

Uso de treprostinil sistémico en una paciente con hipertensión pulmonar grave, sin respuesta a la máxima terapia disponible

RICARDO FRITZ G.***, FELIPE ALLER R.***, JOEL MELO T.***, FRANCISCO ARANCIBIA H.***
y MÓNICA ZAGOLÍN B.*

Use of treprostinil in a patient with a severe pulmonary arterial hypertension no responding to the maximal therapy available

In high risk Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) patients with functional class (FC) IV, specific therapy must be combined and must include systemic prostacyclin (PGI₂), meanwhile they are enlisted for double lung transplant (DLT). In Chilean Public Health System, nebulized Iloprost is the only PGI₂ available to combine with Sildenafil and either Ambrisentan or Bosentan as endothelin receptor antagonist. This association is not enough for severe cases with right ventricular (RV) dysfunction. The first case from the National Institute of Thorax as a referral center is presented now in a 24 years-old lady treated with treprostinil. She has severe PAH with DLT indication. Treprostinil is a PGI₂ analog, for subcutaneous use in a dose from 1 to 40 ng/kg/min. She was extremely sick, with FC IV, she walked < 300 m at 6 min walking test (6 MWT), presented pericardial effusion and severe RV dysfunction, with TAPSE (echocardiography index for RV dysfunction)=13 cm/s, ProBNP > 2,500 pg/ml. Six months after being at intensive care unit with triple therapy (Sildenafil, ambrisentan and nebulized Iloprost) plus oxygen, diuretics and milrinone, she was finally discharged after receiving a 3 weeks treprostinil course. She came back to work two months later and her condition was more stable: FC III, she walked > 440 m at 6MWT, with a significant improvement in RV function with TAPSE = 19. Although ProBNP decreased to 1,491pg/ml, it was still high, pointing out the progressive nature of her disease. However, she met a better clinical condition which allows her to reach a much better quality of life from a personal, familial and social point of view.

Key words: Pulmonary Arterial Hypertension; Young adult; Sildenafil citrate; Ambrisentan; Treprostinil; Iloprost; oxygen; Lung transplantation.

Resumen

En los pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) de alto riesgo, en clase funcional (CF)IV, la terapia específica debe ser combinada y debe incluir una prostaciclina (PGI₂) de uso sistémico en espera de trasplante bipulmonar (TBP). En el sistema público la única PGI₂ disponible para asociar a Sildenafil y algún inhibidor de endotelina (Ambrisentan o Bosentan) es Iloprost nebulizado, que si bien es efectiva, no logra estabilizar los casos graves con severa disfunción del ventrículo derecho (VD). Se presenta el primer caso en el Instituto del Tórax, centro de referencia nacional de HAP, del uso de treprostinil en una paciente de 24 años con HAP grave e indicación de TBP. Treprostinil es un análogo sintético de PGI₂ de uso subcutáneo en dosis desde 1 a 40 ng/kg/min. La paciente presentaba una situación de extrema gravedad: CF IV, distancia recorrida en el test de caminata de 6 min (DRTC 6 min) < 300 m, derrame pericárdico y severa disfunción del VD con TAPSE (índice de

* Médico Internista, Broncopulmonar, Unidad Docente, Campus Oriente, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile. Red para el Estudio de Enfermedades Cardiopulmonares de Alta Letalidad (REECPAL), Universidad de Chile.

** Médico Internista en programa de formación de Medicina Respiratoria, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*** Médico Internista, Broncopulmonar, Servicio de Medicina Instituto Nacional del Tórax. Santiago, Chile.

disfunción del VD) de 13 cm/s asociado a ProBNP >2.500 pg/ml. Luego de 6 meses de hospitalización en intermedio, terapia triple (Sildenafil, Ambrisentan e Iloprost nebulizado) asociado a O₂, diuréticos y milrinona, logró ser dada de alta a las 3 semanas del inicio de treprostnil, regresando al trabajo a los 2 meses y estabilizando su condición en CF III, con DRTC 6 min > 440 m, mejoría de la función del VD (TAPSE 19). El ProBNP persistió elevado, 1.491 pg/ml, indicando que su enfermedad es grave y progresiva; sin embargo, ha logrado un nivel de estabilidad clínica que le permite una adecuada vida de relación familiar y laboral.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar; adulto joven; citrato de Sildenafil; Ambrisentan; Treprostnil; Iloprost; oxígeno; trasplante pulmonar.

Introducción

En los últimos 20 años se ha observado un cambio sustancial en el enfrentamiento terapéutico de los pacientes con Hipertensión arterial pulmonar (HAP) gracias a las terapias específicas, que han demostrado ser efectivas y seguras, logrando mejorar la morbimortalidad. Muchas de estas terapias ya se encuentran disponibles en nuestro país y han sido incorporadas en el programa nacional de financiamiento para enfermedades de alto costo (Ley Ricarte Soto) desde el año 2015¹.

Es importante destacar que estas terapias específicas están dirigidas a las tres vías patogénicas con mayor fundamento fisiopatológico reconocido: la vía del óxido nítrico (NO), la vía de las prostacilinas (PGI₂) y la vía de las endotelinas^{2,3,4}.

Ha sido ampliamente demostrado que estos pacientes tienen disminuido los niveles de prostacilinas sistémicos, presentan disfunción de la vía del NO y aumento de los niveles de endotelinas³. En relación a estos hallazgos se han desarrollado análogos de PGI₂, estimuladores de la vía del NO y de su segundo mensajero el GMPc, e inhibidores de las endotelinas respectivamente. Con este enfoque específico de las terapias se ha logrado mejorar la sobrevida desde 30% a 5 años en la década de los 90 a cifras sobre el 65% en la década actual^{2,3,4}. Pese a este extraordinario avance, la sobrevida reportada es aún insuficiente considerando que la población expuesta a esta enfermedad es mayoritariamente joven y en plena edad productiva por lo que se requiere mayor investigación sobre nuevas vías patogénicas y estrategias terapéuticas⁵.

Para los pacientes que no logran una respuesta satisfactoria con la máxima terapia disponible de acuerdo a la estratificación de riesgo propuesto por la sociedad Europea en las guías 2015³, el trasplante bipulmonar (TBP) es una opción recomendada^{2,3}; sin embargo, muchos pacientes no acceden a esta alternativa ya sea porque no

son candidatos idóneos, porque ya se encuentran con una insuficiencia del ventrículo derecho (VD) muy avanzada y no aceptan dispositivos invasivos o procedimientos de puente al TBP tales como Septostomía, ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*) o *novalung*^{3,6}.

En nuestro medio, una vez que el paciente se encuentra con la máxima terapia disponible, consistente en Sildenafil, Iloprost inhalado (única PGI₂ disponible en el sistema público) y algún inhibidor de receptores de endotelina (Bosentan o Ambrisentan), junto a medidas de soporte tales como oxígeno, diuréticos, rehabilitación e inmunizaciones y no logra los objetivos de buen control^{1,3}; debiera recibir una PGI₂ de uso sistémico^{3,6}. Dentro de estas últimas se encuentran los análogos sintéticos de PGI₂ por vía endovenosa o subcutánea tales como epoprostenol endovenoso o treprostnil subcutáneo y los estimulantes del receptor de prostacilina oral como es selexipag oral, la última droga específica aprobada para uso en HAP⁶. En Chile, no se dispone de PGI₂ de uso sistémico ni en el programa de financiamiento nacional del sistema público, ni a través de la ley Ricarte Soto. El único prostanoides disponible en el sistema público es el Iloprost por vía inhalatoria, utilizado entre 6 a 8 veces al día mediante un nebulizador ultrasónico¹.

En este escenario de falta de disponibilidad de drogas sistémicas, carencia de donación de órganos efectiva asociado al requerimiento por parte de los equipos de trasplante del uso de dispositivos invasivos para la estabilización de la falla del VD, se hace cada vez más necesario una droga efectiva por vía sistémica que complemente la terapia bi-asociada. Actualmente, se recomienda en todas las guías y actas de consenso de expertos la adición de una PGI₂ sistémica a la terapia combinada cuando los pacientes presentan alto riesgo (mortalidad >10%)^{2,3,6}. Estas drogas cuentan con el mayor nivel de evidencia y de efectividad ya que, en particular, en el caso de epoprostenol, se dispone de experiencia en su uso desde la década de los 90^{4,7}. Su uso

sistémico ha demostrado mejorar sobrevida y calidad de vida. Sin embargo, el modo de administración endovenoso a través de una bomba de infusión exige un elevado nivel de compromiso y colaboración de parte del paciente y del equipo tratante para minimizar los riesgos de infección, hemorragia y dolor local^{4,7}.

En la actualidad en nuestro país, la única PGI₂ disponible para uso sistémico es treprostinil subcutáneo. Esta droga no se encuentra aún en el sistema de cobertura nacional de red pública o ley Ricarte Soto, por lo que solo se dispone de la experiencia aislada internacional y de casos particulares que han podido financiar este medicamento. Esta droga cuenta con evidencia sólida de su efectividad y seguridad en HAP^{8,9,10,11,12}.

Se presenta el primer caso de tratamiento con Treprostinil en el Instituto Nacional del Tórax, en una paciente con HAP terminal, con criterios de aceptación para trasplante bipulmonar, pero que rechaza procedimientos invasivos (ECMO) de apoyo al VD como puente al TBP.

Caso clínico

Paciente de 24 años con diagnóstico de HAP desde los 20 años efectuado ante la presencia de disnea, fatiga y palpitations de un año de evolución. Fue estudiada en otro centro donde luego del estudio básico funcional respiratorio (espirometría, difusión, test de caminata de 6 min) y de imágenes (Radiografía de tórax, Figura 1 y Tomografía Axial computada de tórax, Figura 2) y eco cardiografía de superficie sugerente de HAP, el diagnóstico fue confirmado en el

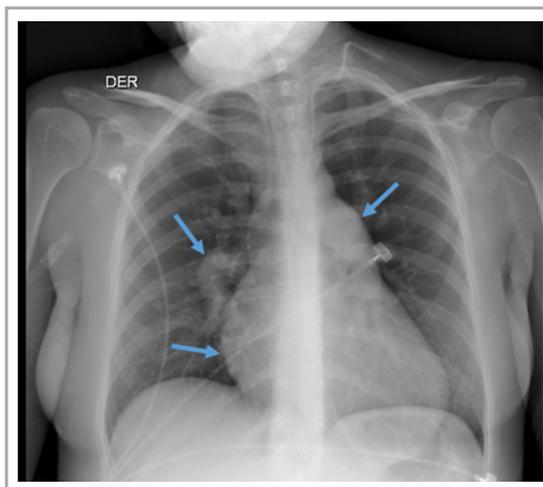


Figura 1. Radiografía de Tórax postero-anterior. Paciente con severa hipertensión pulmonar. Es posible distinguir a derecha la gruesa arteria interlobar (primera flecha arriba) y el crecimiento del segundo contorno cardíaco correspondiente a la aurícula derecha (segunda flecha abajo) y a izquierda el crecimiento del segundo arco correspondiente al tronco de la arteria pulmonar.

año 2013 mediante un cateterismo derecho que registró: -Presión Media Arteria Pulmonar = 56 mmHg - P. Capilar pulmonar = 12 mmHg-Gasto cardíaco = 2 l/min -Resistencia Vascular Pulmonar de 12 UW (unidades Wood) -Saturación de arteria pulmonar: 56%.

De este estudio se confirma el diagnóstico de HAP severa de tipo precapilar y se descartan otras entidades como HAP post capilar por falla ventricular izquierda o compromiso respiratorio. La tomografía de tórax mostró solo la presencia

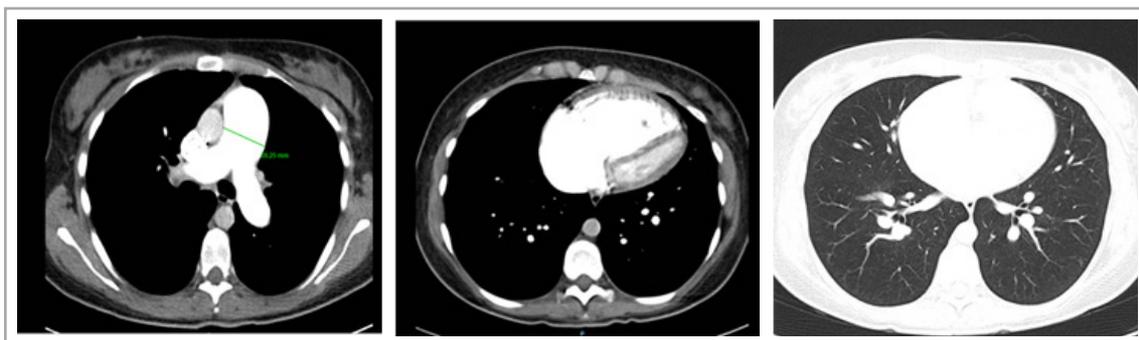


Figura 2. Angiotomografía computada de tórax; En la primera imagen tomográfica se observa el crecimiento de la arteria pulmonar que sobrepasa en su diámetro a la aorta en una relación >1 . En la segunda imagen se observa que el diámetro del ventrículo derecho sobrepasa al izquierdo desplazando el septum interventricular en una relación >1 . En la tercera imagen vemos el parénquima pulmonar normal, un hallazgo frecuente en estos pacientes en que el compromiso es principalmente o completamente vascular sin comprometer el compartimento alveolar o intersticial a menos que se presentara una hemorragia alveolar o se tratara de una enfermedad veno-oclusiva, en cuyo caso pudiera haber un aumento difuso de la densidad radiológica tipo vidrio esmerilado y septos interlobulillares engrosados (líneas B).

de una arteria pulmonar dilatada, sin compromiso parenquimatoso ni trombótico (Figura 2). La paciente no tenía historia de abuso de drogas ni se encontraba embarazada y el estudio de laboratorio descartó trastornos reumatológicos, inmunitarios, hematológicos y endocrinos por lo que se consideró una HAP grupo I de la OMS del tipo idiopático. Clínicamente solo destacaba una auscultación con el componente pulmonar (P2) del segundo ruido, aumentado.

Luego de confirmar el diagnóstico, la paciente recibió terapia específica con Sildenafil 50 mg cada 8 h con una respuesta satisfactoria inicial, pero posterior a dos años, su condición se deterioró del punto de vista clínico y funcional (Tabla 1), requiriendo hospitalización. En relación a lo anterior se agregó a la terapia de base, un inhibidor de los receptores de endotelina tipo A, Ambrisentan en dosis de 5 mg al día que luego se subió a 10 mg via oral al día (dosis máxima) y un análogo de PGI₂ de uso inhalatorio, iloprost, en dosis repetidas ocho veces al día (dosis total de 40 µg/día). Su evolución siguió siendo desfavorable por lo que la paciente se hospitaliza en Instituto Nacional del Tórax en enero de 2018 descompensada, con elementos clínicos y de laboratorio de falla VD, en anasarca, insuficiencia respiratoria hipoxémica e inestabilidad hemodinámica. En el examen físico solo destacaba un P2 aumentado (fracción pulmonar del segundo ruido cardíaco), leve hepatomegalia y edema de extremidades inferiores. Se descarta embolia pulmonar por angio-tomografía computada (angioTAC) al igual que compromiso parenquimatoso pulmonar ya sea inflamatorio o infeccioso. Al no mediar un factor gatillante

conocido, se consideró un deterioro de su enfermedad de base sin respuesta satisfactoria a la terapia recibida. Se suplementó con oxígeno en ventilación mecánica no invasiva (VMNI), para saturación de oxígeno mayor de 95%, diuréticos orales y sistémicos (espironolactona, furosemda) y milrinona en infusión continua hasta dosis de 0,4 µg/kg/min. Evolucionó hacia una estabilización relativa sin lograr suspender la milrinona, ni el oxígeno, luego en modalidad de mascarilla de reservorio y finalmente naricera entre 4 y 5 l/min. Se completa estudio pre-trasplante no presentando contraindicaciones. Dada la imposibilidad de retirar milrinona endovenosa debido a la falla VD severa, se discute en reunión de trasplante dar soporte con dispositivos tales como ECMO o *Novalung* como puente para el TBP. La paciente acepta la opción de TBP, pero no la de dispositivos que permitan apoyar la función del VD. Sus exámenes de laboratorio y funcionales se detallan en la Tabla 2, destacando indicadores de disfunción del VD como son el biomarcador proBNP muy elevado, sobre 2.000 pg/ml y los elementos de disfunción del VD en la ecocardiografía (cavidades derechas severamente dilatadas con severo reflujo tricuspídeo, presión sistólica de la arteria pulmonar sobre 120 mmHg en algunas mediciones y TAPSE (indicador del movimiento anular del anillo tricuspídeo en sístole) de 11 cm.

Ante esta grave condición, en una paciente joven, cooperadora, con sus capacidades cognitivas plenamente normales y dispuesta a afrontar nuevos desafíos es que se plantea a las autoridades el uso de treprostnil subcutáneo (sc), La paciente inicia terapia en dosis de 1,2 ng/kg/min,

Tabla 1. Evaluación inicial y seguimiento clínico, funcional y hemodinámico previo al uso de treprostnil

Examen de Laboratorio	Estado Basal 2013	1° Atención INT	2015 INT	2016 INT	2017 INT
Clase funcional	III	II	II	IV	III-IV
ProBNP	85	105	105	154	212
DR en TC6 m	458	410	537	465	433
Oximetría p-p	nd	98-96	98-94	98-94	98-94
PAPS en ECO	80	nd	nd	150	150
TAPSE en ECO	10	nd	13	nd	nd
Terapia	sildenafil	sildenafil	sildenafil	sildenafil + ambrisentan	sildenafil + ambrisentan + iloprost

Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de I-IV; Pro-BNP: péptido natriurético auricular; DR: distancia recorrida en metros en el test de caminata de 6 minutos (TC6 min); Oximetría basal y posterior a 6 minutos en el TC6 min, examen efectuado respirando aire ambiental; PAPS: presión sistólica de la arteria pulmonar en mmHg medida mediante ecocardiograma; TAPSE: del acrónimo sajón que significa movimiento anular del anillo tricuspídeo en sístole; nd: no disponible.

Tabla 2. Principales exámenes en el momento del ingreso de la paciente a la unidad de intermedio Instituto Nacional del Tórax (enero de 2018) hasta su alta en julio de 2018

Examen de Laboratorio	Ingreso 31-01-2018	Febrero-marzo 2018	Abril-mayo 2018	Junio previo a PGI ₂	Alta con treprostínil 10ng/kg/min
Clase Funcional	IV	IV	IV	IV	III-IV
ProBNP (pg/ml)	1748	1397	2301	2254	1127
DR en TC 6min (m)	np	264	np	np	429
Pericardio en Eco	Derrame Laminar		Derrame leve		Sin derrame
PAPS en ECO	111	nd	140	nd	115
Oxigenoterapia	VMNI	VMNI	MR	Naricera 5 l/min	Naricera 3 l/min
Terapia Adicional	Diuréticos	Diuréticos + M	Diuréticos + M	Diuréticos + M	Diuréticos + M
Terapia	sildenafil + ambrisentan + iloprost +	sildenafil + ambrisentan + iloprost	sildenafil + ambrisentan + iloprost	sildenafil + ambrisentan + iloprost	sildenafil + ambrisentan + iloprost

PGI₂: prostaciclina; Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de I-IV; Pro-BNP: péptido natriurético auricular; DR: distancia recorrida en metros en el test de caminata de 6 minutos (TC6min); Pericardio en Eco: presencia de derrame pericardio medido mediante ecocardiograma como elemento pronóstico; PAPS: presión sistólica de la arteria pulmonar en mmHg medida mediante ecocardiograma; Oxigenoterapia: VMNI: ventilación mecánica no invasiva; MR: máscara de reservorio; nd: no disponible; np: no posible: examen no factible de realizar por las condiciones de la paciente; M: milrinona.

luego de la instalación del catéter sc abdominal el 14 de junio de 2018, asociado a tratamiento del dolor con lidocaína tópica, paracetamol, ibuprofeno y pregabalina. Se efectúa titulación ascendente cada 3 a 4 días del treprostínil, evolucionando favorablemente, logrando suspender milrinona, disminuir los requerimientos de oxígeno en naricera, mejorar capacidad funcional y los marcadores de disfunción VD en el ecocardiograma así como Pro-BNP. Es dada de alta 3 semanas después del inicio de treprostínil, con 2 l/min de oxígeno por naricera, sildenafil y ambrisentan en las dosis máximas y con una dosis de 10 ng/kg/min de treprostínil en plan de continuar ascenso progresivo según tolerancia.

En controles mensuales la paciente logra cada vez caminar más, sube las 6 escaleras de la institución, practica bicicleta diariamente, ha logrado trabajar y se ha independizado del oxígeno. A un año y 3 meses del inicio se encuentra con dosis de 40 ng/kg/min de treprostínil, en capacidad funcional III, con un Pro-BNP 1491 pg/ml que si bien persiste alto, es la menor cifra que ha presentado desde el inicio de su descompensación, con distancias recorridas en el test de caminata de 6 min > 440 m y asistiendo sola a sus controles (Tabla 3, Figura 3 y 4). La paciente ha logrado una mejoría significativa en su calidad de vida, reincorporándose progresivamente a una vida familiar, social y laboral muy satisfactoria

Comentario

El caso presentado ilustra una realidad a la que nos enfrentamos como país luego de poder brindar a nuestros pacientes con HAP, terapias asociadas específicas de buen perfil de efectividad y seguridad. Si bien los pacientes están presentando una mejor sobrevida, al ser la enfermedad progresiva, nos generan el desafío de tratar escenarios clínico-hemodinámicos de mayor complejidad y gravedad. Es así que, para lograr estabilizar estos pacientes, que engruesan las listas de espera de trasplante en un país donde dicho recurso es escaso, se hace indispensable disponer de terapias sistémicas. En el mundo existe vasta experiencia con el uso de prostaciclina tanto endovenosas como subcutáneas, ya que fueron las primeras terapias disponibles de las que se tiene evidencia de su efectividad desde la década de los 90^{2-6, 9-12}.

Treprostínil es la única prostaciclina sistémica disponible en Chile, de uso subcutáneo mediante un catéter pequeño que se coloca de preferencia en la región abdominal, con rotación del sitio de punción cada 1 a 2 meses según duración del frasco-ampolla o vial. Requiere una titulación progresiva de dosis desde los 1,25 ng/kg/min hasta 20 a 40 ng/kg/min según la respuesta y tolerancia del paciente e incluso se ha descrito pacientes con dosis superiores a los 60 ng/

Tabla 3. Evolución ambulatoria desde el primer mes de terapia con treprostínil subcutáneo hasta 15 meses posterior al inicio de la terapia

Laboratorio	1 ^{er} Mes (T=16)	3 ^o mes (T=24)	6 ^o mes (T=26)	9 ^o mes (T=34)	12 ^o mes (T=34)	15 meses (T=40)
Estado	excelente	bien-dolor local	bien	excelente	muy bien	excelente
Clase Funcional	III	III	III	III	III	III
ProBNP (pg/ml)	2012	4661	4678	2828	2100	1491
DR en TC6min (m)	429	393	378	450	NE	447
Oximetría pre-post	98-96	93-73	98-75	95-78	96-89	95-83
Saturación O ₂ % /FiO ₂	98/3 l/min	90%/0,21	93/0,21	92/0,21	93/0,21	93/0,21
PAPS/TAPSE x ECO	115/17	115/13	165/17	165/17	ne	110/19

Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de I-IV; ProBNP: péptido natriurético auricular; DR: distancia recorrida en metros en el test de caminata de 6 minutos (TC6min); Oximetría basal y posterior a 6 minutos en el TC6min, examen efectuado respirando aire ambiental; Saturación O₂: saturación de oxígeno medido por pulsioximetría PAPS/TAPSE: presión sistólica de la arteria pulmonar en mmHg medida mediante ecocardiograma y TAPSE del acrónimo sajón que significa movimiento anular del anillo tricuspídeo en sístole; ne: no efectuado; T: Dosis de treprostínil (ng/kg/min).

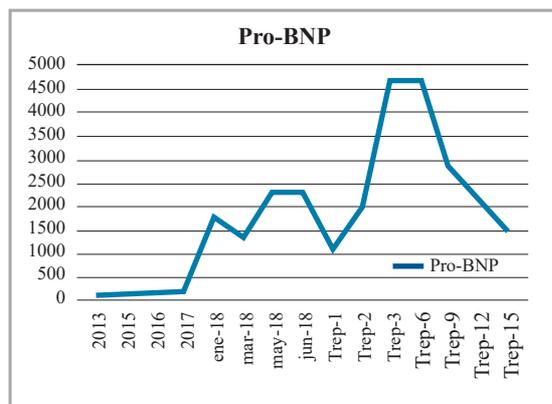


Figura 3. Evolución en el tiempo del Pro-BNP medido en pg/ml desde el año 2013 hasta el periodo actual ambulatorio con 40 ng/kg/min de treprostínil. Entre enero y junio de 2018 la paciente estuvo hospitalizada. Trep-1: marca el inicio de treprostínil. Trep-Número asociado: indica el mes de seguimiento luego del inicio de treprostínil.

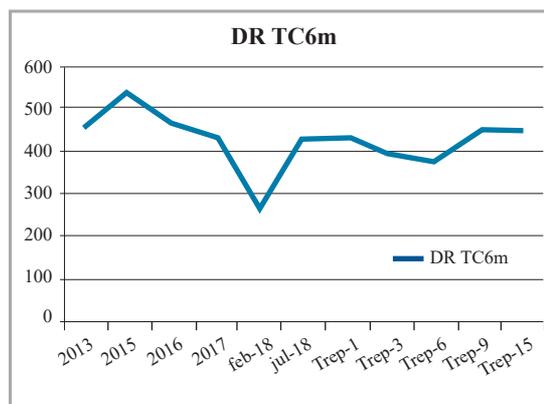


Figura 4. Curva de tendencia de la distancia recorrida en metros en el test de caminata de 6 min (DR TC6m) según el tiempo de seguimiento desde su periodo basal en 2013. Entre febrero de 2018 (feb-18) y julio de 2018 (jul-18) la paciente estuvo hospitalizada y no pudo realizar el examen. En julio de 2018 (jul-18) se observa la distancia recorrida luego de un mes de treprostínil. Trep-1 a Trep-15: mes 1 hasta 15 meses de seguimiento posterior al inicio de treprostínil subcutáneo.

kg/min. Cada cambio de ampolla (en general mensual o cada 40 a 50 días) contempla algo de dolor inicial que logra ser controlado con paracetamol, anti-inflamatorios, pregabalina o derivado de opiáceos orales tipo tramadol^{16,8}.

En el caso presentado, el uso de una prostaciclina sistémica en combinación a la terapia con inhibidores de endotelinas y de fosfodiesterasas está plenamente indicado acorde con todas las guías europeas, americanas y simposios de expertos^{3,6} en que se destaca el uso de estas terapias en pacientes de alto riesgo en clase fun-

cional III-IV acorde con las variables sugeridas para la estratificación de riesgo (clase funcional, presencia de síncope, distancia recorrida en el TC6min, elementos de disfunción del VD en ecocardiografía y nivel elevado de biomarcadores como el ProBNP).

La terapia con prostaciclina sistémica es segura y efectiva con beneficios del punto de vista clínico, funcional y hemodinámico mejorando calidad de vida y sobrevida a través de una acción positiva sobre la remodelación vascular pulmonar aliviando la sobrecarga del VD⁷⁻¹².

Se ha considerado exitosa esta terapia fundamentalmente del punto de vista clínico, aun cuando la paciente persiste con cierta limitación funcional y los biomarcadores siguen elevados, indicando que la enfermedad si bien tiene un mejor control, ha llegado a un nivel muy avanzado con una disfunción del VD que es imposible de revertir, pero si factible de optimizar. Del punto de vista médico, esta terapia le está permitiendo prolongar su sobrevida con una mejor calidad que la que presentaba antes del uso de este fármaco, logrando un reintegro exitoso a su vida familiar, social y laboral.

Agradecimientos:

Este trabajo fue apoyado por la Red para el Estudio de Enfermedades Cardiopulmonares de Alta Letalidad (REECPAL URG -035/18), Universidad de Chile.

Bibliografía

- 1.- Disponible en: <https://www.minsal.cl/leyricarte/>
- 2.- HOEPMER M, BOGAARD HJ, CONDLIFFER, FRANTZ R, KHANNA D, KURZYNA M, et al. Definition and Diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62 (25 Suppl D):D42-D50. World Expert Symposio Nice 2013.
- 3.- GALIÈ 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. *Eur Respir J* 2015; 46: 879-82.
- 4.- GALIÈ N, CORRIS P, FROST A, GIRGIS R, GRANTON J, ZHI CHENG JING, et al. Update treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25), Suppl D: 60-72
- 5.- HOEPMER MM, KRAMER T, PAN Z, EICHSTAEDT CA, SPIESSHOEFER J, BENJAMIN N, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017; 50(2).pii: 1700740. doi: 10.1183/13993003.00740-2017
- 6.- GALIÈ N, CHANNICK RN, FRANTZ RP, GRÜNIG E, JING ZC, MOISEEVA O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889
- 7.- BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA, MCGOON MD, RICH S, BADESCH DB, et al Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- 8.- SIMONNEAU G, BARST RJ, GALIÈ N, NAEIJE R, RICH S, BOURGE RC, et al Treprostinil Study Group. 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: 800-4.
- 9.- SADUSHI-KOLIÇI 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: 735-43.
- 10.- 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: 982-9.
- 11.- BARST RJ, GALIÈ 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: 1.195-1.203.7.
- 12.- 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: 1. 636-43.

Correspondencia a:

Dra. Mónica Zagolín B.
Instituto Nacional del Tórax
JM Infante 717, Providencia
Santiago, Chile.
Email: monizagolin@hotmail.com