

Plan de farmacovigilancia

activa para el producto REMODULIN® (TREPROSTINIL)

Plan for REMODULIN® active pharmacovigilance (TREPROSTINIL)

Investigadores: Dres. Alejandro Cortez¹, Arnulfo Romero², Oscar Mora³, Rodrigo Machuca⁴, Nicolás Russo⁵, Jesnel Guevara⁶, Yarel Pernía Harris⁷, Armando Alvarado⁷, Crisálida Sarmiento⁸, Francisco Sánchez⁹.

¹Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Distrito Capital; ²Hospital Universitario de Maracaibo; ³Hospital Militar "Dr. Guillermo Hernández Jacobsen, San Cristóbal, Estado Táchira; ⁴Policlínica Metropolitana, Caracas, Distrito Capital; ⁵Hospital "Dr. Rafael Medina Giménez", Pariata, Estado Vargas; ⁶Hospital del IVSS Adolfo Pons, Maracaibo, Estado Zulia; ⁷Hospital Chiquinquirá, Maracaibo, Estado Zulia; ⁸Hospital del IVSS "Dr. Julio Carnevali Salvatierra, Mérida, Estado Mérida; ⁹Hospital Universitario HULA, Mérida, Estado Mérida.

Recibido: 20/10/2013

Aceptado: 21/11/2013

Resumen

Antecedentes: La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es un padecimiento grave. El tratamiento se basa en análogos de prostaciclina. Treprostinil subcutáneo tiene efecto sobre la capacidad de ejercicio y mejoría de síntomas, calidad de vida y hemodinámica pulmonar.

Metodología: Se trató de un estudio Fase IV, en pacientes con HAP. En cada consulta se realizó una evaluación clínica general y de capacidad de ejercicio, escala de disnea de Borg, signos y síntomas de HAP, clase funcional y seguridad.

Resultados: Ingresaron 34 pacientes. El promedio de edad fue $46 \pm 20,2$ años. Veintiséis ingresaron con clase funcional IV (NYHA) y ocho, grado III; al término, 76% fue clase funcional II y 24% clase funcional III. Al inicio la distancia caminada en 6 minutos fue 104,62 m y al final esta aumentó a $293 \pm 82,5$ m ($p < 0.001$). La disnea de Borg varió de $6 \pm 2,12$ a $3,29 \pm 1,7$ ($p < 0.001$). La presión arterial pulmonar descendió de $76,58 \pm 28,9$ mmHg a $45 \pm 11,8$ mmHg ($p < 0.001$). La dosis administrada subió de $2,63 \pm 2,5$ a $16,38 \pm 11,5$ ng/Kg/min. El principal evento adverso fue dolor en el sitio de administración, el resto presentó cefalea, náuseas y diarrea, que no ameritaron el retiro del tratamiento. Un caso de celulitis requirió el retiro del tratamiento.

Conclusión: Se demostró que el producto es efectivo y seguro en el tratamiento de la HAP, mejorando la distancia caminada, disminuyendo la escala de disnea y la presión de la arteria pulmonar. No hubo eventos adversos graves.

Palabras claves: Treprostinil, hipertensión arterial pulmonar, farmacovigilancia.

Abstract

Background: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) is a serious condition. Treatment is based on prostacyclin analogues. Subcutaneous treprostinil has an effect on exercise capacity and improvement in symptoms, quality of life and pulmonary hemodynamics. Methodology: This was a Phase IV study in patients with PAH. At each visit a general clinic and evaluation of exercise capacity, Borg dyspnea scale, signs and symptoms of PAH functional class and safety was conducted.

Results: 34 patients were recruited. The mean age was 46 ± 20.2 years. Twenty six had functional class IV (NYHA) and eight class III; at the end, 76% was functional class II and 24% class III. At baseline, distance walked in 6 minutes was 104.62 m and at the end was increased to 293 ± 82.5 m ($p < 0.001$). The Borg dyspnea ranged from 6 ± 2.12 to 3.29 ± 1.7 ($p < 0.001$). Pulmonary arterial pressure decreased from 76.58 ± 28.9 mmHg to 45 ± 11.8 mmHg ($p < 0.001$). Dose was increased from 2.63 ± 2.5 to 16.38 ± 11.5 ng / kg / min. The main adverse event was pain at the site of administration; others presented headache, nausea and diarrhea, which did not need treatment withdrawal. A case of cellulitis requiring treatment withdrawal.

Conclusion: It was shown that the product is effective and safe in the treatment of PAH, improving distance walked, reducing dyspnea scale and pulmonary artery pressure. There were no serious adverse events.

Keywords: Treprostinil, pulmonary arterial hypertension, pharmacovigilance.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por alteraciones vasculares que provocan una obstrucción de la microcirculación pulmonar¹. Este proceso se conoce como remodelación vascular pulmonar, que conlleva una progresiva elevación de las resistencias vasculares pulmonares e insuficiencia ventricular derecha como evento final¹. Se han reconocido diversos mecanismos fisiopatológicos, tales como la producción alterada de vasodilatadores y vasoconstrictores, alteraciones de los canales iónicos celulares y de los mecanismos angiogénicos, la sobreexpresión del sistema transportador de serotonina y un aumento de la matriz extracelular. Ante la evidencia de esta gran complejidad, no es extraño que los fármacos existentes no puedan revertir las lesiones vasculares de la enfermedad¹.

La HAP se define por una presión arterial pulmonar media igual o mayor de 25 mmHg en reposo, o igual o mayor de 30 mmHg con el ejercicio².

Los síntomas³ más frecuentes que caracterizan la enfermedad son de inicio progresivo. En la mayoría de los casos el síntoma inicial es disnea de esfuerzo³, de aparición gradual, y fatiga, ambas inespecíficas, por lo que el diagnóstico de la HAP suele retrasarse hasta dos años desde el inicio de los síntomas⁴ y por ende, comprometer el pronóstico. El dolor torácico y el síncope o presíncope, particularmente con el ejercicio, indican una fase de mayor compromiso del gasto cardiaco. También es común la presencia de edemas periféricos y fenómeno de Raynaud, asociándose este último a un peor pronóstico, de allí que los signos dependen de la gravedad del proceso de base⁴.

Con la finalidad de unificar criterios, tanto diagnósticos como terapéuticos, la HAP a su vez, se clasifica desde el punto de vista diagnóstico en cinco grupos⁵, a saber: HAP debida a falla cardíaca izquierda, HAP debida a neumopatías y/o hipoxia, HAP trombo embólica crónica (HPTEC) e HAP de mecanismo desconocido y/o mixto. La HAP idiopática (HPI), la HAP familiar (HPF), la HAP asociada con enfermedades del colágeno, con trastornos sistémicos pulmonares congénitos, con hipertensión portal, con infección por VIH, con drogas o con toxinas, entre otras afecciones, la HAP asociada con el compromiso capilar o venoso significativos y la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, se clasificaron en conjunto, por sus similitudes clínicas y por su respuesta al tratamiento, como HAP⁵.

El pronóstico de la HAP era adverso, con una supervivencia promedio de 2,8 años, cuando no se disponía de tratamientos eficaces⁶. Los avances en la terapia médica en los últimos años produjeron una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes con HAP⁶. De igual forma, se emplea la clasificación funcional de la New York Heart Association / Organización Mundial de la Salud (NYHA/WHO)^{7,8,9,10}.

El epoprostenol⁶ o prostaciclina es un producto endotelial derivado del ácido araquidónico y tiene propiedades vasodilatadoras, antiagregantes plaquetarias y antiproliferativas a través de la vía del adenosinmonofosfato cíclico. La prostaciclina sintética y los metabolitos de la prostaciclina están reducidos o ausentes en los vasos y el suero de los pacientes con HAP¹¹.

El treprostinil subcutáneo es otro análogo del epoprostenol que presenta una mayor estabilidad y una vida media más larga^{12,13}. Tiene un efecto, dependiente de la dosis, sobre la capacidad de ejercicio y mejora los síntomas, la calidad de vida y la hemodinámica pulmonar¹⁴. A diferencia de otros ensayos clínicos, el ensayo fundamental sobre el treprostinil incluyó a un número importante de pacientes en clase funcional II, por lo que la Food and Drug Administration estadounidense autorizó su uso a partir de dicha clase funcional^{15,16}. Su efecto adverso más importante es el dolor en el lugar de la punción¹⁴.

El treprostinil consigue una mejora hemodinámica y de la capacidad física de pacientes con hipertensión pulmonar¹³, por un lado, gracias a su actividad vasodilatadora directa de las arterias pulmonares y sistémicas, y por otro lado a su capacidad de inhibir la agregación plaquetaria¹³. En estudios con animales se ha observado que además reduce la post-carga del corazón, incrementa el gasto cardiaco y el volumen cardiaco así como un efecto inotrópico negativo dependiente de la dosis¹⁷⁻²⁰. A diferencia del epoprostenol, es estable a temperatura ambiente y se administra mediante un nuevo dispositivo de liberación por vía subcutánea²¹, lo que debería reducir el riesgo de sepsis frente al epoprostenol. Presenta un perfil farmacocinético²¹ 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 cuál es la enzima implicada. Se elimina principalmente por orina (79%) y en heces (13%)²¹.

La dosificación requiere un ajuste individual según la evolución del paciente. Se administra mediante infusión continua subcutánea²², utilizando una bomba de infusión (bomba de infusión continua Medtronic®), la cual es suministrada al paciente sin costo alguno por el Laboratorio mientras dure su tratamiento. 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, manifestada por cefalea, vómitos, diarrea, lipotimias e hipotensión²².

Este estudio fue realizado con la finalidad de efectuar una farmacovigilancia activa de Remodulin® Solución Inyectable, mediante un estudio observacional; registrando efectividad y tolerabilidad.

Tipo de Proyecto

De farmacovigilancia, Fase IV, prospectivo, abierto.

Pacientes seguidos

- Pacientes con diagnóstico de HAP, con clases funcionales II-IV.
- Pacientes con indicación de Remodulin® solución para infusión, a los cuales se les administró el producto.
- Pacientes en quienes se han respetado las contraindicaciones absolutas para el uso de este medicamento.

Metodología

Se trató de un estudio abierto, multicéntrico (Caracas, Maracaibo, San Cristóbal), en pacientes con HAP. Los pacientes del estudio fueron evaluados en las consultas de los médicos especialistas investigadores de los centros hospitalarios participantes (Hospital Militar de Caracas “Dr. Carlos Arvelo”, Hospital Universitario de Maracaibo, Hospital Militar “Cap. Guillermo Hernández Jacobsen”, San Cristóbal; Instituto Médico La Floresta, Caracas; Hospital Dr. Adolfo Pons, Maracaibo del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales). Para el momento del ingreso en el estudio, cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión-exclusión (pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 70 años, con diagnóstico de HAP clase funcional II-IV, con indicación de Remodulin® solución para infusión, sin contraindicación para el uso del producto), recibió tratamiento con Remodulin® Solución Inyectable, a través de infusión continua por vía subcutánea.

En cada consulta se realizó una evaluación clínica general que incluyó signos vitales, clase funcional, examen físico detallado por órganos y sistemas y una evaluación de la capacidad de ejercicio con la distancia caminada en 6 minutos (Caminata de 6 minutos), la escala de disnea de Borg²³, los signos y síntomas de HAP y la clase funcional de la NYHA. La seguridad se evaluó mediante examen físico, evaluaciones clínicas de laboratorio (hematología completa, química sanguínea [glicemia, urea, creatinina, aminotransferasas]) y reporte de eventos adversos.

Ingresaron al programa de Farmacovigilancia activa, pacientes a los cuales se les indicó el producto. El médico tratante recibió instrucciones sobre la manera de llevar un formulario de reporte, con todos los datos anteriores. Los formularios fueron devueltos al finalizar el año del inicio del período de Farmacovigilancia activa al departamento de Farmacovigilancia de la empresa para el reporte anual.

Producto evaluado

Remodulin® (Treprostinil) solución inyectable:

- REMODULIN® 1 mg/mL Solución Inyectable, oficio N° 03372 del 01.04.2011 SR-E.F. 08-0357.
- REMODULIN® 2,5 mg/mL Solución Inyectable, oficio N° 03374 del 01.04.2011 SR-E.F. 08-0412
- REMODULIN® 5 mg/mL Solución Inyectable, oficio N° 07758 del 08.07.2011 SR-E.F. 08-0358
- REMODULIN® 10 mg/mL Solución Inyectable, oficio N° 03373 del 01.04.2011 SR-E.F. 08-0413

Variables registradas en el formulario de reporte

- Relativas al paciente:
 - Iniciales del paciente, teléfonos y direcciones, edad, sexo, diagnósticos secundarios, duración de la HAP, medicación concomitante. Médico tratante, centro de tratamiento.
- Relativas al producto:
 - Fecha de inicio, dosis de inicio, reporte trimestral de dosis/días de administración.
- Referente a la efectividad:
 - Caminata de 6 minutos, escala de mejora de la disnea de Borg.
- Referente a la tolerancia:
 - Reporte de presencia de efectos adversos severos, descritos o no, intensidad, descripción y tratamiento. Entendida por severa o grave cualquier RAM que sea mortal, suponga amenaza vital, ingreso hospitalario o prolongación del mismo, discapacidad o invalidez persistente, malformación congénita; no descrita en cualquier RAM de la cual no existe ninguna referencia y no se explica por el perfil farmacológico.
- Referentes al equipo:
 - Cumplimiento de las pautas de administración (cambio de reservorio, cambio de catéter)

Método estadístico

Se realizó estadística descriptiva y prueba T de Student para las variables de distribución normal y pruebas no paramétricas para las variables de distribución no gaussiana.

Resultados

Se evaluó un total de 34 pacientes, los cuales habían recibido el producto durante 15 meses con un promedio de 14 meses y extremos entre 3 y 48 meses. Distribuidos según el género en 20 mujeres (59%) y 13 hombres (38%) –un paciente no tuvo registrado el sexo en la planilla de reporte de caso-. El promedio de edad fue de 46.03 ± 20.2 años (Tabla N° 1). El comportamiento de la presión arterial reveló un des-

censo significativo desde el punto de vista estadístico de los valores de la PAS y PAD, con respecto a los valores iniciales, sin mayor significado clínico, toda vez que no se vio acompañado de cambios significativos del pulso (Tabla N° 2).

Tabla N° 1. Características demográficas de la población		
	Sexo	Edad
N=34	Femenino 20 (59%)	Promedio 46.03 ± 20.2 años
	Masculino 13 (38%)	Mediana 46 años
	Desconocido 1 (3%)	

Tabla N° 2: Evolución de presiones arteriales, pulso y peso			
	Inicio	Final	T Student
PAS	129,3±19,8	120,39±13,4	0,002
PAD	80,5±12,42	76,29±9,77	0,02
Pulso	88,8±19,17	82,63±9,67	0,08
Peso	63,78±16,9	65,27±14,9	0,56

Todos los casos experimentaban síntomas asociados a su enfermedad de base. El 71% de los casos (24 pacientes) tuvo fatiga; 12 pacientes (35%) tuvieron síncope, mientras el 24% (8 pacientes) presentó edema. Dos pacientes cursaron con dolor torácico y uno con disnea.

Del total de casos, el 76% (25 casos) ingresó con una clase funcional IV de la NYHA mientras que 8 casos ingresaron con una clase funcional III. En un caso no se reportó la clase funcional. Al término de la evaluación (un promedio de 15,5± 9,5 meses), el 76% (22 casos) tuvo una clase funcional II y 7 casos (24%) una clase funcional III. En este punto, es importante mencionar que con excepción de un paciente, el cual ingresó con una clase funcional III que no varió a lo largo del tiempo de evaluación, todos los casos, mejoraron su clase funcional (Tabla N°3).

Tabla N° 3: Cambios en la clase funcional			
Clase	Inicio	Final	Chi ²
II	0 (0%)	22 (76%)	p<0,001
III	8(24%)	7(24%)	p<0,001
IV	25(76%)	0(0%)	p<0,001
NR*	1	5	
Total	33	29	

*No reportado

En cuanto a la eficacia, los pacientes ingresaron con una media de distancia caminada a los 6 minutos de 104,62 y una mediana de 45 m. Al término del período de evaluación, la distancia caminada fue de 293 ± 82,5 m con una mediana de 300 m. Estos datos, así como la escala de Borg y la PAP, muestran una distribución no gaussiana determinada por el test de Kolmogorov-Smirnov. Por esta razón, para su análisis se aplicó la prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon (Tabla N° 4). En el caso de la escala de la disnea de Borg, al

inicio el promedio fue de 6 ± 2,12 y al término de la evaluación fue de 3,29 ± 1,7.

El 82% (23) de los pacientes mejoró en la escala de disnea, el 11% (3) permaneció igual y el 7% (2) empeoró el puntaje de la escala. Seis (6) pacientes no registraron este dato.

En cuanto a la presión de la arteria pulmonar, al inicio los pacientes ingresaron con un promedio de 76,58 ± 28,9 mmHg. Al final del período de evaluación, el promedio fue de 45 ± 11,83 mmHg (Tabla N°4).

Tabla N° 4: Evolución de las variables de eficacia			
Variable	Inicio	Final	P*
Distancia caminada a los 6 minutos (en base logarítmica) m	104,62 ± 118,56	293 ± 82,5	<0.001
Escala de disnea de Borg	6 ± 2,12	3,29 ± 1,7	<0.001
Presión en la arteria pulmonar mmHg	76,58 ± 28,9	45 ± 11,8	<0.001

*Rangos de Wilcoxon (las variables mostraron una distribución no gaussiana determinada por el test de Kolmogorov-Smirnov. Por esta razón, para su análisis se aplicó la prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon)

Hubo un hallazgo importante en cuanto a la dosis administrada, necesaria para mejorar la calidad de vida del paciente. Al inicio, los pacientes recibieron en promedio una dosis de 2,63 ± 2,5 ng/kg/min, mientras que al final de la evaluación, el promedio de dosis fue de 16,38 ± 11,5 ng/kg/min (Tabla N° 5).

Tabla 5: Variación de la dosis de Remodulín			
Variable	Inicio	Final	P*
Dosis recibida (ng/kg/min)	2,63 ± 2,5	16,38 ± 11,5	p<0.001

*Prueba T de Student

El 75% de los pacientes necesitó dosis por encima de 10 ng/Kg/min. Para lograr su mejoría, la dosis máxima utilizada fue de 48 ng/Kg/min, la recibió una paciente de 39 años, la cual logró modificar la distancia caminada de 0 m a 320 m y disminuir la PAP de 140 a 65 mmHg.

En cuanto a las variables de seguridad, un paciente falleció durante un incremento brusco de la presión en la arteria pulmonar, un paciente debió suspender el medicamento debido a una celulitis en la zona de administración. El efecto adverso más reportado fue dolor en el sitio de inyección (47%), cefalea en el 26%, náuseas en el 18% y diarrea en el 15%; estos fueron de carácter moderado y no ameritaron la suspensión del medicamento. No hubo cambios entre los valores promedio iniciales de la hemoglobina (14,19 ± 1,7 g/dL) y los finales (13,5 ± 1,2 g/dL).

Tabla N° 6: Efectos adversos

	N°	%
Sin EA	13	38
Dolor local	16	47
Cefalea	9	26
Náuseas	6	18
Diarrea	5	15
Eritema	2	6
Celulitis	1	3
Dolor Extremidades Inferiores	1	3

Se aprecia el número de eventos adversos que se presentó en el total de los 34 individuos. Nótese que los porcentajes están en relación a este número total. Algunos individuos presentaron más de un evento adverso por lo que el número total de eventos supera el número de individuos.

Discusión

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave, poco frecuente, de baja prevalencia e incidencia⁸. La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en el mundo es de 30 a 50 casos por millón^{24,25}. Esa misma prevalencia existe en Venezuela²⁶. Se presenta con mucha más frecuencia en las mujeres que en hombres, en proporción de tres a uno y con mayor incidencia a partir de los treinta años, aunque esto no es excluyente. “Aproximadamente 250 personas han sido diagnosticadas en el país, pero sólo 120 reciben tratamiento en la actualidad. Se estima que una cantidad mayor, alrededor de 450 personas, podrían estar padeciendo de Hipertensión Arterial Pulmonar sin tener un diagnóstico decisivo”, apunta Olivares en el 2011²⁶. La finalidad de este estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, fue efectuar una Farmacovigilancia activa del producto Remodulín® Solución Inyectable, con un registro de la eficacia y tolerabilidad (seguridad) del mismo.

La investigación realizada en este grupo de 34 pacientes que padece una grave y rara enfermedad, demostró que el producto mejoró la calidad de vida de la totalidad de los mismos, toda vez que se demostró con significancia estadística mejoría importante de la distancia caminada en 6 minutos, a la vez que se disminuyó la escala de la disnea de Borg y disminuyó la presión en la arteria pulmonar. La mejoría de las variables de la calidad de vida fue a la par de una disminución estadísticamente significativa del promedio inicial de las presiones de la arteria pulmonar cuando se comparó con el final del seguimiento, lo cual compagina con la fisiopatología de la enfermedad.

A la par de todo esto, resulta muy importante el hecho de evidenciar que la mejoría de los pacientes fue de la mano con un aumento promedio, significativo desde el punto de vista estadístico, de la dosis administrada. Ya en el estudio

de McLaughlin y col., realizado en 2009¹³, se estableció que el principal evento adverso de la administración del treprostinil por vía subcutánea, era el dolor y el eritema en el sitio de la inyección. Si consideramos que la dosis debió ser aumentada paulatinamente, para alcanzar el efecto deseado en la calidad de vida del paciente, lo cual además está establecido en la forma de administración del producto, entonces es fácil deducir que a mayor necesidad de dosis, mayor es el volumen infundido y en consecuencia, mayor la posibilidad de producirse dolor en el sitio de la administración del medicamento. Esto llama a la reflexión sobre la necesidad de aumentar la concentración del producto de forma tal que pueda administrarse una mayor dosis en un menor volumen, favoreciéndose la calidad de vida del paciente al mejorar (tal y como se demostró en los estudios pivotales y se corroboró en este estudio de Farmacovigilancia).

Conclusiones

La farmacovigilancia activa de Remodulín® Solución Inyectable, demostró que el producto es efectivo y seguro en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar, a la vez que se evidenció, nuevamente, su eficacia con la mejora de la distancia caminada en 6 minutos, la disminución de la escala de disnea de Borg y la disminución de la presión de la arteria pulmonar.

Referencias

- Jareño Esteban JJ, De Granda Orive JI, Villegas Fernández JF. (2010) Definición, clasificación, epidemiología y generalidades de la hipertensión arterial pulmonar. En: Gaudó Navarro J, García-Salmones Martín M. Hipertensión pulmonar: Monografías de la sociedad madrileña de neumología y Cirugía Torácica NEUROMADRID (pp. 27-35). Madrid.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N. Engl. J. Med. 2004; 351:1425-1436.
- Peacock A.J: Clinical features. En: Peacock AJ RL, editor. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. Londres: Edward Arnold; 2004:73-88.
- Egurbide Arberas MV. Protocolos: Hipertensión pulmonar. [Documento en línea] Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1354119962/publicaciones/protocolos/hipertension-pulmonar/capitulo-3.pdf>. Consulta: Marzo de 2014
- Naval N.: Clasificación actual de la hipertensión pulmonar. Insuficiencia Cardíaca. 2011; 6(1): 30-38.
- Barst, RJ; Rubin, LJ; Long, WA; McGoon, MA; Rich, S; Badesch, DB.: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 1996; 334: 296-301.
- J. L. Carrión García, R. Vicente Guillén*, G. Rodríguez Argente* Hipertensión arterial pulmonar: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y consideraciones anestésicas. Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2007; 54: 93-108.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Rev Esp Cardiol. 2005; 58:523-66.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43 (12 Suppl 5):40S-47S.

10. Hoepfer MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (12 Suppl S):48S-55S.
11. Channick RN, Rubin LJ. New and experimental therapies for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (3):539-45.
12. Remodulin (package insert). Research Triangle Park, NC: United Therapeutics Corporation. 2011.
13. McLaughlin V, Gaine S, Barst R, et al. Efficacy and Safety of Treprostinil: An Epoprostenol Analog for Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology.* 2003; 41:293-299.
14. Simonneau G, Barst, RJ, Galie, N, 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
15. Department of Health & Human Services. Carta de aprobación. [Documento en línea] Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: http://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2002/21272ini.pdf Consulta: Marzo de 2014
16. Cambridge D, Whittle B. Summary of the pharmacological activity of 15AU81, a chemical stable prostacyclin analogue. October 10, 1990. Reporte Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
17. Tadepalli, A. Effects of 15AU81 in experimental pulmonary hypertension. August 28, 1990. Reporte Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
18. Steffen R, De la Mata M. Cardiovascular effects of four hour intravenous infusions of the vasodilatador prostacyclin analogue 15AU81 in anesthetized dogs. September 06, 1990. Reporte Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
19. Tadepalli AS. Cardiovascular effects of 15AU81 in conscious rats. August 28, 1990. Reporte Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
20. Hunt T. An open-label, randomized, two-period crossover comparative pharmacokinetics and steady-state bioequivalence study of Remodulin administered intravenously and subcutaneously to normal volunteers. August 29, 2003. Reporte Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
21. Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel. Sistema Nacional de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Carta de Aprobación de Comercialización del producto Remodulin. 2011. Archivo Interno, Laboratorios LETI, S.A.V.
22. Borg, G. Simple rating methods for estimation of perceived exertion. *Wennergren Center International Symposium 1976. Series 28:39-47.*
23. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30
24. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, et al. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J.* 2007; 30:1103-10.
25. D. Olivares. *El Universal* 20 noviembre 2011.
<http://tiempolibre.eluniversal.com/vida/111128/hipertension-puede-ser-pulmonar>

Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
UCV

Aumenta la visibilidad de tus investigaciones
Ingresa a saber.ucv.ve

