus receptores en los vasos pulmonares^{12,14}. Ghofrani et al¹⁵ comunicaron por primera vez el resultado de la utilización de imatinib en un paciente con HAPI que se hallaba en CF IV tras agotar todas las opciones terapéuticas. La respuesta fue favorable y persistente después de 6 meses. Patterson et al¹⁶ y Souza et al¹⁷ comunicaron también resultados favorables en 3 casos. Nuestra experiencia fue favorable sólo en una de las 4 pacientes tratadas, si bien eran casos desesperados con pésimo pronóstico.

El imatinib no carece de efectos secundarios. La toxicidad hepática puede ser grave en el 2-5% de los pacientes tratados. Suele aparecer entre 2 y 8 meses después de iniciado el tratamiento y revertir tras su interrupción, aunque puede recurrir al reiniciarlo¹⁸. Hasta donde conocemos, se han descrito 2 casos de hepatitis fulminante por imatinib: el primero recibía tratamiento por leucemia mieloide crónica y tomaba además paracetamol, lo que indicaría toxicidad conjunta¹⁹, y el segundo se trató por policitemia vera²⁰. En la autopsia

se encontró necrosis hepática aguda submasiva, con trombos de fibrina también localizados en el bazo y los pulmones. Estas alteraciones se atribuyeron a un estado protrombótico asociado a la policitemia. Con mayor frecuencia se han descrito alteraciones indicativas de un mecanismo inmunitario, con necrosis focal, infiltrados inflamatorios^{18,21-23} y respuesta favorable a los glucocorticoides¹⁸. La paciente de nuestra serie desarrolló hepatitis con datos indicativos de un origen tóxico. Tomaba otros fármacos potencialmente hepatotóxicos (bosentán y propiltiouracilo) y ya había tenido un episodio de elevación de las transaminasas que se resolvió con la interrupción temporal del bosentán, si bien continuó el tratamiento con imatinib. Por ello resulta difícil discernir la cuota de responsabilidad atribuible al imatinib.

Se precisan más experiencia y el desarrollo de ensayos clínicos para establecer el papel del imatinib en el tratamiento de la HAP. Los datos optimistas comunicados hasta ahora no se han confirmado en nuestra experiencia, si bien se trataba de pacientes con enfermedad muy avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
2. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
3. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. *Eur Respir J*. 2006;28:1195-203.
4. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:10-5.
5. Román A, Gispert P, Monforte V, Bravo C, Domingo E, Morell F. Resultados a largo plazo del tratamiento con bosentán en la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:616-20.
6. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SU-PPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
7. Otero González I, Blanco Aparicio M, Souto Alonso A, Raposo Sonnenfeld I, Vereá Hernando H. Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafil en clases funcionales II-III. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:272-6.
8. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
9. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Martínez Martínez A, Bautista Lorite A, Santos Ramos B, et al. Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar. Descripción de 4 casos. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:64-6.
10. Baloira A. Futuro del tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:131-5.
11. Barst RJ. PDGF signaling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2005;115:2691-4.
12. Balasubramaniam V, Le Cras TD, Ivy DD, Grover TR, Kinsella JP, Abman SH. Role of platelet-derived growth factor in vascular remodeling during pulmonary hypertension in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003;284:L826-L33.
13. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J*. 1998;11:554-9.
14. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest*. 2005;115:2811-21.
15. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:1412-3.
16. Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med*. 2006;145:152-3.
17. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2006;61:736.
18. Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, Fava C, Mattioli G, Dellacasa C, et al. Corticosteroids can reverse severe imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica*. 2006;91 6 Suppl:ECR27.
19. Cohen MH, Williams G, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2002;8:935-42.
20. Lin NU, Sarantopoulos S, Stone JR, Galinsky I, Stone RM, Deangelo DJ, et al. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;102:3455-6.
21. Ohyashiki K, Kuriyama Y, Nakajima A, Tauchi T, Ito Y, Miyazawa H, et al. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia*. 2002;16:2160-1.
22. James C, Trouette H, Marit G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia*. 2003;17:978-9.
23. Ayoub WS, Geller SA, Tran T, Martin P, Vierling JM, Poordad FF. Imatinib (Gleevec)-induced hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39:75-7.