



El epoprostenol es una prostaglandina con acción antiagregante y vasodilatadora. Produce la estimulación de la adenilatociclasa, aumentando los niveles intracelulares de adenosín monofosfato cíclico (AMPC).

USO CLÍNICO

No se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 18 años. Sin embargo, se ha utilizado en esta población para el tratamiento de:

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática, asociada a enfermedades del tejido conectivo o hereditaria en pacientes con NYHA III-IV (**E: off-label**).
- Tratamiento de hipertensión pulmonar secundaria asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), lupus eritematoso sistémico (LES), cardiopatía congénita, hernia diafragmática congénita, hipertensión pulmonar neonatal, cirugía de *bypass* cardiopulmonar, hemodiálisis, enfermedad vascular periférica, hipertensión portal y púrpura neonatal fulminante (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Administración por vía intravenosa en perfusión continua.

Datos disponibles limitados. En la ficha técnica no se especifica su uso en población pediátrica. Se detallan los datos obtenidos de publicaciones recientes:

- Dosis inicial: i.v. central o periférica. Iniciar a 2 ng/kg/min e ir aumentando 2 ng/kg/min a intervalos mínimos de 15 min hasta que se produzca el efecto hemodinámico deseado o toxicidad.
- Dosis de mantenimiento: i.v. central. Incrementar 2 ng/kg/min a intervalos mínimos de 15 min según respuesta hasta dosis de mantenimiento de 20-40 ng/kg/min (hasta 80-120 ng/kg/min si desarrollo de tolerancia).
- Si aparecen efectos indeseables, disminuir la dosis gradualmente a razón de 2 ng/kg/min cada 15 min hasta la desaparición de los efectos indeseables. La retirada brusca o grandes reducciones en la velocidad de perfusión puede originar crisis de hipertensión pulmonar y fallecimiento.

Dosis óptima no establecida. La dosis media al año del inicio del tratamiento suele ser de 20-40 ng/kg min en adultos y de 50-80 ng/kg/min en niños (necesidad de mayor dosis cuanto menor edad).

Preparación y administración:

- Administración únicamente por vía intravenosa en perfusión continua. Se puede utilizar una vía venosa periférica hasta que se establezca el acceso central.
- No debe inyectarse en bolo. Su tiempo de semivida plasmática es de 2-3 min.

- Inestable a pH neutro y ácido. No mezclar con otros medicamentos ni soluciones intravenosas. Considerar catéter multiluz si se administran otras medicaciones i.v.

Preparación de la solución intravenosa:

Ver ficha técnica específica.

- Flolan®: vial de 0,5 mg de polvo liofilizado epoprostenol de sodio y 50 ml de disolvente. Reconstitución únicamente con el disolvente suministrado. El preparado se mantiene estable durante 8 horas a temperatura ambiente (25°) y durante 24 horas en el frigorífico (2-8°). La reconstitución y dilución debe hacerse inmediatamente antes de su uso.
- Veletri®: viales de 0,5 mg y 1,5 mg de epoprostenol. Puede reconstituirse con solución salina fisiológica o agua para inyección.

Preparación y uso inmediato: conservación durante 48 horas a temperatura ambiente (25°) en concentraciones ≥ 3000 ng/ml.

Preparación y conservación durante 8 horas en nevera (2-8°) antes de su uso y posteriormente administrarse a temperatura ambiente durante un máximo de 24 horas en concentraciones de entre 3000 y 15 000 ng/ml y de 48 horas en concentraciones $\geq 15 000$ ng/ml.

Cálculo de velocidad de perfusión (ml/min):

$$\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{peso corporal (kg)} / \text{concentración de la solución (ng/ml)}.$$

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al epoprostenol o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia cardiaca congestiva derivada de disfunción severa del ventrículo izquierdo.
- No usar de forma crónica en pacientes que desarrollen edema pulmonar durante el inicio de dosis.

PRECAUCIONES

- Se recomienda su uso únicamente por personal médico experimentado en el tratamiento de hipertensión pulmonar.
- Monitorizar la presión arterial y la frecuencia cardiaca. En caso de hipotensión excesiva durante su administración, se debe reducir la dosis o interrumpir la perfusión. Los efectos cardiovasculares desaparecen a los 30 minutos de finalizar la perfusión.
- Evitar la retirada o interrupción brusca de la perfusión, excepto en situaciones que representen un riesgo para la vida. La interrupción brusca del tratamiento puede provocar un rebote de la HAP. Incluso interrupciones breves en su administración pueden conducir a un rápido deterioro sintomático.
- Evitar su extravasación durante su administración por riesgo de daño tisular dado el pH elevado de la solución final.
- Se han descrito casos de aumento de riesgo de complicaciones hemorrágicas.
- Monitorizar la glucemia. En algunos casos se ha encontrado elevación de niveles de glucosa en suero.

- Extremar la precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

EFECTOS SECUNDARIOS

Sin datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes ($>1/100$ - $<1/10$) o de relevancia clínica; para el resto, consultar la ficha técnica.

Muy frecuentes ($\geq 10\%$): cefalea, rubor facial, náuseas, vómitos, diarrea, dolor mandibular.

Frecuentes ($\geq 1\%$ y $<10\%$):

- Infecciones: sepsis, septicemia (generalmente relacionada con el sistema de administración).
- Trastornos cardiovasculares: taquicardia, bradicardia, hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: cólico abdominal.
- Trastornos hematológicos: disminución del recuento de plaquetas, aumento del riesgo de sangrado.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupción cutánea.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgias.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, nerviosismo.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: dolor en el lugar de la inyección, dolor torácico.

Raros ($<0,1\%$): sequedad de boca, sudoración, infección local, agitación, hipertiroidismo, palidez, enrojecimiento en el lugar de perfusión, oclusión del catéter intravenoso, opresión en el pecho.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No debe mezclarse con otros fármacos.
- Antihipertensivos. Puede aumentar el efecto vasodilatador.
- Antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Puede aumentar el efecto antiagregante.
- Anticoagulantes. Aumento del riesgo de hemorragia.
- Puede reducir la eficacia trombolítica del activador del plasminógeno tisular (t-PA) por aumento del aclaramiento hepático del t-PA.
- Puede aumentar los niveles de digoxina al disminuir el aclaramiento de esta.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes: consultar la ficha técnica específica.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de

- datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, *et al.* A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) With Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(5):296-302.
 - De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, *et al.* Inhaled Prostacyclin Is Safe, Effective, and Affordable in Patients With Pulmonary Hypertension, Right Heart Dysfunction, and Refractory Hypoxemia After Cardiothoracic Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(4):1058-67.
 - Golzand E, Bar-Oz B, Arad I. Intravenous Prostacyclin in the Treatment of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn Refractory to Inhaled Nitric Oxide. *Isr Med Assoc J.* 2005;7(6):408-9.
 - Higenbottam TW, Spiegelhalter D, Scott JP, *et al.* Prostacyclin (Epoprostenol) and Heart-Lung Transplantation as Treatments for Severe Pulmonary Hypertension. *Br Heart J.* 1994;70:366-70.
 - Maxey DM, Ivy DD, Ogawa MT, *et al.* Food and Drug Administration (FDA) Postmarket Reported Side Effects and Adverse Events Associated with Pulmonary Hypertension Therapy in Pediatric Patients. *Pediatr Cardiol.* Oct 2013;34(7):1628-36.
 - McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, *et al.* ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(16):2250-94.
 - UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021 [consultado en noviembre de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com
 - Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Eur Respir J.* 2003;21(1):155-76.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).