

# AVANCES EN hipertensión pulmonar

Dirección:

**Dr. Miguel Ángel  
Gómez Sánchez**

Servicio de Cardiología.

Hospital General Nuestra Sra. del Prado.  
Talavera de la Reina (Toledo)

## SUMARIO

**Presentación**

Miguel Ángel Gómez Sánchez

**Importancia de  
los prostanoides  
parenterales en  
el tratamiento de  
la hipertensión  
arterial pulmonar**Parenteral prostanoid therapy  
in the treatment of pulmonary  
arterial hypertensionAmaya Martínez Meñaca,  
Víctor Manuel Mora Cuesta, David  
Iturbe Fernández, Sonia Fernández  
Rozas, José Manuel Cifrián Martínez**Manejo clínico  
y experiencia con  
treprostinil subcutáneo  
en la hipertensión  
arterial pulmonar  
del adulto**Use and experience with  
subcutaneous treprostinil in  
pulmonary arterial hypertensionMaría Elvira Barrios Garrido-Lestache,  
Cristina Esquinas López, Nuria Ochoa  
Parra, Consuelo Calvo Bóveda,  
Pilar Escribano Subías**Treprostinil subcutáneo  
en la edad pediátrica**Subcutaneous treprostinil in  
pediatric pulmonary hypertensionMaría Jesús del Cerro Marín,  
Natalia Rivero Jiménez**Presentación****M.Á. Gómez Sánchez**

A pesar de la creciente evidencia de que el uso de los prostanoides mejora la morbilidad y la mortalidad, se siguen infrautilizando; de hecho, la mitad de los pacientes con HAP que fallecen no han sido tratados con una prostaciclina, como se observa en los registros de HAP de la vida real. Aunque las prostaciclina son el tratamiento de elección en pacientes con HAP severa, existe una evidencia creciente de que un uso temprano de prostanoides puede beneficiar a los pacientes con una enfermedad leve-moderada.

La HAP es una enfermedad intrínseca de la circulación pulmonar, con una evolución maligna como consecuencia del fracaso progresivo del ventrículo derecho. Sin tratamiento específico, la supervivencia media es de sólo 2,8 años. El epo-prostenol intravenoso, análogo de prostaciclina, es el único tratamiento que ha demostrado su eficacia respecto a la supervivencia en un estudio controlado con placebo de 12 semanas de duración. Tres estudios observacionales también han mostrado que la supervivencia media está por encima de los 6 años con este tratamiento. Treprostinil es un prostanoides análogo, estable a temperatura ambiente que, administrado por vía subcutánea, ha mostrado resultados similares respecto a la supervivencia en estudios observacionales realizados a largo plazo.

En este número monográfico de *Avances en Hipertensión Pulmonar* pretendemos resaltar la importancia del empleo oportuno de prostanoides parenterales en los pacientes con HAP. Esta tarea se encomienda al Dr. José Cifriá, experto en el manejo de estos fármacos, desde su experiencia con el uso de los prostanoides parenterales en el programa de trasplante pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, del que es responsable.

Los 2 capítulos restantes están dedicados a revisar la experiencia con treprostinil subcutáneo en España. La Dra. Elvira Barrios Garrido-Lestache analiza de forma retrospectiva la experiencia en el adulto, en un centro de referencia nacional, como es el Hospital Universitario 12 de Octubre. Asimismo, se vierten mensajes clínicos prácticos y se muestra por primera vez el impacto sobre la supervivencia en un grupo numeroso de pacientes.

No podríamos dejar de comunicar la experiencia en la HAP pediátrica de la Dra. María Jesús del Cerro, que fue pionera en el tratamiento con treprostinil en el Hospital Universitario La Paz, dando continuidad a estas terapias en el Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid, que también nos proporciona las claves para un correcto manejo de este fármaco y nos muestra sus resultados.

# Importancia de los prostanoïdes parenterales en el tratamiento de la hipertensi3n arterial pulmonar

## Parenteral prostanoid therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension

A. Mart3nez Meñaca, V.M. Mora Cuesta, D. Iturbe Fern3ndez, S. Fern3ndez Rozas, J.M. Cifri3n Mart3nez  
Servicio de Neumolog3a. Hospital Universitario Marqu3s de Valdecilla. Santander (Cantabria)

Se ha definido la hipertensi3n pulmonar (HP) como un aumento en la presi3n arterial pulmonar (PAP) media  $\geq 25$  mmHg en reposo, calculada por el cateterismo cardiaco derecho (CCD)<sup>1</sup>. La hipertensi3n arterial pulmonar (HAP) (grupo 1) es una enfermedad cl3nica que se caracteriza por la presencia de HP precapilar, definida por una presi3n de arteria pulmonar enclavada  $< 15$  mmHg y unas resistencias pulmonares aumentadas ( $> 3$  unidades Wood) en ausencia de otras causas de HP precapilar.

La HAP es una enfermedad rara, con una prevalencia y una incidencia en Europa en torno a 15-60 y 5-10 casos/1.000.000 habitantes/año, respectivamente.

El tratamiento de la HAP ha experimentado una evoluci3n extraordinaria, que ha generado la aprobaci3n de m3ltiples f3rmacos con diferentes dianas terap3uticas. Las terapias modernas producen una mejora considerable en la calidad de vida, as3 como un descenso en la mortalidad y la comorbilidad, pero a pesar de ello, la HAP contin3a siendo una enfermedad cr3nica, sin cura y con una alta morbimortalidad.

Son m3ltiples los cambios fisiopatol3gicos subyacentes en la HAP, aunque los

m3s frecuentes son la vasoconstricci3n, la remodelaci3n vascular, la proliferaci3n de c3lulas musculares lisas y endoteliales, y la trombosis *in situ*.

Los cambios moleculares m3s frecuentemente descritos son los siguientes<sup>1</sup>:

- Aumento del vasoconstrictor tromboxano A<sub>2</sub>.
- Aumento de las concentraciones plasm3ticas de la endotelina 1.
- Se ha demostrado que la vasculatura pulmonar contiene cantidades elevadas de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), que es la enzima que degrada el GMPC, por lo que su inhibici3n produce una vasodilataci3n a trav3s de la v3a del 3xido n3trico (NO)/GMPC.
- Se ha comprobado una reducci3n de la expresi3n de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares en los pacientes con HAP. La prostaciclina est3 producida predominantemente por las c3lulas endoteliales e induce una vasodilataci3n potente.

El tratamiento de la HAP se basa en la combinaci3n de una serie de medidas generales, una serie de f3rmacos de apoyo y la administraci3n de f3rmacos espec3ficos. En este 3ltimo grupo hay tres v3as de actuaci3n fundamentales:

- V3a de prostaciclina (tambi3n llamada v3a de prostaglandina I<sub>2</sub> [PGI<sub>2</sub>]), que incluyen la prostaciclina, sus an3logos y el agonista de los receptores IP (receptor de las prostaciclinas) (selexipag).
- V3a de los antagonistas de los receptores de la endotelina: bosent3n, ambrisent3n y macitent3n.
- V3a del 3xido n3trico, como los inhibidores de la PDE-5, y los estimuladores solubles de la guanilato-ciclasa: sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo y riociguat.

En esta revisi3n nos centraremos en los f3rmacos de la v3a de la prostaciclina que se administran por v3a parenteral: epoprostenol y treprostinil.

La prostaciclina induce una vasodilataci3n potente de todos los lechos vasculares (pulmonares y sist3micos). Adem3s, es un inhibidor de la actividad plaquetaria y parece tener actividad citoprotectora y antiproliferativa en la arteria pulmonar.

En los pacientes con HAP, el uso terap3utico de prostanoïdes induce una acci3n vasodilatadora inmediata en la circulaci3n pulmonar y sist3mica, por lo que a largo plazo induce cambios hemodin3micos que contribuyen a disminuir las resistencias vasculares pulmonares.

**Direcci3n para correspondencia:**

J.M. Cifri3n Mart3nez. Avda. Valdecilla s/n. 39008 Santander. Correo electr3nico: jmcifrian@humv.es

**Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento con prostanoideos**

			Clase funcional II de la OMS		Clase funcional III de la OMS		Clase funcional IV de la OMS	
			Clase	Nivel	Clase	Nivel	Clase	Nivel
Análogos de las prostaciclinas	Epoprostenol	i.v.	–	–	I	A	I	A
	Iloprost	inh.	–	–	I	B	IIb	C
		i.v.	–	–	IIa	C	IIb	C
	Trepstinil	s.c.	–	–	I	B	IIb	C
		inh.	–	–	I	B	IIb	C
		i.v.	–	–	IIa	C	IIb	C
		v.o.	–	–	IIa	B	–	–
	Beraprost			–	–	IIb	B	–
Agonistas de los receptores de las prostaglandinas	Selexipag		I	B	I	B	–	–

Modificado de: 2015 ESC/ERS Guidelines<sup>4</sup>.

Se ha sugerido que este grupo de fármacos también tiene efectos inotrópicos positivos indirectos, que pueden contribuir a mejorar la hipotensión sistémica.

El uso clínico de la prostaciclina en los pacientes con HAP se ha podido extender gracias a la síntesis de análogos estables.

Los fármacos actualmente disponibles que actúan en la vía de prostaciclina son epoprostenol, iloprost, trepstinil y beraprost (este último no aprobado en España). El último prostanoides en comercializarse es el selexipag, que es el único de administración por vía oral en su grupo<sup>4</sup> (tabla 1).

## Epoprostenol

El epoprostenol es un prostanoides sintético con una semivida de eliminación corta (de aproximadamente 3-6 min), y por dicho motivo requiere una administración continua mediante infusión i.v.

La eficacia de la administración i.v. del epoprostenol ha sido probada en 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo (HAPA).

Ha demostrado una mejoría de los síntomas, así como un aumento de la capacidad de ejercicio y de los parámetros hemodinámicos. Además, es el único fármaco que ha demostrado mejorar la supervivencia en la HAPI. Su eficacia se mantiene a largo plazo en la HAPI, la HAPA y la hipertensión tromboembólica crónica (HPTEC) no operable.

Se debe iniciar en una dosis baja (2 ng/kg/min) y aumentarlo de forma progresiva. Este ascenso está limitado generalmente por la aparición de efectos adversos relacionados con el fármaco, entre los cuales los más frecuentes son: enrojecimiento, cefalea, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas y vómitos. La máxima dosis alcanzable es de 40 ng/kg/min, y se considera óptima una dosis entre 20 y 40 ng/kg/min<sup>2-4</sup>.

También pueden aparecer efectos adversos relacionados con el sistema de perfusión:

- Fallo de la bomba de infusión.
- Infecciones:
  - Infección local, como tunelitis.
  - Bacteriemia asociada a catéter: las más frecuentes son las infecciones por grampositivos, aunque también pueden aparecer infecciones por microorganismos gramnegativos,

cuya clínica puede pasar más desapercibida.

- Sepsis asociada a catéter.
- Obstrucción del catéter.

La formulación original de epoprostenol debe ser reconstituida con un diluyente estéril específico, y es inestable cuando se expone a un pH y temperaturas fisiológicas. Las soluciones reconstituidas, preparadas en tiempo real, no se deben administrar más allá de las 12 horas cuando se utilizan a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C).

Es posible refrigerar las soluciones reconstituidas de Flolan® antes de que se usen a temperatura ambiente, entre 2 y 8 °C y sin exceder un periodo de almacenamiento superior a 40 horas. En este caso, las soluciones no se deben utilizar más allá de las 8 horas cuando se administran a temperatura ambiente.

En los últimos años, se han desarrollado nuevas formulaciones de epoprostenol<sup>5,6</sup>. Éstas incluyen el Veletri®, una formulación de epoprostenol que contiene excipientes de arginina y sacarosa, que mejoran la estabilidad del epoprostenol en solución. Esta formulación se reconstituye utilizando agua estéril para inyección o solución salina

**Tabla 2. Consideraciones antes del inicio del tratamiento con prostanoides parenterales**

**Relacionados con el paciente:**

- Entender el pronóstico
- Entender las opciones de tratamiento y las expectativas con cada una de ellas
- Entender la complejidad y las posibles complicaciones del tratamiento
- Habilidad física adecuada (a tener en cuenta, p. ej., en pacientes con esclerodermia)
- Estabilidad emocional
- Riesgo de sangrado
- Soporte sociofamiliar adecuado

**Relacionados con el equipo:**

- Posibilidad de cobertura técnica y económica del tratamiento, así como de sus complicaciones
- Experiencia médica y de enfermería en el uso de prostanoides

estéril, y tiene un pH que aumenta con la concentración de la solución. Además, es estable a temperatura ambiente (25 °C) durante 48 horas. Una vez preparado, puede ser refrigerado (a 2-8 °C) durante un máximo de 8 días. La solución es estable a temperatura ambiente durante 24-72 horas (en función de la concentración final).

Existe también una nueva formulación de Flolan® que se reconstituye utilizando un diluyente estéril con un pH más alto que la formulación inicial (12 frente a 10,5), con lo que se consigue una mayor estabilidad. El producto reconstituido es estable a temperatura ambiente (25 °C) hasta 72 horas (ya sea recién preparado o después de la refrigeración durante ≤8 días a 2-8 °C). Esta nueva formulación de Flolan® también es estable a 35 °C durante 24 horas<sup>7</sup>.

Varios estudios han descrito el impacto de la transición desde el tratamiento con epoprostenol i.v. convencional a las formulaciones de epoprostenol más recientes en pacientes con HAP:

- EPITOME-2. Fue un estudio multicéntrico europeo y canadiense que evaluó los resultados en 41 pacientes clínicamente estables con HAP,

seguidos durante 3 meses después de la transición de epoprostenol i.v. continuo a Veletri®. No se apreciaron cambios significativos en ninguno de los objetivos (test de marcha de 6 minutos [TM6M], clase funcional de la NYHA o parámetros hemodinámicos), sin diferencias en cuanto a los efectos adversos en ambos grupos. Sin embargo, se describió una mejora en la satisfacción de los pacientes con la nueva formulación<sup>8</sup>.

- EPITOME-4. Este estudio japonés, realizado en 2 centros, demostró resultados similares al EPITOME-2, pero no se demostraron cambios en la eficacia ni en el perfil de seguridad<sup>9</sup>.
- La eficacia de la reformulación ajustada al pH del epoprostenol también se ha evaluado en otro estudio multicéntrico<sup>10</sup>, que evaluó los resultados de 16 pacientes con HAP, en el que tampoco se demostraron diferencias en cuanto a seguridad y eficacia. No hubo cambios significativos en la dosis de epoprostenol, el TM6M, el índice de disnea de Borg, la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o los niveles de BNP o pro-BNP. Ninguno de los episodios adversos graves se relacionó con el fármaco, y el tratamiento demostró pequeñas mejoras en las puntuaciones sobre la calidad de vida relacionada con la salud (14 de 16 pacientes [88%] prefirieron el producto reformulado a la formulación anterior).

### Treprostínil

El treprostínil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con la suficiente estabilidad química para poder administrarse a temperatura ambiente. Se puede administrar por vía i.v. y/o s.c.

Los efectos del treprostínil en la HAP se estudiaron en el ensayo clínico más extenso realizado sobre esta enferme-

dad en todo el mundo, y mostró mejoras en la capacidad de ejercicio, en los valores hemodinámicos y en los síntomas<sup>11</sup>. La mayor mejora del ejercicio se observó en los pacientes que estaban en peor situación basal y en los que toleraron las dosis más altas. El efecto adverso más común del treprostínil fue el dolor local en el punto de infusión, que causó el abandono del tratamiento en el 8% de los casos y limitó el aumento de la dosis.

El tratamiento con treprostínil s.c. se inicia con una dosis de 1-2 ng/kg/min, que se aumenta a un ritmo generalmente limitado por los efectos secundarios. La dosis óptima varía según cada paciente, y en la mayoría oscila entre 20 y 80 ng/kg/min. El treprostínil ha sido aprobado también para su uso i.v. en pacientes con HAP, y sus efectos parecen comparables a los del epoprostenol, con una relación 2-3:1.

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor local en el punto de infusión, el enrojecimiento, la cefalea y la diarrea.

Las ventajas potenciales del treprostínil s.c. en comparación con los prostanoides i.v. son que no requiere un acceso venoso central, permite la posibilidad de utilizar una bomba de infusión más pequeña, y presenta un menor riesgo de bacteriemia o de trombosis venosa asociada al catéter central.

Las desventajas están relacionadas con el dolor y el eritema en el sitio de infusión, así como la formación ocasional de abscesos locales (tabla 2).

### Bibliografía

1. Lang IM, Gaine SP. Recent advances in targeting the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2015; 24: 630-641.
2. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García G, Herve P, et al. Long-term intra-

venous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 780-788.

3. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002; 106: 1.477-1.482.

4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015; 46: 903-975.

5. Fuentes A, Coralic A, Dawson KL. A new epoprostenol formulation for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Health Syst Pharm.* 2012; 69: 1.389-1.393.

6. Chin KM, Badesch DB, Robbins IM, Tapson VF, Palevsky HI, Kim NH, et al. Two formulations of epoprostenol sodium in the treatment of pulmonary arterial hypertension: EPITOME-1 (epoprostenol for injection in pulmonary arterial hypertension), a phase IV, open-label, randomized study. *Am Heart J.* 2014; 167: 218-225 e1.

7. Provencher S, Paruchuru P, Spezzi A, Waterhouse B, Gomberg-Maitland M. Quality of life, safety and efficacy profile of thermostable flolan in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2015; 10: e0120657.

8. Sitbon O, Delcroix M, Bergot E, Boonstra AB, Granton J, Langleben D, et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intra-

venous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J.* 2014; 167: 210-217.

9. Tamura Y, Ono T, Fukuda K, Satoh T, Sasayama S. Evaluation of a new formulation of epoprostenol sodium in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension (EPITOME4). *Adv Ther.* 2013; 30: 459-471.

10. Provencher S, Paruchuru P, Spezzi A, Waterhouse B, Gomberg-Maitland M. Quality of life, safety and efficacy profile of thermostable flolan in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2015; 10: e0120657.

11. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 800-804.

# Manejo clínico y experiencia con treprostinil subcutáneo en la hipertensión arterial pulmonar del adulto

## Use and experience with subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension

M.E. Barrios Garrido-Lestache<sup>1</sup>, C. Esquinas López<sup>2</sup>, N. Ochoa Parra<sup>3</sup>, C. Calvo Bóveda<sup>3</sup>, P. Escribano Subias<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Rey Juan Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Barcelona. <sup>3</sup>Unidad Multidisciplinaria de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

### Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, con una prevalencia de 15 casos por millón de habitantes, de origen multifactorial y devastadora, con una media de supervivencia a 5 años, según el registro español REHAP, del 65%<sup>1</sup>. En los últimos años el tratamiento de la HAP ha presentado una gran evolución, y actualmente disponemos de 3 tipos de tratamientos específicos: antagonistas de los receptores de la endotelina

(ARE), mediadores de la vía del óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiesterasa 5 [IPDE<sub>5</sub>], estimuladores de la guanilato ciclasa soluble) y prostanoideos.

El objetivo de este artículo es revisar el estado del tratamiento con treprostinil en los pacientes con HAP: indicación, dosificación, manejo de las complicaciones, efectos a corto y largo plazo, y posicionamiento en las guías de práctica clínica. Además, presentaremos los datos de supervivencia de un gru-

po de pacientes que recibieron como tratamiento treprostinil subcutáneo (s.c.) en un centro de referencia nacional.

### Farmacocinética y farmacodinámica

El treprostinil es un prostanoide benzindeno tricíclico. Ejerce su efecto al unirse a receptores específicos, IP, situados en la superficie de las células musculares lisas de la pared vascular y de las

Dirección para correspondencia:

M.E. Barrios Garrido-Lestache. Pl. Ventura Rodríguez, 3, 2.º F. 28911 Leganés (Madrid). Correo electrónico: barriosgarrido\_lestache@hotmail.com

plaquetas, produciendo una vasodilatación y una inhibición de la agregación plaquetaria. A diferencia del epoprostenol, se caracteriza por ser estable a temperatura ambiente y con una vida media de eliminación más larga, de 4 horas, lo que permite su administración s.c., evitando así los riesgos derivados del implante de un catéter venoso central, como la trombosis o la infección, complicaciones potencialmente graves en este grupo de pacientes.

Por vía subcutánea se absorbe rápidamente, con una biodisponibilidad absoluta en sujetos sanos, que se acerca al 100%, alcanzando una concentración estable en el organismo en aproximadamente 10 horas. Su metabolización es hepática, principalmente por el CYP2C8, y su eliminación, renal en un 80%. No se ha testado en pacientes con insuficiencia hepática (IH) grave; en los pacientes con IH no grave, la dosis de inicio y los aumentos serán discretamente menores (por cada 1 ng/kg/min, en los pacientes con IH se aumentarán tan sólo 0,625 ng); tampoco se ha probado en los pacientes con insuficiencia renal, para los cuales no existe ninguna recomendación.

### Consejos prácticos en la dosificación

La administración de este fármaco se puede realizar tanto durante una corta estancia hospitalaria como en consultas externas, siempre y cuando exista un buen soporte y coordinación y el paciente se encuentre hemodinámicamente estable, ya que no implica ninguna intervención quirúrgica para su empleo.

El inicio y la titulación del fármaco pueden variar de unos centros a otros, y en función de la tolerancia, los efectos secundarios y la situación clínica del paciente. En los estudios pivotales<sup>2</sup>

realizados con este fármaco, la pauta de inicio y los incrementos fueron muy lentos, en comparación con los indicados en la ficha técnica, por el temor a desarrollar una reacción local, presentar dolor y, finalmente, rechazo a la medicación. Sin embargo, con el tiempo, en la práctica clínica se ha comprobado que la reacción local no tiene relación con la dosis administrada y, por otro lado, no alcanzar la dosis objetivo que se ha asociado a una mejoría clínica del paciente puede conllevar que éste no vea su esfuerzo recompensado y acabe abandonando el tratamiento. En un estudio prospectivo se comparó el escalado lento de la dosis frente a un escalado rápido en 23 pacientes consecutivos con HAP<sup>3</sup>. En el grupo de escalado lento, éste se inició con dosis de 2 ng/kg/min y se aumentó en 1,25 a 2 ng/kg/min cada semana. En el grupo de escalado rápido se inició con dosis de 2,5 ng/kg/min y se aumentó 2,5 ng/kg/min 2 veces en la primera semana, con un aumento adicional de 2,5 ng/kg/min cada 1 o 2 semanas. En la semana 12, el grupo de escalado lento llegó a una dosis media ( $\pm$  desviación estándar) de  $12,9 \pm 2,7$  ng/kg/min, mientras que el grupo de escalado rápido llegó a  $20,3 \pm 5,8$  ng/kg/min. En consecuencia, el grupo de escalado rápido presentó una mejoría superior en la capacidad funcional (CF) que el grupo de escalado lento ( $p=0,03$ ). Además, el dolor en el sitio de la infusión fue más frecuente en el grupo de escalado lento (82%) que en el de escalado rápido (58%;  $p=0,04$ ).

Actualmente, en los centros de HAP experimentados, el tratamiento con treprostinil s.c. se suele iniciar con una dosis de 2 ng/kg/min, se incrementa en 2 ng/kg/min diariamente durante la primera semana y posteriormente en 2 ng/kg/min semanal o bisemanal, según la eficacia clínica y la tolerabilidad del paciente, con el ob-

jetivo de llegar a un rango de dosis de 40 ng/kg/min a los 6 meses de terapia, a partir de la cual distintos trabajos han demostrado un mayor beneficio clínico<sup>4,5</sup>.

### Efectos secundarios

El principal efecto adverso es la reacción local en el punto de punción, que puede incluir dolor, hemorragia o hematoma, eritema e induración y, en casos excepcionales, celulitis y formación de un absceso. Los mecanismos implicados en esta reacción son fundamentalmente la vasodilatación, la inflamación y la estimulación de receptores del dolor.

El efecto adverso más comúnmente descrito es el dolor, hasta en el 85% de los casos, que suele ser el motivo más frecuente para la interrupción del tratamiento<sup>6,7</sup>. Para conseguir reducir su incidencia y evitar el abandono del tratamiento se recomiendan las siguientes pautas:

1. Ajuste rápido de la dosis en función del estado clínico y la tolerabilidad del paciente, para que la mejoría clínica suponga un beneficio sobre el dolor local.
2. Mantenimiento del punto de infusión durante el mayor tiempo posible. Inicialmente se aconsejaba que el punto de punción se modificara cada 3 días por temor a las infecciones; sin embargo, algunos trabajos posteriores demostraron que el dolor suele iniciarse entre el primer y segundo día, ser máximo al tercero, mantenerse hasta el quinto para luego comenzar a disminuir, desaparecer en torno al séptimo día y mantenerse sin dolor durante varios meses, sin que ello suponga un aumento en la incidencia de celulitis.
3. Tratamiento específico del dolor mediante fármacos tópicos, como cremas analgésicas, fármacos antiálgicos o antiinflamatorios sisté-

micos; dado que se conoce la periodicidad del dolor, se puede administrar con una pauta inicial de paracetamol, paracetamol-co-deína, tramadol o gabapentina. Algunos pacientes mejoran con la combinación de diferentes fármacos. También son efectivas determinadas medidas físicas, como el uso de bolsas de hielo aplicadas alrededor del punto de infusión. Las terapias alternativas incluyen los masajes, la acupresión, la acupuntura y las técnicas de relajación.

Para todo ello es fundamental la educación del paciente respecto a la enfermedad, el conocimiento y el manejo del tratamiento que se va a instaurar, el soporte intenso y el seguimiento de los pacientes por parte de un equipo multidisciplinario.

Otros efectos adversos habituales y sus tratamientos se recogen en la tabla 1.

## Resultados a corto y largo plazo

En 2002, Simonneau et al. demostraron el efecto beneficioso de este tratamiento sobre la CF y la calidad de vida a corto plazo cuando se comparaba con placebo<sup>2</sup>. Más adelante, los trabajos de Barst et al. y Lang et al., publicados en 2006, con un seguimiento a largo plazo (de 4 y 3 años, respectivamente), demostraron no sólo una mejoría en la CF, los metros recorridos en el test de la caminata de 6 minutos (T6M) y grado de disnea según la escala de Borg, sino también una mejoría significativa en la supervivencia cuando se comparaba con la supervivencia predicha según la ecuación del Instituto Nacional de Salud<sup>6,7</sup>. Recientemente, Sadushi-Koliçi et al.<sup>4</sup> y Benza et al.<sup>5</sup> publicaron sendas revisiones en las que se confirman estos hallazgos, y establecían posibles factores

**Tabla 1. Efectos adversos del treprostinil s.c. y su tratamiento\***

Síntomas	Tratamientos
Cefalea, por lo general de intensidad leve-moderada	Paracetamol, metamizol, opioides
Dolor mandibular	Comer masticando lento, bebiendo algo caliente o frotando las mejillas durante las primeras mordidas. Rara vez se requiere tratamiento analgésico
Náuseas, vómitos, anorexia	Empleo de antieméticos, como ondansetrón
Diarrea	Loperamida, máximo 16 mg/día
Dolores neuropáticos de piernas y pies	Analgesia convencional o neuroanalgesia, como la gabapentina
*Si los síntomas son importantes e interfieren en la calidad de vida del paciente o la adherencia al tratamiento, se debe reducir las dosis.	

predictores de la supervivencia, como la dosis de treprostinil, el tiempo de tratamiento, la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar, los metros caminados en el T6M, la presión arterial sistólica o los niveles de creatinina en sangre.

## Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre

En nuestro grupo de trabajo se realizó en 2013 un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyó a todos los pacientes con HAP, idiopática, heredable o asociada a conectivopatías, a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, cardiopatías congénitas o el síndrome de aceite tóxico, que habían sido diagnosticados y seguidos en la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, entre marzo de 1999 y enero de 2012, y que habían recibido tratamiento con treprostinil s.c.<sup>8</sup>. El objetivo principal fue determinar la supervivencia a 1, 3 y 5 años, definiendo ésta como la ausencia de muerte o trasplante pulmonar. Los objetivos secundarios fueron establecer sus efectos a corto plazo (6 meses) y a largo plazo (1, 3 y 5 años) sobre la CF, la distancia recorrida en el T6M y los distintos parámetros analíticos y hemodinámicos.

En total se incluyó a 84 pacientes, 51 (60,7%) mujeres, con una media de edad de  $41,8 \pm 12,8$  años; el 81% de los casos en el momento del diagnóstico se encontraba en CF de grado III-IV. En 37 (44%) de los pacientes, el treprostinil se empleó como primera línea de tratamiento, en 32 casos porque en el momento del diagnóstico no había otros tratamientos específicos disponibles; 18 (21,4%) pacientes estaban en tratamiento previo con ARE, 9 (10,7%) con IPDE<sub>s</sub> y 20 (23,5%) con ambos tipos de tratamientos. El 44% de los pacientes recibió una dosis final de  $\geq 40$  ng/kg/min.

La mediana de seguimiento fue de 48,5 meses (rango intercuartil [RQ]: 15,5-104,5). Durante este tiempo hubo 31 fallecimientos por cualquier causa y 8 trasplantes pulmonares. Los porcentajes de supervivencia según el método de Kaplan-Meier fueron del 91,7, 71,4 y 67,9%, a 1, 3 y 5 años, respectivamente (figura 1). A simple vista, estos datos son discretamente mejores que los globales presentados en las series anteriores, con una supervivencia a 1 año por debajo del 90%, y se asemeja más a la supervivencia observada en el trabajo de Sadushi-Koliçi et al.<sup>4</sup>, en el que el subgrupo de pacientes que mantuvo el tratamiento durante, al menos, 6 meses presentó una supervivencia a 1 año del 95-100%. Una de las principa-

las razones de ello es que, en nuestra serie, 77 de los 84 pacientes incluidos (91,7%) completaron el tratamiento durante, al menos, 6 meses. Los motivos para finalizarlo fueron en 3 casos el fallecimiento y en 4 casos la interrupción voluntaria por la presencia de un intenso dolor e inflamación local, lo que representa menos del 5% de los casos.

En el análisis univariante, los niveles de bilirrubina (Br) y albúmina (Alb), el índice de masa corporal (IMC) y el tiempo de tratamiento con treprostinil s.c. estaban relacionados con el tiempo libre de eventos. En el análisis multivariado por exclusión secuencial tan sólo los niveles altos de Alb, el IMC y el tiempo de tratamiento se relacionaron de manera independiente con la supervivencia. Estos resultados inciden de nuevo en la importancia de mantener el tratamiento, y abren la puerta a otros aspectos cada vez más importantes en el manejo de estos pacientes, como su adecuado estado nutricional. En este caso, no se encontró ninguna relación con la dosis alcanzada del fármaco. En varios centros de referencia se ha indicado que unas dosis medias de treprostinil de >40 ng/kg/min se asociaban a una mejoría rápida de la sintomatología y era un factor predictor de supervivencia<sup>5</sup>.

El treprostinil s.c. mejoró de manera significativa los metros recorridos en el T6M, la CF y los niveles de Br y Alb a los 6 meses de tratamiento; esta mejoría se mantiene a los 12 meses y, en el caso de los metros caminados en el T6M y la CF, perdura a los 3 y 5 años. Un total de 49 pacientes disponían de un segundo cateterismo, con una mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento de 21 meses (RQ: 14,5-43,5). Se observó una mejoría significativa en el valor de las resistencias vasculares arteriales pulmonares y el índice cardiaco.

Las principales limitaciones de este estudio son, en primer lugar, la inclusión

de pacientes diagnosticados en diferentes periodos de tiempo, ya que, hasta 2003 no se aprobó el tratamiento con ARE y hasta 2005 no se dispuso del tratamiento con IPDE<sub>5</sub>. Al comparar las características del subgrupo de pacientes que recibieron treprostinil s.c. como tratamiento de primera línea y los pacientes que recibieron el tratamiento añadido a otros fármacos específicos, observamos que no había diferencias estadísticamente significativas en la CF en el momento del diagnóstico, en la severidad hemodinámica ni en la supervivencia a 1, 3 y 5 años. Por otro lado, se trata de un trabajo de análisis retrospectivo realizado en un único centro, aunque fuera un centro de referencia de ámbito nacional que trata y sigue a un gran número de pacientes. No debemos olvidar que la HAP es una enfermedad considerada rara y que los resultados obtenidos son similares a los otros centros europeos.

### Posicionamiento de las guías terapéuticas

La Food and Drug Administration aprobó el treprostinil s.c. para el tratamiento de la HAP en 2004. Según las guías de práctica clínica de 2015, el tratamiento con treprostinil s.c. estará recomendado en pacientes con hipertensión pulmonar del grupo I cuando la CF sea de grado III o IV, tanto en monoterapia de inicio como en combinación con ARE y/o IPDE<sub>5</sub><sup>9</sup>.

### Bibliografía

1. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40(3): 596-603.
2. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(6): 800-804.

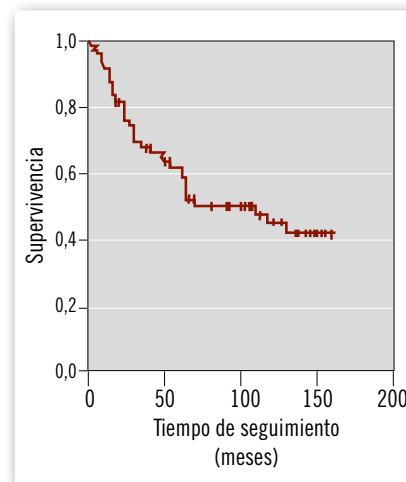


Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier global (n= 84)

3. Skoro-Sajer N, Lang IM, Harja E, Kneussl MP, Sing WG, Gibbs SJ. A clinical comparison of slow and rapid-escalation treprostinil dosing regimens in patients with pulmonary hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 2008; 47: 611-618.
4. Sadushi-Koliqi R, Skoro-Sajer N, Zimmer D, Bonderman D, Schemper M, Klepetko W, et al. Long-term treatment, tolerability, and survival with sub-cutaneous treprostinil for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31(7): 735-743.
5. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(9): 982-989.
6. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J*. 2006; 28 (6): 1.195-1.203.
7. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129(6): 1.636-1.643.
8. Consuelo Calvo Bóveda. Eficacia a largo plazo del tratamiento con treprostinil subcutáneo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 2015.
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016; 37(1): 67-119.



# Treprostiniil subcutáneo en la edad pediátrica

## Subcutaneous treprostiniil in pediatric pulmonary hypertension

M.J. del Cerro Marín, N. Rivero Jiménez

Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

El tratamiento con epoprostenol intravenoso (i.v.) ha demostrado prolongar la supervivencia y mejorar la hemodinámica y la calidad de vida de los pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática<sup>1</sup>, y se ha empleado también para otras formas de HAP en grado funcional III o IV<sup>2</sup>. Sin embargo, el uso crónico de catéteres i.v. comporta riesgos y efectos adversos, especialmente graves en la edad pediátrica, como sepsis (a veces mortal<sup>3</sup>), eventos cardiovasculares graves por una interrupción brusca de la infusión (la vida media del epoprostenol es de sólo 1-2 min), fenómenos tromboembólicos (necesidad de anticoagulación oral), trombosis y pérdida de accesos venosos centrales..., que impactan de forma negativa en la calidad de vida de los niños y sus familias.

Los problemas derivados del empleo crónico de catéteres llevaron a la búsqueda de análogos estables de la prostaciclina que pudieran administrarse por otras vías. El treprostiniil sódico (Remodulin®) (figura 1) es una sal sódica estéril formulada para su administración subcutánea (s.c.), i.v. o inhalatoria, que comparte las acciones farmacológicas y los efectos hemodinámicos del epoprostenol<sup>4</sup>, aprobado por la FDA para su utilización s.c. o i.v. en adultos con HAP (grupo I) en clase funcional II, III o IV.

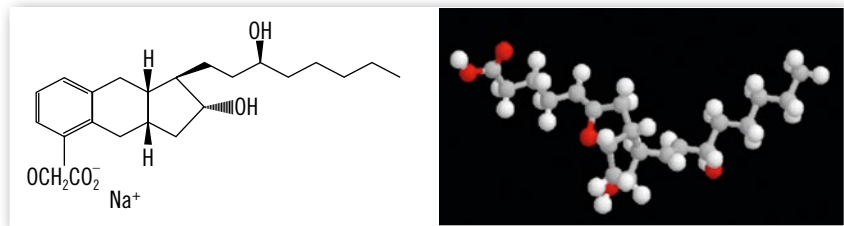


Figura 1. Estructura molecular del treprostiniil

Remodulin® se absorbe completamente y con relativa rapidez después de la infusión s.c., con una biodisponibilidad de aproximadamente el 100%. La farmacocinética de la administración s.c. de treprostiniil respecto a la administración i.v. fue estudiada en el trabajo de Laliberte et al.<sup>5</sup>, que demostraba curvas superponibles (figura 2, izquierda). La vida media de eliminación es de 4,4 horas para treprostiniil i.v. y de 4,6 horas para treprostiniil s.c.; en aproximadamente 10 horas se llega al estado de equilibrio, y su farmacocinética en infusión s.c. continua es lineal, como se demostró en el trabajo de Skoro-Sajer et al.<sup>6</sup> (figura 2, derecha), y puede describirse como un modelo bicompartimental. La molécula se une a proteínas plasmáticas en un 91%. Además, el fármaco es estable a temperatura ambiente, tanto en agua estéril como en suero salino al 0,9%, características idóneas para su utilización por vía parenteral.

Remodulin® se metaboliza principalmente en el hígado; aproximadamente un 79% de la dosis administrada se

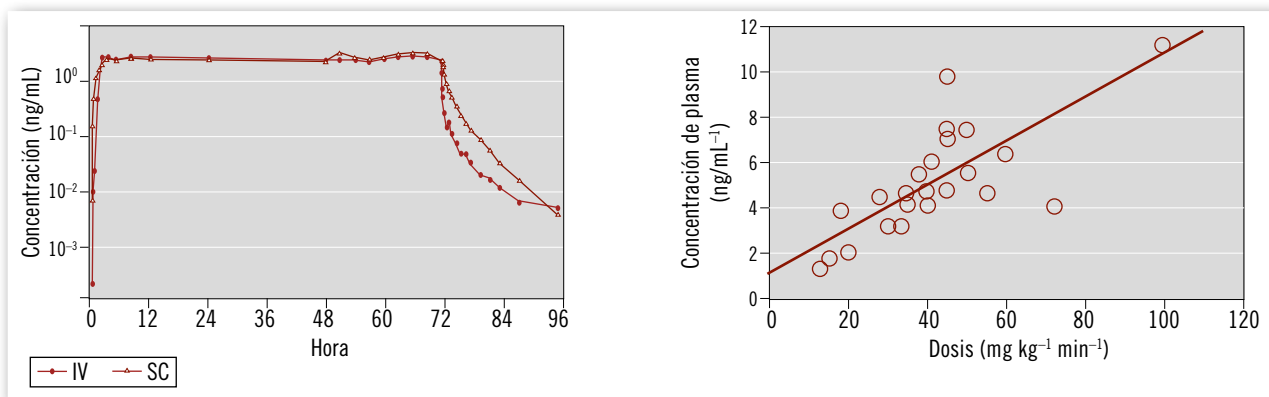
excreta en la orina como fármaco inalterado (4%) y como metabolitos identificados (64%), y un 13% de la dosis se excreta en las heces; en caso de insuficiencia hepática o renal, puede ser necesario un ajuste de dosis.

Otro aspecto importante del uso de treprostiniil en niños o adolescentes es que no presenta toxicidad sobre las células reproductoras ni efectos mutagénicos.

La eficacia y la seguridad del treprostiniil s.c. fue testada en un estudio multicéntrico y controlado<sup>7</sup> realizado en 470 pacientes adultos con HAP idiopática asociada a cardiopatía congénita y conectivopatías, en el que se demostró una mejoría hemodinámica y de la clase funcional a las 12 semanas del tratamiento; el 85% de los pacientes presentó un dolor en el sitio de infusión, que motivó la suspensión del tratamiento en el 8%. Los efectos del tratamiento a más largo plazo fueron analizados en los estudios multicéntrico de Lang et al.<sup>8</sup> y Barst et al.<sup>9</sup>; en este último, en 840 pacientes se

Dirección para correspondencia:

M.J. del Cerro Marín. Ctra. de Colmenar Viejo km. 9,100. 28034 Madrid. Correo electrónico: majecerro@yahoo.es



**Figura 2.** Izquierda: farmacocinética del treprostinil administrado por vía i.v. y s.c., con curvas prácticamente superponibles. Derecha: correlación entre la dosis de treprostinil (ng/kg/min) administrado por vía s.c. y los niveles en sangre (ng/mL)

demonstró la seguridad del fármaco a largo plazo, así como de su uso combinado con bosentán o sildenafil. El 23% de los pacientes suspendió el tratamiento por los efectos adversos locales (dolor, induración en el sitio de infusión), que no se relacionaron con la dosis administrada; la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento lo hicieron durante el primer año. Cabe destacar que en este estudio participaron 32 pacientes pediátricos, de 5-16 años de edad, sin que se describieran diferencias en cuanto a la eficacia o la tolerancia respecto al grupo de adultos. Las dosis más frecuentemente utilizadas oscilan entre 20 y 42 ng/kg/min, aunque se ha indicado el uso de dosis más elevadas. En el trabajo de Ivy et al.<sup>10</sup> se señalaba la transición de epoprostenol i.v. a treprostinil i.v. en 13 pacientes pediátricos, que mostraron una mejor tolerancia de los efectos secundarios derivados del tratamiento con prostanoideos (cefalea, dolor mandibular, diarrea...) con treprostinil respecto a epoprostenol.

### Experiencia descrita y nivel de evidencia sobre el uso de treprostinil subcutáneo en niños

El uso de treprostinil s.c. en niños fue detallado inicialmente por Levy et al., en 2009<sup>11</sup>, quienes describieron su ex-

periencia en un grupo de 5 pacientes, entre 18 meses y 9 años de edad, que mostraron una mejoría clínica, y en el test de los 6 minutos, con una buena tolerancia al tratamiento. En diciembre de 2009, Del Cerro<sup>12</sup> publicó en esta misma revista su experiencia con treprostinil s.c. en 2 niños (uno de ellos un lactante de 7 meses con displasia broncopulmonar) con hipertensión pulmonar muy severa, en clase funcional III-IV, refractaria al tratamiento con fármacos orales; ambos presentaron una mejoría significativa que evitó la inserción de un catéter central para el uso de epoprostenol. En 2011, Levy et al.<sup>13</sup> publicaron su experiencia con treprostinil s.c. en 8 niños, con dosis entre 37 y 60 ng/kg/min; sólo 1 precisó la suspensión del tratamiento por no tolerar el dolor local. El porcentaje de niños que no toleraron el tratamiento por dolor local fue similar (1/7 casos, con edades comprendidas entre los 7 meses y los 10 años) en la serie aportada por Del Cerro et al., en 2011<sup>14</sup>, en los que se utilizó treprostinil s.c. En esta serie, el treprostinil s.c. se utilizó no sólo en casos de HAP, sino también en lactantes con hipertensión pulmonar secundaria a una displasia broncopulmonar. En los últimos 5 años, el uso de treprostinil se ha extendido también a neonatos y lactantes, y a las unidades de neonatología, para el tratamiento agudo o crónico de diversas formas de

hipertensión pulmonar persistente del recién nacido<sup>15</sup> e hipertensión pulmonar asociada a hernia diafragmática congénita<sup>16</sup>. También en 2014, Krishnan et al. publicaron su experiencia en el tratamiento con treprostinil s.c. en 5 lactantes con hipertensión pulmonar en el contexto de una displasia broncopulmonar grave; estos autores observaron una mejoría de la función del ventrículo derecho, así como un descenso de la cifras de presión pulmonar estimadas por ecocardiografía y del soporte respiratorio tras unas semanas de tratamiento. Todas estas experiencias han llevado a que el treprostinil s.c. aparezca recomendado en los algoritmos de tratamiento de las guías clínicas de la American Heart Association para los pacientes pediátricos con HAP de alto riesgo, con un nivel de evidencia clase I, nivel B<sup>17</sup>.

### Peculiaridades de su uso en pediatría

En los pacientes pediátricos de menor peso se utiliza con frecuencia la cara posterior del brazo (pliegue tricaptal, figura 3) para la infusión y unos viales de 1 mg/mL; en caso de niños de muy bajo peso (neonatos/prematuros, etc.) se utiliza el muslo. En los lactantes se diluye el fármaco al 50 o al 30% con suero fisiológico, para que los incrementos de la dosis puedan ser lentos

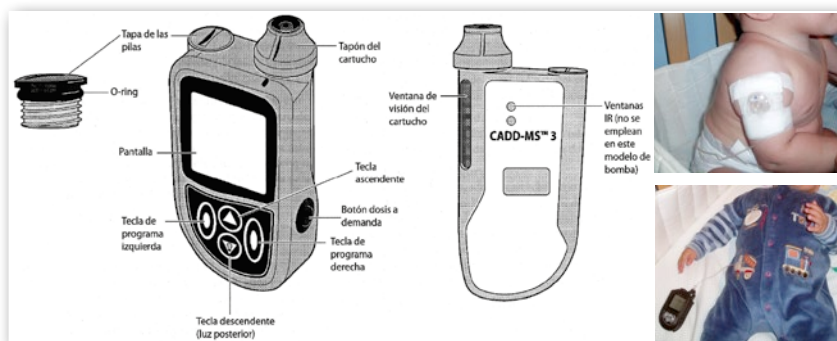


Figura 3. Bomba de infusión CADD y cánula s.c.

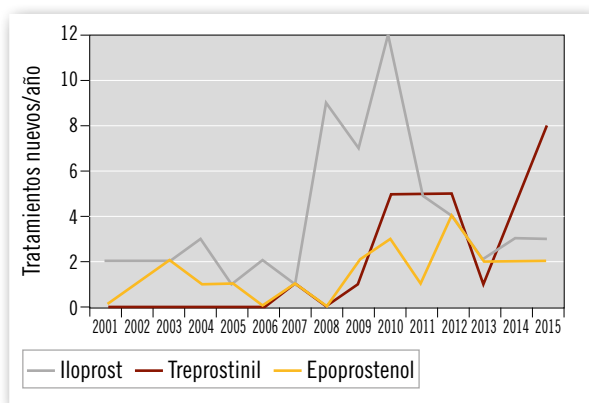


Figura 4. Datos sobre el uso de treprostinil s.c. (inicio de tratamientos nuevos/año) y uso de otros prostanoides en la hipertensión pulmonar pediátrica en España (datos comunicados en 2016 del registro REHIPED Hipertensión Pulmonar Pediátrica en España)

(la bomba permite incrementos de dosis de 0,002 mL/h); al emplear esta dilución, es aconsejable cambiar la jeringa de infusión (con capacidad de 3 mL) cada 48 horas, en lugar de cada 3 días. En pacientes de muy bajo peso, los viales pueden ser fraccionados por el servicio de farmacia del hospital (en condiciones de esterilidad) para el mejor aprovechamiento de su contenido. Los sistemas empleados para la infusión han sido alargaderas de 60 cm QuicK set, de Medtronic, con cánula de 6 o 9 mm de longitud, según el peso del niño. El paciente inicia el tratamiento hospitalizado, con una dosis inicial de 2 ng/kg/min e incrementos diarios hasta alcanzar una dosis alta de 12-15 ng/kg/min, que se aumenta posteriormente de forma ambulatoria según la clínica y los efectos adversos. Las dosis descritas en niños oscilan entre 16 y 110 ng/kg/min. Durante el ingreso, los padres son entrenados para el cuidado ambulatorio de la bomba, el recambio de

las jeringas y los cambios en el punto de infusión, alternándose ambos brazos. Se emplea la bomba de infusión ambulatoria CADD-MS modelo 7400 (Smiths Medical) (figura 3). La bomba puede sumergirse durante 30 minutos o encerrarse en cajas-estanco para lograr una mayor autonomía, lo que permite a los niños la práctica de actividades lúdicas o deportivas en el agua.

### Efectos adversos

El dolor local con los cambios del punto de infusión es el efecto adverso más común. En los lactantes, tanto el dolor local como las reacciones locales son más infrecuentes que en los niños de mayor edad y los adolescentes. Otros efectos adversos derivados de las prostaciclinas, como las cefaleas, el dolor de piernas o el dolor mandibular, son en general bien tolerados, y en raras ocasiones motivan un descenso de la dosis. La celulitis aparece hasta en un 25% de los casos; la instrucción a los padres para

su reconocimiento precoz (y diagnóstico diferencial con la reacción local) puede permitir que ceda con antibioterapia oral y con el cambio del punto de infusión; en los casos más graves puede ser necesaria la antibioterapia i.v., o incluso el drenaje del absceso. En un futuro, si se consiguieran bombas implantables miniaturizadas, de menor tamaño que las empleadas actualmente, podrían evitarse los efectos adversos relacionados con la infusión s.c., y dotar de mayor autonomía y calidad de vida a los pacientes pediátricos que precisen tratamiento crónico con treprostinil.

### Uso de treprostinil en la hipertensión pulmonar pediátrica en España

Según los datos del Registro Español de Hipertensión Pulmonar Pediátrica (REHIPED), presentados en el XI Congreso de la SECPP (celebrado en Valladolid, en mayo de 2016), el uso del treprostinil s.c. se ha extendido en nuestro país, tanto en procesos crónicos como agudos (unidades de críticos y neonatología), sustituyendo en gran medida al tratamiento con prostanoides i.v.

Entre 2009 y 2006 se iniciaron en España 31 tratamientos con treprostinil en niños: 9 tratamientos agudos y 22 tratamientos crónicos (con una duración mayor de 2 meses). La tendencia revela el aumento de su uso, tal como se muestra en la figura 4. En el registro se indicó sólo 1 caso de suspensión del tratamiento por dolor local, 7 pacientes que experimentaron episodios de dolor local, 5 reacciones locales y 3 pacientes que habían presentado celulitis en el punto de infusión.

En conclusión, y aunque el uso de treprostinil s.c. en niños no está exento de efectos adversos, parece ser eficaz y bien tolerado en la edad pediátrica, y se ha convertido en una alternativa al uso de prostaciclinas i.v.

## Bibliografía

1. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99: 1.197-1.208.
2. Haworth SG, Hislop A. Pulmonary treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009; 95: 312-317.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension: seven sites, United States, 2003-2006. *MMWR*. 2007; 56: 170-172.
4. Gaine SP, Oudiz R, Rich S, Barst R, Roscigno R. Acute hemodynamic effects of 15AU81, a stable prostacyclin analogue, in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 595A.
5. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, Hunt T, Wade M. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004; 44: 209-214.
6. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *J Thromb Haemost*. 2007; 5(3): 483-489.
7. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 800-804.
8. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneuss IM, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129: 1.636-1.643.
9. Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension in patients treated with treprostinil. *Eur Respir J*. 2006; 28(6): 1.195-1.203.
10. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol*. 2007; 99(5): 696-698.
11. Levy M, Bajolle F, Cohen S, Bonnet D. Subcutaneous treprostinil: a new therapeutic approach for idiopathic paediatric pulmonary hypertension. Congreso ERS, Viena, septiembre de 2009.
12. Del Cerro MJ. Treprostinil subcutáneo en edad pediátrica. *Av Hipertens Pulm*. 2009; 16: 5-7.
13. Levy M, Celermajer DS, Bourges-Petit E, Del Cerro MJ, Bajolle F, Bonnet D. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2011; 158(4): 584-588.
14. Del Cerro MJ, Cartón A, Deiros L, Labrandero C, Menéndez J, Gómez A, et al. Subcutaneous treprostinil in pediatric patients with severe pulmonary hypertension. *Cardiol Young*. 2011; 21 Supl 1: 72 [abstracts presentados en el 45 Annual Meeting de la Association for European Paediatric Cardiology, AEPC, celebrado en Granada, los días 18-21 de mayo de 2011].
15. McIntyre CM, Hanna BD, Rintoul N, Ramsey EZ. Safety of epoprostenol and treprostinil in children less than 12 months of age. *Pulm Circ*. 2013; 3(4): 862-869.
16. Olson E, Lusk LA, Fineman JR, Robertson L, Keller RL. Short-term treprostinil use in infants with congenital diaphragmatic hernia following repair. *J Pediatr*. 2015; 167(3): 762-764.
17. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, Ivy DD, Adatia I, Chung WK, et al; American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132(21): 2.037-2-099.

Edita:

  
EDICIONES MAYO, S.A.  
©2017 EDICIONES MAYO, S.A.  
Aribau, 168-170  
08036 Barcelona

C/ López de Hoyos, 286  
28043 - Madrid

Depósito legal:  
B-38.889-2003

Reservados todos los derechos. Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos, aun citando la procedencia, sin la autorización del editor. El contenido de esta revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

Este número se ha publicado con ayuda de una beca  
sin restricciones de Ferrer