

# TERAPÉUTICA INTERNACIONAL

P. J. MORENO ÁLVAREZ

*Centro de Documentación. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid*

## **NITISINONA (ORFADIN®) LABORATORIO: SWEDISH ORPHAN INTERNATIONAL**

País de registro: EE.UU.

Fecha: julio de 2001.

**Presentación:** cápsulas de 3 mg, 5 mg y 10 mg.

La tirosinemia tipo I es una enfermedad hereditaria caracterizada por una deficiencia de la enzima fumari-lacetoacetasa hidrolasa, siendo la última enzima en la vía catabólica de la tirosina. Su déficit conlleva una elevación de los niveles de tirosina y fenilalanina. La clínica se caracteriza por una insuficiencia hepática progresiva, aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular, coagulopatía, crisis dolorosas neurológicas y disfunción de los túbulos renales. Existe una forma aguda que aparece en neonatos antes de los 6 meses de vida, una forma subaguda que aparece entre los 6-12 meses y una forma crónica que no aparece hasta superado el año de vida. Las restricciones dietéticas de tirosina y fenilalanina son la opción terapéutica disponible hasta ahora y permiten una mejora de la función renal, pero no detiene la progresión de la enfermedad. El trasplante hepático puede corregir algunas de las alteraciones metabólicas excepto las relacionadas con la disfunción renal.

La nitisinona es un nuevo fármaco que actúa inhibiendo de forma reversible a la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa. Esta enzima es la segunda en la vía catabólica de la tirosina y por tanto su inhibición va a tener utilidad en el tratamiento de la tirosinemia tipo I. La nitisinona es un inhibidor de tipo competitivo, que actúa al principio de la vía metabólica evitando la acumulación de intermediarios catabólicos que se acumulan en esta patología y que posteriormente son transformados en metabolitos tales como la succinilacetona o la succinilacetona, responsables de la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad típicas de esta patología. Además la succinilacetona tiene capacidad para inhibir la vía anabólica de porfirinas, acumulándose el 5-aminolevulinato que es una sustancia neurotóxica responsable de las crisis porfíricas características de esta enfermedad. Sin embargo y debido al mecanismo de acción de este fármaco, se produce una elevación de los niveles plasmáticos de tirosina, por lo que el tratamiento con este fármaco debe seguir acompañándose de una restricción dietética de tirosina y fenilalanina. La nitisinona ha sido aprobada por la FDA junto con la restricción dietética de tirosina y fenilalanina en el tratamiento de la tirosinemia hereditaria de tipo I.

No existen estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos, por lo que los datos disponibles son de estu-

dios en ratas y adultos sanos. La biodisponibilidad es superior al 90% tras su administración oral y la eliminación de metabolitos es fundamentalmente por vía renal. Presenta una semivida de eliminación bastante prolongada, aproximadamente de unas 54 horas (adultos sanos).

Dentro del perfil de efectos adversos destacan los cuadros de trombocitopenia (3%) y leucopenia (3%), sin embargo no se registraron episodios de infección o hemorragia. En la mayoría de los casos estos cuadros remitieron al disminuir la dosis aunque en alguna ocasión se debió suspender la administración. Es recomendable monitorizar las plaquetas y leucocitos regularmente durante la terapia, así como realizar un examen ocular antes de iniciar la terapia. También debe monitorizarse la función hepática incluyendo la determinación de alfa-fetoproteína, pues una elevación de ésta puede alertarnos de la pérdida de eficacia del tratamiento. Los niveles plasmáticos de tirosina deben permanecer por debajo de 500 micromoles/litro para evitar los efectos tóxicos oculares y dermatológicos: úlceras corneales, dolor ocular, fotofobia. Otros efectos adversos infrecuentes pero que revisten gravedad son: tumor cerebral, encefalopatía, cianosis, bronquitis, insuficiencia respiratoria, septicemia, etc.

La dosis inicial debe ser individualizada para cada paciente, recomen-

dándose una dosis de 1 mg/kg/día dividido en dos tomas. Si los parámetros bioquímicos no se normalizan en un mes (excepto niveles plasmáticos de succinilacetona que tardan casi tres meses en normalizarse), debe incrementarse la dosis hasta un máximo de 1,5 mg/kg/día, en cualquier caso la dosis de 2 mg/kg/día debe considerarse como máxima para cualquier paciente. Debe administrarse una hora antes de las comidas aunque no está del todo claro la influencia de los alimentos en su biodisponibilidad.

En un estudio abierto sobre 207 pacientes en el que la duración media del tratamiento fue de 22 meses, se midieron niveles de succinilacetona en orina, en plasma y porfobilinógeno sintasa eritrocitaria. El 100% de los pacientes presentaban valores de excreción urinaria de succinilacetona por debajo del límite de referencia, el 87% presentaba niveles plasmáticos del mismo metabolito también por debajo del límite de referencia. Además la actividad de la porfobilinógeno sintasa eritrocitaria aumentó por encima de los valores de referencia en el 100% de los pacientes. En lo referente a la supervivencia se han comparado los datos con controles históricos de forma que en estos últimos la supervivencia a los 2 y 4 años, en pacientes que desarrollaban la tirosinemia a los 2 meses, era del 29% y en los pacientes tratados con nitisinona del 88%. Por otra parte en pacientes que desarrollaban la tirosinemia a los 6 meses la supervivencia a los 2 y 4 años era del 74 y 60% respectivamente vs 94% en el grupo de nitisinona.

Aunque no se disponen de suficientes datos sobre su efectividad en la prevención de la insuficiencia hepática, los resultados disponibles sugieren una marcada reducción (75%) en el riesgo de fallo hepático temprano. También se ha comprobado una reducción en la incidencia de crisis porfíricas de 5-20% casos/año en los controles a 0,3% casos/año en el grupo experimental. Por último se comprobó que la función renal tras un año permanecía estable y no empeoraba. Durante los 22 meses del estudio se

midió una incidencia de un 13% para el trasplante hepático, 7% de fallo hepático, 5% de tumores hepáticos y un 0,5% de crisis porfíricas.

Este fármaco viene a cubrir un hueco en la terapéutica que existía hasta ahora, debe considerarse tratamiento de elección (junto con las restricciones dietéticas) para la tirosinemia hereditaria de tipo I. Debe iniciarse lo antes posible pues los datos disponibles sugieren que si se comienza la terapia antes de los 2 años, se reduce el riesgo de carcinoma hepático, efecto que no se consigue si se retrasa el tratamiento. Sin embargo un 10% de los pacientes serán refractarios al tratamiento y entonces estará indicado el trasplante hepático. En lo referente al inicio tardío, los datos disponibles indican que sólo es útil como terapia paliativa.

También se está estudiando actualmente su utilización en los enfermos de alcaptonuria, indicación que fue valorada positivamente por el comité de medicamentos huérfanos de la EMEA en el pasado mes de marzo.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de la FDA. <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/212321bl.pdf>>. (Consulta: 15/06/2002).
2. Nitisinone (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series. 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> (Consulta: 15/06/2002).
3. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340 (8823): 813-7.

## ERTAPENEM (INVANZ®) LABORATORIO: MERCK SHARP & DOHME

País de registro: Unión Europea, EE.UU.

Fecha: mayo de 2002, noviembre de 2001.

**Presentación:** viales de 1 g (i.v. e i.m.).

Este nuevo antimicrobiano de la familia de los carbapenémicos presen-

ta, al igual que sus compañeros de grupo, un gran espectro antibacteriano. Actúa uniéndose a las proteínas fijadoras de penicilinas e inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, siendo comparable su capacidad de unión a la del imipenem. Su mayor eficacia la presenta en infecciones por patógenos gram negativos resistentes, particularmente enterobacterias multiresistentes. Los estudios *in vitro* muestran una mayor actividad que imipenem frente a enterobacterias pero menor actividad frente a cocos gram positivos además de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* La mayoría de cepas de los estafilococos, enterobacterias y *Haemophilus influenza* se inhiben por concentraciones inferiores a 1 mcg/mL. En el otro extremo tenemos los enterococos, estafilococos oxacilina-resistentes y *Pseudomonas spp.* que son resistentes. Es estable frente a la hidrólisis de muchas betalactamasas (penicilasas, cefalosporinas) pero es hidrolizado por las metalo-betalactamasas. Presenta mayor estabilidad frente a la hidrólisis por la dihidropeptidasa I renal que el imipenem, por lo que no es necesario asociarlo a cilastatina.

La autorización de comercialización incluye el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas intraabdominales, de piel y tejidos blandos, del tracto urinario y pélvica. No está indicado su uso en infecciones por *Pseudomonas* o *Enterococcus*.

La dosis recomendada de ertapenem es de 1g/día durante 5-14 días por vía i.m. o durante 7 días por vía i.m. En algunos estudios fue administrado durante 3 días tras lo cual se instauró la terapia secuencial con ciprofloxacino o amoxicilina/clavulánico en función del tipo de infección.

Presenta una biodisponibilidad del 90% por vía i.m. y se une a proteínas plasmáticas en una elevada proporción (85-95%), aunque este porcentaje depende de los niveles plasmáticos, esto condiciona su perfil farmacocinético no lineal. No se metaboliza en hígado y por tanto no inhibe a enzimas hepáticas como el Cit P450 o la glicoproteína P. Un 80% se excreta

por riñón y otro 10% en heces. Debido a su distribución a leche materna, se aconseja la alimentación con leche artificial durante el tratamiento y hasta 5 días tras suspender el tratamiento. Su semivida de eliminación es de unas 4 horas en individuos sanos, sin embargo en pacientes con insuficiencia renal avanzada esta puede alargarse hasta las 14 horas. Este hecho junto al aumento del área bajo la curva (AUC), que puede llegar a multiplicarse por 7, determinan que deba reducirse la dosis a la mitad. Sin embargo no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Entre los efectos adversos los más frecuentes son los de tipo gastrointestinal como las diarreas y las náuseas. A nivel cardiovascular pueden presentarse episodios de fallo cardíaco, arritmia, edema y dolor torácico. Las convulsiones son más frecuentes en pacientes con alteraciones del SNC y compromiso de la función renal. La mayor susceptibilidad de la población anciana a sufrir alteración de la función renal hace recomendable monitorizarla y estar alerta para modificar la dosis en caso necesario. El contenido en lidocaína del disolvente contraindica su uso en pacientes con hipersensibilidad a los anestésicos locales de tipo amida. La administración conjunta con probenecid compite con la secreción tubular y por tanto reduce el aclaramiento del ertapenem aumentando el AUC un 25%, y la vida media de 4 a 8 horas. Debe extremarse las precauciones en pacientes con hipersensibilidad a otros beta-lactámicos, y en pacientes con historial de sensibilidad a múltiples alérgenos.

En estudios comparativos vs ceftriaxona, en infecciones complicadas del tracto urinario y neumonía adquirida en la comunidad, se comprobó la equivalencia terapéutica de 1 g/24h de ertapenem con 1 g/24h de ceftriaxona, permitiendo ambos regímenes la terapia secuencial a amoxicilina/clavulánico después de 3 días de tratamiento. En el estudio más grande llevado a cabo sobre infecciones intraabdominales, 1 g/24h de ertapenem mostró una eficacia similar a 3,375 g/6 h de piper-

racilina/tazobactam (79 vs 76% de tasa de respuesta clínica). También ha mostrado su equivalencia con la asociación ceftriaxona/metronidazol (1 g vs 2/0,5 g).

Actualmente debe considerarse el ertapenem en pacientes con infecciones severas por gram negativos resistentes, fundamentalmente enterobacterias multirresistentes. También es útil en infecciones polimicrobianas severas (aeróbica/anaeróbicas) como las intraabdominales. Su principal ventaja es la posología, pues debido a la semivida de eliminación con una sola administración diaria es suficiente. Además permite aplicar terapia secuencial a amoxicilina/clavulánico o ciprofloxacino según tipo de infección. Por otra parte su mayor resistencia a la hidrólisis por la dihidropeptidasa renal evita tener que asociarlo a cilastatina. El principal inconveniente es la falta de estudios comparativos con otros carbapenems para esclarecer su papel en el grupo.

### Bibliografía

1. Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. <<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/invanz/invanz.htm>>. (Consulta: 15/06/2002).
2. Ertapenem (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series. 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> (Consulta: 15/06/2002).
3. Ficha técnica de la FDA. <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/213371bl.pdf>>. (Consulta: 15/06/2002).
4. Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Pérez NQ, et al. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (11): 1460-8.
5. Ortiz-Ruiz G, Caballero-López J, Friedland IR, Woods GL, Carides A. A study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (8): 1076-83.

**TRIOXIDO DE ARSÉNICO  
(TRISENOX®)  
LABORATORIO: CELL  
THERAPEUTICS INC.**

País de registro: Unión Europea, EE.UU.

Fecha: marzo de 2002, noviembre de 2000

**Presentación:** ampollas de 10 mg/10 mL.

Este fármaco antineoplásico clasificado como medicamento huérfano, está indicado en la inducción de la remisión y consolidación de la leucemia promielocítica aguda (LPA) en pacientes refractarios o que han recaído al tratamiento estándar y que presenten la translocación cromosómica t(15;17) o expresen el gen PML/RAR alfa. La LPA es una enfermedad rara caracterizada por la acumulación en la médula ósea de blastos y promielocitos anormales. La enfermedad se caracteriza por una translocación entre los cromosomas 15 y 17 lo que conduce a una síntesis aberrante del receptor alfa del retinoico. Los pacientes con t15:17 son ácido transretinoico (ATRA) sensibles y los t11:17 son ATRA resistentes. El tratamiento de esta patología presenta dos fases, una primera de inducción para obtener la remisión y una segunda fase de consolidación. Actualmente el estándar terapéutico es ATRA más quimioterapia con antraciclinas (90% de respuesta completa). El ATRA puede utilizarse también como terapia de mantenimiento y reducir el riesgo de recaída.

Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, aunque *in vitro* se ha comprobado que provoca cambios morfológicos y fragmentación de la cadena de ADN, característicos del proceso de apoptosis, en las células afectadas de LPA. Tiene por tanto propiedades apoptogénicas y anti-proliferativas en células de LPA. La apoptosis selectiva de células LPA podría estar mediada por la activación de proteasas dependientes de cisteína.

Debe administrarse en infusión i.m. durante 1-2 horas aunque puede prolongarse hasta las 4 horas si se observan reacciones agudas vasomotoras. Se recomienda una primera etapa de inducción con dosis de 0,15 mg/kg-día hasta remisión en la médula ósea (12-39 días) o un máximo de

60 dosis y posteriormente una segunda fase de consolidación transcurridas 3-6 semanas de la fase anterior y en la que se administraran 25 dosis de 0,15 mg/kg/día con una posología individualizada durante 5 semanas. La toxicidad gastrointestinal impide que se preparen formulaciones orales.

De forma general los compuestos inorgánicos de arsénico presentan una buena disponibilidad llegando esta incluso al 90%. Distribuye a glóbulos rojos y a otros tejidos como riñones y bazo, presenta un volumen de distribución muy reducido, unos 4 litros. Se une en un 96% a hemoglobina y se metaboliza fundamentalmente en hígado mediante reducción y metilación. Se acumula fundamentalmente en hígado, riñón, corazón, pulmón y tejidos con alto contenido en grupos sulfhidrilos: pelo y uñas. Algunos datos indican que su metabolismo puede saturarse con dosis entre 0,2-1mg/día, aunque no está totalmente establecido. Su semivida de eliminación es de 12 horas y se elimina fundamentalmente por orina y bilis.

Entre sus efectos adversos destaca el síndrome de diferenciación de la LPA, cuadro que se caracteriza por la aparición de fiebre, disnea, infiltrados pulmonares e incluso leucocitosis. Este cuadro puede tener un desenlace fatal y debe tratarse con esteroides a la menor sospecha sin que sea necesario en la mayoría de los pacientes suspender el tratamiento con el trióxido de arsénico. También es frecuente la aparición de efectos adversos hematológicos: hiperleucocitosis (50%), trombocitopenia (19%), y anemia (20%). Aunque se consideran efectos adversos graves en la mayoría de los casos no fue necesario la quimioterapia adicional. A nivel cardiovascular es frecuente la aparición de edema (40%), siendo inefectivo el tratamiento con dexametasona, prolongación del segmento QT del electrocardiograma (40%) y bloqueo atrioventricular. El riesgo de que evolucione a una arritmia ventricular del tipo *torsade de pointes* se eleva si se está administrando otros fármacos que también prolonguen el intervalo QT o en aquellos pacientes con historial de este cuadro.

A nivel endocrino los efectos adversos más frecuentes son la aparición de hipokalemia (50%), hipomagnesemia (45%), hiperkalemia (18%), hipocalcemia (10%) e hiperglucemia grave(45%). La hepatotoxicidad puede afectar a un 63% de pacientes recién diagnosticados y es la responsable de muerte de 2 pacientes. En su perfil toxicológico destaca que la administración crónica de bajas dosis orales pueden provocar lesiones en la piel, hígado, riñones y neuropatía periférica. Algunos pacientes han desarrollado una rápida resistencia además de estar descritos varios casos de muerte repentina.

Antes de iniciar la terapia debe realizarse un electrocardiograma, determinar niveles de potasio, calcio y magnesio y suspender la medicación que prolongue el intervalo QT. Es recomendable seguir monitorizando los electrolitos durante la terapia así como la hematología y la coagulación dos veces en semana, además de realizar un electrocardiograma semanal. Debe extremarse las precauciones si se administra con otros fármacos que prolongan el intervalo QT como algunos antiarrítmicos o tioridazina y con aquellos que alteran los electrolitos como diuréticos y anfotericina B.

La autorización se basó en dos ensayos clínicos no randomizados, que incluyeron a 52 pacientes que habían recaído o eran refractarios a la terapia estándar. En el estudio de mayor tamaño la tasa de remisión completa fue del 85%, frente a un 92% en el estudio más pequeño (global: 87%). En el subgrupo de pacientes que habían recaído antes de un año, este porcentaje se situó en el 82 frente al 55% de los que recibieron el tratamiento cuando había transcurrido más de un año desde que se hubiera suspendido la terapia estándar. Tras un seguimiento medio de 484 días la tasa de supervivencia se situó en el 66% y el 36-58% permanecían libres de enfermedad.

Aunque su efectividad parece similar a la de ATRA, la duración de los ensayos realizados no asegura que la remisión se prolongue en el tiempo

con tasas elevadas. El grupo de pacientes con temprana recaída tras ATRA debe investigarse más profundamente. Debe ser considerado como terapia de segunda línea en la LPA, siendo especialmente útil en pacientes refractarios y que recaen con la terapia convencional. Según el estudio la tasa de remisión completa oscila entre 66-93% y la mediana de progresión entre 17-23 meses.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de la FDA. <[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-248\\_Trisenox.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-248_Trisenox.htm)>. (Consulta: 19/06/2002).
2. Arsenic trioxide (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series. 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> (Consulta: 19/06/2002).
3. Ficha técnica e informe de evaluación científica de la EMEA. <<http://www.eudra.org/humandocs/humans/epar/trisenox/trisenox.htm>>. (Consulta: 19/06/2002).
4. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3852-60.

## TREPROSTINILO (REMODULIN®) LABORATORIO: UNITED THERAPEUTICS CORP

País de registro: EE.UU.

Fecha: mayo de 2002.

**Presentación:** viales multidosis de 20 mL (1 mg/mL, 2,5 mg/mL, 5 mg/mL y 10 mg/mL).

El treprostínilo es un derivado prostaciclínico sintético análogo del epoprostenol para administración subcutánea. El treprostínilo está catalogado como medicamento huérfano y recientemente ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial, clases II-IV según la *New York Heart Association*, con el objetivo de disminuir los síntomas asociados al ejercicio físico. Esta aprobación, recibida mediante la vía acelerada, está condicionada a los resultados de estudios controlados postcomercialización.

El treprostínilo consigue una mejora hemodinámica y de la capacidad

física de pacientes con hipertensión pulmonar gracias, por un lado a su actividad vasodilatadora directa de las arterias pulmonares y sistémicas, y por otro lado a su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria. En estudios con animales se ha observado que además reduce la postcarga del corazón, incrementa el gasto cardíaco y el volumen cardíaco así como un efecto inotrópico negativo dependiente de la dosis.

A diferencia del epoprostenol es estable a temperatura ambiente y se administra mediante un nuevo dispositivo de liberación por vía subcutánea, lo que debería reducir el riesgo de sepsis frente al epoprostenol.

Presenta un perfil farmacocinético lineal a dosis terapéuticas siguiendo su distribución un modelo bicompartimental. Su biodisponibilidad por vía subcutánea es prácticamente del 100% uniéndose en un 90% a proteínas plasmáticas. Su semivida de eliminación oscila alrededor de las 3 horas y se metaboliza fundamentalmente en el hígado aunque no se conoce con certeza cual es la enzima implicada. Se elimina fundamentalmente por orina (79%) y en heces (13%).

La dosificación requiere un ajuste individual según la evolución del paciente. Se administra mediante infusión continua subcutánea, por lo que va a ser necesario utilizar una bomba de infusión. La dosis inicial recomendada es de 1,25 ng/kg/min aunque puede disminuirse a 0,625 ng/kg/min si presenta mala tolerancia al fármaco. Los incrementos semanales de dosis no deben superar los 1,25 ng/kg/min, durante las primeras 4 semanas y 2,5 ng/kg/min con posterioridad. En pacientes con insuficiencia hepática moderada el aclaramiento puede sufrir una reducción hasta del 80% por lo que en estos pacientes la dosis inicial debe reducirse a 0,625 ng/kg/min. No se han realizado estudios en

enfermos renales y a pesar de su elevada unión a proteínas plasmáticas, tampoco se tiene constancia de interacciones significativas con fármacos que se unan de forma importante a proteínas plasmáticas. Debe evitarse la suspensión o reducción brusca de dosis pues esto puede desencadenar un empeoramiento del paciente.

El dolor y la reacción alérgica (eritema, induración) en el lugar de administración fue el efecto adverso registrado con más frecuencia en los ensayos clínicos (85%) requiriéndose analgésicos hasta en el 20% de los pacientes. Otros efectos adversos frecuentes son el dolor de cabeza, los vómitos y la diarrea, en algunos casos estos síntomas fueron severos y tuvo que suspenderse la administración. Con respecto al dispositivo de administración no se han reportado infecciones relacionadas.

Debe tenerse precaución en pacientes que presenten edema pulmonar o enfermedad veno-oclusiva pulmonar, insuficiencia renal e hipotensión y monitorizarse pacientes en tratamiento con antihipertensivos así como pacientes anticoagulados ya que la bajada de tensión que produce por su acción vasodilatadora o las hemorragias que provoca, puede agravar la situación clínica del paciente.

La aprobación se ha basado fundamentalmente en dos ensayos clínicos controlados con placebo, multicéntricos, doble ciego y randomizados con un total de 470 pacientes en los que la variable principal fue la distancia recorrida por el paciente durante 6 minutos. El efecto del fármaco sobre esta variable fue pequeño y no alcanzó significación estadística, sin embargo la variación media desde el inicio de la terapia hasta el final fue de 10 metros para el treprostinil y 0 metros para el placebo. Donde si se alcanzó la significación estadística fue en la variable combinada (incremento en la distancia

recorrida durante 6 minutos y mejora en la disnea de Borg). Los principales beneficios clínicos encontrados han sido la mejora hemodinámica, de síntomas clínicos y en la calidad de vida. Sin embargo no se ha encontrado evidencia de reducción de la mortalidad o trasplante. La frecuencia de suspensión del tratamiento por falta de respuesta oscila entre el 6 y el 21%. De los estudios se desprende que la capacidad física mejora a largo plazo, pues en los estudios a corto plazo no mostró mejoras.

Ante la falta de estudios publicados y la falta de comparaciones con epoprostenol y bosentan, la comparación cruzada sugiere que el treprostinil puede ser menos efectivo. Tampoco existen datos sobre la supervivencia a largo plazo. Por tanto actualmente debe considerarse como una alternativa a los otros dos fármacos y reservado a aquellos pacientes que respondan pobremente a la terapia estándar (anticoagulantes, diuréticos, digoxina y antagonistas del calcio).

Por tanto como principales ventajas de este fármaco pueden destacarse su mayor estabilidad, su administración más cómoda para el paciente y su mayor semivida de eliminación y entre sus desventajas que parece menos efectivo que el epoprostenol, aunque harán falta estudios comparativos para esclarecer este punto.

## Bibliografía

1. Ficha técnica de la FDA. <<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21272lbl.pdf>>. (Consulta:20/06/2002).
2. Treprostinil (Drug Evaluation). Drug Dex Information System. Micromedex Healthcare Series 2002. <<http://mdxsefh.gpm.es>> (Consulta:20/06/2002).
3. 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): 800-4