



## INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos Materno Neonatal al PNUME

### I. Datos de la solicitud

<b>Medicamento solicitado:</b>	Alprostadil (Prostaglandina E1)
<b>Indicación específica:</b>	Cardiopatías congénitas cianóticas Ducto-Dependientes
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD Hospital San Bartolomé - MINSA
<b>Número de casos anuales:</b>	30 casos nuevos al año aproximadamente (ESSALUD) 03 casos anuales (Hospital San Bartolomé – MINSA)

### II. Datos del medicamento

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Prostaglandina E1
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Prostaglandina E1 500ug/mL inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	2 Registros Sanitarios Vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	-----

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, Uppsala Monitoring, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos;
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso junio 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso junio 2015.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

#### Cardiopatías congénitas cianóticas Ducto-Dependientes

La cardiopatía congénita (CHD) es el grupo más común de los trastornos congénitos, con una prevalencia que oscila del 6 al 13 por 1000 nacidos vivos. Las lesiones cardíacas cianóticas representan aproximadamente el 15 por ciento de todos los casos de cardiopatía coronaria y un tercio de formas potencialmente fatales de CHD (CHD crítica). Por lo tanto, la detección temprana, la estabilización emergente, y el transporte a un centro de atención cardiológico con experiencia en el manejo de CHD cianótica es muy importante para mejorar el resultado de los pacientes afectados.<sup>3</sup>

Las lesiones cardíacas cianóticas (LCC) pueden clasificarse en función de su fisiología de la siguiente manera<sup>4</sup>:

- LCC que disminuyen el flujo sanguíneo pulmonar: tetralogía de Fallot, atresia de la válvula pulmonar, estenosis valvular pulmonar crítica, y las anomalías de la válvula tricúspide.
- LCC que aumentan el flujo sanguíneo pulmonar: Transposición de las grandes arterias, tronco arterioso, y la conexión venosa pulmonar anómalo total.
- LCC con insuficiencia cardíaca - Como el conducto arterioso se cierra, pueden presentarse lesiones cardíacas izquierdas obstructivas severas con insuficiencia cardíaca que se acompaña de cianosis, edema pulmonar, acidosis metabólica e hipotensión. Estas lesiones incluyen el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, coartación y la interrupción de la aorta, estenosis crítica y aórtica valvular.
- LCC con cianosis diferencial, en el que la mitad superior del cuerpo es de color rosa y la mitad inferior cianótico, puede ser un hallazgo en pacientes con coartación severa de la aorta y en interrupción del arco aórtico. Además, los niños con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido y los corazones estructuralmente normales también pueden presentar cianosis diferencial. La cianosis invertida diferencial es poco frecuente y puede ser visto en pacientes con transposición de las grandes arterias asociadas ya sea con una coartación o hipertensión pulmonar.

En la mayoría de los casos, CHD cianótica es dependiente del ductus arterioso permeable para permitir el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico. El cierre del conducto arterioso puede precipitar un rápido deterioro clínico con cambios significativos que amenazan la vida (es decir, acidosis metabólica severa, convulsiones, shock cardiogénico, paro cardíaco o lesiones de órganos diana). Como resultado, los niños con lesiones ductales dependientes están en mayor riesgo de muerte y morbilidad significativa a menos que se inicien intervenciones para mantener la permeabilidad del conducto arterioso para lesiones ductales-dependiente, asegurar la mezcla adecuada de sangre oxigenada y desoxigenada, o aliviar el flujo sanguíneo obstruido<sup>5</sup>.

A continuación se muestra una tabla que incluye las cardiopatías congénitas cianóticas ductos dependientes críticas que requieren intervención con cirugía o cateterismo.

<sup>3</sup> Altman C, Fulton D, Weisman L, Armsby C, Identifying newborns with critical congenital heart disease. UptoDate. Sep 2015  
[http://www.uptodate.com/contents/identifying-newborns-with-critical-congenital-heart-disease?source=see\\_link&sectionName=Cyanosis&anchor=H2707589#H2707589](http://www.uptodate.com/contents/identifying-newborns-with-critical-congenital-heart-disease?source=see_link&sectionName=Cyanosis&anchor=H2707589#H2707589)

<sup>4</sup> Geggel R, Weisman L, Fulton D, Armsby C. Cardiac causes of cyanosis in the newborn. UptoDate. Sep 2015  
[http://www.uptodate.com/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/cardiac-causes-of-cyanosis-in-the-newborn?source=see_link)

<sup>5</sup> Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Sep 2015  
[http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-initial-management-of-cyanotic-heart-disease-in-the-newborn?source=search\\_result&search=Prostaglandin+E+1+and+ductus+arteriosus+dependent+congenital+Heart+Disease&selectedTitle=5%7E150](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-initial-management-of-cyanotic-heart-disease-in-the-newborn?source=search_result&search=Prostaglandin+E+1+and+ductus+arteriosus+dependent+congenital+Heart+Disease&selectedTitle=5%7E150)

### Common critical\* congenital heart defects and their association with cyanosis and dependence upon the ductus arteriosus

	Cyanosis?		Ductal-dependent?
<b>Left-sided obstructive lesions</b>			
Hypoplastic left heart syndrome	Yes		Yes
Valvar AS			
▪ Critical AS	Cyanosis or differential cyanosis <sup>¶</sup>		Yes
▪ Moderate to severe AS	No		No
COA			
▪ Critical COA	Differential cyanosis <sup>¶</sup>		Yes
▪ Moderate to severe COA	No		No
Interrupted aortic arch	Differential cyanosis <sup>¶</sup> (pattern of cyanosis varies based upon type)		Yes
<b>Right-sided obstructive lesions</b>			
Tetralogy of Fallot	Variable	Variable	Possibly (refer to note <sup>Δ</sup> )
Tetralogy of Fallot with pulmonary atresia	Yes		Yes (unless multiple or large aorto-pulmonary collaterals are present)
Pulmonary atresia with intact interventricular septum	Yes		Yes
PS			
▪ Critical PS	Yes		Yes
▪ Severe PS	No		No
Tricuspid atresia	Yes		Possibly (refer to note <sup>Δ</sup> )
Severe neonatal Ebstein's anomaly	Yes		Possibly (refer to note <sup>◇</sup> )
<b>Parallel circulations</b>			
Transposition of the great arteries	Yes		Yes
<b>Other</b>			
TAPVC	Yes		No (refer to note <sup>§</sup> )
Large VSD	No		No
AV canal defect	No		No
Truncus arteriosus	Yes		No

CHD: congenital heart disease; AS: aortic stenosis; COA: coarctation of the aorta; PS: pulmonic stenosis; TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection; VSD: ventricular septal defect; AV: atrioventricular; PDA: patent ductus arteriosus; RV: right ventricle.

\* Critical CHD refers to lesions requiring surgery or catheter-based intervention in the first year of life. The most common lesions are listed in this table; however, there are other less common congenital heart lesions that may require intervention within the first year of life.

¶ In these lesions, the upper half of the body (preductal) is pink and the lower half (postductal) is cyanotic.

Δ Infants with tetralogy of Fallot or tricuspid atresia may have ductal-dependent circulation if there is severe RV outflow tract obstruction (ie, critical pulmonary stenosis or atresia).

◇ In cases of severe Ebstein's anomaly with extreme cyanosis, a PDA may be necessary to maintain pulmonary blood flow until pulmonary vascular resistance drops.

§ Some patients with obstructed TAPVC may require a PDA to maintain systemic cardiac output. However, a PDA may also increase the degree of cyanosis.

Los pacientes con obstrucción crítica del corazón izquierdo y una comunicación interauricular restrictiva presentaran cianosis más profunda incluso con el ducto permeable.

En pacientes con lesiones ductales dependiente (tabla 1), el cierre del ductus arterioso permeable (PDA) en los primeros días de vida pueden precipitar profunda cianosis por los siguientes mecanismos:

- En pacientes con lesiones del corazón derecho críticamente obstructivas (por ejemplo, estenosis de la válvula pulmonar crítica, atresia pulmonar con tabique ventricular intacto, el flujo sanguíneo pulmonar se suministra retrógrado desde la aorta a través de la PDA. Por lo tanto, se presenta cianosis progresivamente severa cuando el ductus se cierra y el flujo de sangre a los pulmones disminuye. "presentación postnatal" y "estenosis pulmonar (EP) en los recién nacidos, los lactantes y los niños"
- Los pacientes con lesiones críticamente obstructivas del corazón izquierdo (por ejemplo, en el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH), estenosis crítica de la válvula aórtica que tienen una comunicación septal auricular adecuado y un ducto permeable normalmente presentará desaturación mínima. Para aquellos con suficiente flujo progrado a través de la válvula aórtica para abastecer totalmente la arteria subclavia derecha, las saturaciones preductal pueden ser normales. Sin embargo, las saturaciones postductal pueden ser tan menores como la derivación de derecha a izquierda en el PDA que suministra la circulación inferior del cuerpo. Sin embargo, tras el cierre del ductus, la circulación sistémica se ve comprometida, dando como resultado mala perfusión periférica (es decir, shock cardiogénico) y cianosis.

Una restrictiva comunicación auricular resulta en la disminución de la derivación del retorno venoso pulmonar oxigenado en el lado derecho del corazón, edema pulmonar grave, y la hipertensión pulmonar, todos los cuales contribuyen a la disminución de la oxigenación sistémica.

- Los pacientes con circulaciones paralelas pulmonar y sistémica (por ejemplo, la transposición de las grandes arterias) dependen de PDA y de las comunicaciones auriculares para la mezcla de la sangre oxigenada y desoxigenada. Con el cierre ductal en la ausencia de una adecuada comunicación interauricular, se produce una cianosis profunda.
- Los recién nacidos con Ebstein anomalía de la válvula tricúspide pueden estar cianóticos y ductal dependientes para el flujo sanguíneo pulmonar en los casos en los que hay una atresia pulmonar funcional.

Algunos recién nacidos con CHD crítica durante la hospitalización neonatal se encontrarán en estado de shock. Por lo general, esto se presenta en los niños con lesiones insospechadas críticamente obstructivas del corazón izquierda (tabla 1), que incluye:<sup>6</sup>

- Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (SCIH)
- Estenosis crítica de la válvula aórtica
- Coartación crítica de la aorta
- Arco aórtico interrumpido

Los bebés con estas lesiones pueden presentarse en estado de shock cardiogénico debido a que el ductus arterioso se cierra y la perfusión sistémica disminuye. En estos pacientes, la iniciación de la prostaglandina E1 (nombre genérico del medicamento alprostadil) para volver a abrir o mantener el conducto arterioso es imprescindible.

#### **IV. Tratamiento<sup>7</sup>**

El manejo de los recién nacidos con cianosis requieren lo siguiente:

- Evaluación inmediata,
- Atención de apoyo general que mantenga una adecuada perfusión tisular y oxigenación; y
- Terapia específica cuando se conoce una causa subyacente.

---

<sup>6</sup> Altman C, Fulton D, Weisman L, Armsby C, Identifying newborns with critical congenital heart disease. UptoDate. Sep 2015

<sup>7</sup> Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Sep 2015

### Atención de apoyo general

- El manejo inicial comienza con cuidados generales que incluye soporte cardiorrespiratorio y monitoreo para asegurar suficiente perfusión tisular de órganos y oxigenación.
- Si hay compromiso respiratorio, debe establecerse inmediatamente una vía respiratoria adecuada y terapia de apoyo (por ejemplo, oxígeno suplementario y / o ventilación mecánica) según sea necesario.
- Los pacientes con hipotensión o mala perfusión requieren reanimación cardiopulmonar.
- Los signos vitales deben ser monitorizados y establecer el acceso vascular para el muestreo de sangre y administración de medicamentos. La colocación segura de catéteres intravenosos e intraarteriales se logran más fácilmente a través de los vasos umbilicales. Esto permitirá la corrección eficiente y monitoreo del equilibrio ácido-base, trastornos metabólicos (por ejemplo, la hipoglucemia, hipocalcemia), y la presión arterial.
- Agentes inotrópicos como la dopamina o dobutamina puede ser necesaria para corregir la hipotensión.
- En los lactantes con policitemia severa (> 70 por ciento), una transfusión de intercambio parcial isovolumétrica se debe realizar con una solución salina para reducir el hematocrito.
- Si la cianosis se debe a la metahemoglobinemia adquirida, se retira el agente agresor.

### Terapia específica<sup>8</sup>

- Las intervenciones específicas para la enfermedad neonatal cianótica congénita del corazón (CHD) incluyen la administración de prostaglandina E1 y cateterización cardiaca o procedimientos correctivos.
- En pacientes con lesiones ductales dependientes que presentan cianosis severa o shock, la iniciación rápida de la prostaglandina E1 para abrir y mantener la permeabilidad del conducto arterioso es imprescindible.<sup>9</sup>
- Intervenciones con catéter cardíaco incluyen procedimientos paliativos que reducen la cianosis por una mejor mezcla de sangre oxigenada y desoxigenada o procedimientos correctivos que alivian el flujo sanguíneo obstructivo.

### Tecnología a evaluar

#### Prostaglandina E1 (alprostadil)

##### - Descripción

Prostaglandina E1 (PGE1), pertenece a una familia de ácidos lipídicos presentes de forma natural en el organismo con varias acciones farmacológicas, siendo las principales vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria y estimulación de la musculatura lisa intestinal y uterina.<sup>10</sup>

Las prostaglandinas son vasoactivos potentes derivados del ácido araquidónico que ejercen efectos vasomotores, metabólicos y celulares en la circulación pulmonar y coronaria. La serie E de prostaglandinas produce vasodilatación de la circulación sistémica y coronaria en la mayoría de las especies<sup>11</sup>

##### Indicaciones<sup>12</sup>

<sup>8</sup> Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Sep 2015

<sup>9</sup> Altman C, Fulton D, Weisman L, Armsby C, Identifying newborns with critical congenital heart disease. UptoDate. Sep 2015

<sup>10</sup> Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Alprostadil 500 ug/ml. Junio 2013

Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management

<sup>11</sup> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Alprostadil (Prostin VR Sterile Solution). 07/04/2014

<sup>12</sup> Agencia Espanola de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Alprostadil 500 ug/ml. Junio 2013



Está indicado en el mantenimiento de la apertura del conducto arterioso, hasta que se realice la cirugía paliativa o correctiva, en niños nacidos con defectos cardíacos congénitos que dependen de la apertura del conducto arterioso para sobrevivir. Tales anomalías cardíacas congénitas consisten en:

- Atresia o estenosis pulmonar.
- Atresia tricuspídea.
- Tetralogía de Fallot.
- Interrupción del arco aórtico.
- Coartación de la aorta.
- Atresia o estenosis aórtica.
- Atresia mitral.
- Transposición de vasos con o sin otros defectos.

#### - Dosis

En la base de datos de UptoDate<sup>13</sup> sobre la dosificación de prostaglandina E1 se establece las siguientes consideraciones:

- La dosis inicial depende del cuadro clínico, ya que el riesgo de apnea, una de las principales complicaciones de infusión de la prostaglandina E1, es dependiente de la dosis.
- En los pacientes con fisiología ducto-dependiente si se conoce que el ductus es grande, la dosis inicial es de 0,01 mcg / kg por minuto. Esto normalmente se observa en pacientes que son atendidos en centros que proporcionan tratamiento para los recién nacidos con cardiopatía cianótica en los que se cuenta con la confirmación ecocardiográfica de un gran conducto arterioso persistente.
- Si el ductus es restrictivo o el estado del ductus es desconocida, la dosis inicial es de 0,05 mcg / kg por minuto. Esta es la dosis estándar que se utiliza en pacientes que requieren el transporte a un centro con experiencia en el cuidado de los recién nacidos con cardiopatía cianótica.
- La dosis de prostaglandina puede aumentarse según sea necesario hasta una dosis máxima de 0,1 mcg / kg por minuto.

En la ficha Técnica del producto de la Agencia Sanitaria de Reino Unido se sostiene que dosis más bajas de 0,05 microgramos / kg / min (tan bajo como 0.005 microgramos / kg / min) se han utilizado con éxito en los recién nacidos, especialmente cuando es necesario el transporte del niño. No existen ensayos comparativos de la eficacia y seguridad de este enfoque de dosificación en comparación con la dosis recomendada (0.05 a 0.1 mg) la evidencia al respecto es actualmente poco clara.<sup>14</sup>

#### Recomendaciones en Guías de Práctica Clínica

- En la GPC “Neonatal stabilisation for retrieval”<sup>15</sup> del programa de Guías Clínicas neonatal y maternidad de Queensland ( Australia) 2011 se establece las siguientes recomendaciones :

<sup>13</sup> Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Sep 2015

<sup>14</sup> Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA). Alprostadil (Prostin VR Sterile Solution). 07/04/2014

<sup>15</sup> Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Neonatal stabilisation for retrieval. Government Queensland. Australia 2011.

## Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Neonatal stabilisation for retrieval

**5.1 Stabilisation of cardiac conditions**

Table 9. Stabilisation of cardiac conditions

Condition	Good practice point
Congenital heart disease (CHD)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Many heart anomalies in babies are dependent on a patent ductus arteriosus (most cyanotic congenital heart defects and severe left sided obstructive defects)</li><li>• Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) Alprostadil infusion is usually recommended to prevent or reverse duct closure</li><li>• Discuss all babies with suspected CHD with a Neonatologist or Paediatric Cardiologist (via QCC) prior to administration of medication:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Administer PGE<sub>1</sub> Alprostadil infusion at the dose recommended<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Usually 0.01 microgram/kg/minute by continuous infusion<sup>27</sup> in a dedicated intravenous line</li></ul></li><li>○ To set up an infusion; Add 30 mcg/kg of PGE<sub>1</sub> Alprostadil to 50 mL of Sodium Chloride 0.9%. If run at 1 mL/hr = 0.01 mcg/kg/min</li><li>○ Consider having 2 separate IV access sites</li></ul></li><li>• Elective intubation of a stable baby prior to administration of PGE<sub>1</sub> Alprostadil is not always required, the risks of intubation should be weighed against the benefits<sup>44</sup></li><li>• Ventilation may be required prior to transfer if hypoventilation or apnoea is evident (check blood gases) or if assessment indicates a risk of apnoea in transit</li><li>• Monitor baby's temperature to identify and manage hyperthermia a side effect of PGE<sub>1</sub> Alprostadil infusion</li><li>• When there is evidence of cardiac arrhythmias and where it is feasible, fax or email the baby's electrocardiogram (ECG) to the retrieving hospital's Neonatologist</li></ul>

**Sumarios**

En la base de datos de Uptodate<sup>16</sup> se recomienda la administración de prostaglandina E1 (alprostadil) en los siguientes casos

- En los recién nacidos con sospecha clínica de enfermedad coronaria ducto dependiente, hasta que se establezca un diagnóstico definitivo de una lesión no ducto dependiente (Grado 1A).
- En los pacientes con enfermedad coronaria ductal dependiente, hasta que se realice un tratamiento correctivo.
- El paciente debe ser intubado y ventilado mecánicamente antes y durante el transporte en caso sea necesario transferir un neonato con CHD cianótica que está recibiendo infusión de prostaglandina, debido a la apnea que es una complicación conocida de la terapia con prostaglandinas.

La base de datos de Best Practice recomienda el uso de prostaglandina E1 en los siguientes casos

- En la Tetralogía de Fallot en el caso de neonatos con profunda cianosis y flujo sanguíneo pulmonar severamente limitado. La prostaglandina E1 talvez brinde un beneficio para mantener la permeabilidad del ducto arterioso. Esto constituye una alternativa para el flujo sanguíneo pulmonar hasta que el neonato sea intervenido quirúrgicamente. Un potencial efecto adverso es apnea y talvez se requiera de ventilación mecánica. Se debe monitorizar para evitar apnea.

<sup>16</sup> Geggel R, Fulton D, Weisman L, Armsby C. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. UptoDate Sep 2015.

- Atresia de la válvula pulmonar con un Defecto septal ventricular (VSD)- Prostaglandina E1 se inicia para mantener la permeabilidad del conducto arterioso. La mayoría de los pacientes son también propensos a requerir una derivación sistémico-pulmonar para mantener el flujo sanguíneo pulmonar adecuado. Los pacientes con arterias pulmonares grandes, confluentes pueden tener una reparación de una sola etapa; otros requieren una reparación por etapas.
- Atresia pulmonar con septo íntegro.- Los pacientes deben ser tratados con prostaglandina E1 para mantener la permeabilidad ductal ya que el PDA es la única fuente de flujo sanguíneo pulmonar. La mayoría de los pacientes requieren operaciones que potencialmente permiten a la válvula tricúspide y el ventrículo derecho aumentar de tamaño.
- D-transposición de las grandes arterias (d-TGA).- Prostaglandina E1 se utiliza para mantener la permeabilidad del conducto arterioso y la mayoría de los pacientes también requiere una septostomía auricular para mejorar la mezcla a nivel auricular. La operación de intercambio arterial es la mejor opción para los pacientes con d-TGA y una válvula pulmonar normal y se realiza en las primeras semanas de vida. Una vez que la resistencia vascular pulmonar disminuye, el ventrículo izquierdo ya no está condicionado a la bomba contra la resistencia más altos asociados con la circulación sistémica.
- Los recién nacidos con formas graves de la anomalía de Ebstein requieren prostaglandina E1 para aumentar el flujo sanguíneo pulmonar hasta que la resistencia vascular pulmonar cae, y algunos lo hacen bien sin cirugía. Sin embargo, la administración puede resultar difícil en un subconjunto de pacientes con cardiomegalia masiva.
- Atresia de la válvula tricúspide.- Si la fuente de flujo sanguíneo pulmonar no es fiable, el paciente debe ser tratado con la prostaglandina E1 hasta una derivación de la arteria sistémico-pulmonar puede ser establecida

## **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

- Freed et al, (1981) realizaron un estudio entre enero de 1976 y junio de 1979, en el que enrolaron 492 recién nacidos con cardiopatía congénita ductus dependiente (385 cianóticos y 107 acianóticos) para tratarlos con prostaglandina E 1(PGE 1). El estudio se realizó en 56 centros en los Estados Unidos como parte de un protocolo patrocinado por la Compañía Upjohn. El diseño del estudio fue el siguiente:
  - Se disponía de datos sobre PaO<sub>2</sub> de preinfusión en 372 de los 385 lactantes con cardiopatía congénita cianótica.
  - Ciento veinticinco infantes presentaba atresia pulmonar (PA) y un defecto septal ventricular (VSD) y 106 tenían PA y un septo íntegro, por lo general con hipoplasia del ventrículo derecho. Cuarenta y siete infantes tenían estenosis pulmonar; 25 tenían un VSD y 22 tenían un septo interventricular intacto. Veintitrés bebés tenían atresia tricúspide, 21 tenían transposición de las grandes arterias y 11 tenían diversas lesiones.
  - En el inicio de la infusión, las edades de los recién nacidos fue 5 horas a 3 meses de edad (mediana 36 horas).
  - El 86% fueron menores de 4 días de edad.
  - La PGE, se infundió ya sea por vía de un intra-arterial (62%) o un i.v. (38%) mediante cateterismo
  - 196 recién nacidos (59%) recibieron PGE, a una dosis de 0,1, ug / kg / min durante toda la infusión. En 89 niños (27%), esta dosis se redujo gradualmente hasta un mínimo de 0.002 ug / kg / min. En 11 niños (3%), la dosis aumento gradualmente de hasta un máximo de 0,5 ug / kg / min, mientras que en 37 infantes (11%) las dosis variaron entre altas y bajas
  - No se midió el tamaño del conducto arterioso de forma coherente.

- La eficacia de PGE1 en la dilatación de la ductus arterioso y la mejora pulmonar o efectiva del flujo sanguíneo pulmonar se evaluó por los cambios en el PaO<sub>2</sub>. La PaO<sub>2</sub> se midió antes e inmediatamente después de la administración y varias veces durante la infusión.

Los resultados fueron los siguientes:

- En los lactantes con cardiopatía congénita cianótica, la PaO<sub>2</sub> media para el grupo aumentó de 26,7 mm Hg a 38,5 mm de Hg antes y durante la infusión (p <0,001).
- Los niños con edades mayores de 4 días presentaron una mayor PaO<sub>2</sub> preinfusión y un menor aumento de la PaO<sub>2</sub>.
- Los bebés peso superior a 4 kg al nacer y bebés alcalóticos (pH > 7,45) tuvieron un menor incremento de la PaO<sub>2</sub>.
- No se encontraron diferencias en la respuesta con respecto al modo de administración (intraarterial o iv), el género, edad de la madre, o preinfusión PaCO<sub>2</sub>.
- PGE, proporciona un excelente paliativo para los niños con cardiopatía congénita ductus arteriosus-dependiente. De los 107 lactantes con cardiopatía congénita acianótica, 46 presentaron coartación juxtaductal y 34 con interrupción del arco aórtico.
- La mejoría clínica se produjo en aproximadamente en el 80% en cada grupo.
- En los lactantes con interrupción aórtica y aorta descendente las presiones de sangre aumentaron y las diferencias de presión a través del ductus arterioso disminuyeron notablemente.
- En los bebés con coartación, presión arterial aórtica aumento y en pacientes con aorta descendente la presión disminuyó.
- La diferencia de presión sistólica en acoartación disminuyó notablemente de 45-9 mm Hg.
- En los neonatos en los que el conducto arterioso se cerró antes de la infusión no se observó efectos beneficiosos.
- En los recién nacidos en los que un conducto arterioso bajo constricción la relajación, se produjo más lentamente que en los lactantes con cardiopatía cianótica.
- La PGE, también proporciona una excelente acción paliativa en lactantes con obstrucción aórtica en la que la más baja perfusión cuerpo depende del conducto arterioso.

Saxena et al,<sup>17</sup> realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de la PGE1 en niños con enfermedad cardíaca congénita ductus dependiente en un hospital de la India. El diseño del estudio fue el siguiente:

- Se incluyeron 65 niños cuya edad varió de 18 horas a 39 días al momento de iniciar la infusión de PGE1. Cuarenta y dos niños tenían más de una semana de edad, 19 tenían más de 14 días, y dos más de un mes.
- La administración de PGE1 se inició con una dosis inicial de 0,05 mg / kg / min, luego se redujo a 0,005 hasta 0,01 mg / kg / min para el mantenimiento.
- Las indicaciones para el uso de PGE1 fueron:
  - Aumento el flujo sanguíneo pulmonar en 33 casos con atresia pulmonar, atresia tricúspide o estenosis pulmonar crítica (Grupo I);

---

<sup>17</sup> Saxena A1, Sharma M, Kothari SS, Juneja R, Reddy SC, Sharma R, Bhan A, Venugopal P. Prostaglandin E1 in infants with congenital heart disease: Indian experience. *Indian Pediatr.* 1998 Nov;35(11):1063-9. Abstract

- Aumento del flujo sanguíneo sistémico en 15 casos con coartación de aorta, corazón izquierdo hipoplásico y la interrupción de arco aórtico (Grupo II);
- Mejorar la mezcla en 13 casos de transposición de las grandes arterias (Grupo III)
- Mejorar los volúmenes del ventrículo izquierdo al mantener el conducto abierto en 4 casos de transposición de grandes arterias con septo íntegro (Grupo IV).
- La eficacia del fármaco se evaluó
  - En los Grupos I y III mediante un aumento de la PaO<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub>%
  - En el Grupo II por la aparición de los pulsos en las extremidades inferiores.
  - En el Grupo IV por la medida en serie de los volúmenes del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía.

Los resultados fueron los siguientes:

- El tratamiento con el medicamento fue exitoso en 62 de los 65 casos.
- Se presentó dos fracasos uno de ellos fue en un bebé de 39 días de nacido con la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide y atresia pulmonar y el otro fue un bebé de ocho días de edad con coartación de la aorta e insuficiencia renal. Además, PGE1 no pudo continuarse en otro bebé debido al desarrollo de una erupción cutánea lineal localizada.
- Los efectos secundarios incluyeron apnea en 5 (9%) de 56 pacientes con respiración espontánea, enterocolitis necrotizante, hiperpirexia y nerviosismo fue visto en un caso cada uno.
- Seis pacientes murieron. Dos estaban relacionados con PGE1, uno debido a un fallo, otro debido a sus efectos secundarios.
- El procedimiento definitivo se realizó en 51 casos de forma electiva.
- La PGE1 se utilizó hasta 13 días con beneficio sostenido.

En el inserto de prostaglandina E1 aprobado para su comercialización por la FDA<sup>18</sup> sobre la eficacia se ha encontrado la siguiente información

- En estudios en animales dosis intravenosas de 1 a 10 microgramos de alprostadil por kilogramo de peso corporal en mamíferos disminuyeron la presión arterial por disminución de la resistencia periférica. Aumentaron el gasto cardíaco y la reducción de la tasa de la presión arterial.
- El músculo liso del conducto arterioso es especialmente sensible a alprostadil, y tiras de ductus de cordero se relajaron marcadamente en la presencia del medicamento. Además, la administración de alprostadil reabrió el ductus cerrado de ratas recién nacidas, conejos y corderos.
- Estas observaciones condujeron a la investigación de alprostadil en los bebés que tenían defectos congénitos que restringían el flujo sanguíneo pulmonar o sistémico y que dependían de un conducto arterioso persistente para la oxigenación arterial adecuada y baja perfusión cuerpo.
- En Infantes con flujo sanguíneo pulmonar restringido cerca del 50% responden a la infusión de prostaglandina E1 con un incremento de presión O<sub>2</sub> sanguínea de por lo menos 10 torr (promedio de incremento cerca de 14 torr y un promedio de incremento en saturación de oxígeno cerca del 23 %). En general los pacientes que respondieron mejor tenían bajo pretratamiento de la presión de oxígeno sanguínea y una edad de 4 días o menos. En infantes con restringido flujo sanguíneo sistémico prostaglandina E1 frecuentemente

---

<sup>18</sup> Food and Drug Administration. Alprostadil injection. Revised: 7/2014

incrementó el pH en los que presentaba acidosis, presión sanguínea sistémica incrementada y disminuida la tasa de presión arterial pulmonar/presión aortica.

- Alprostadil debe ser infundido continuamente porque es rápidamente metabolizado. Cerca del 80% del alprostadil circulante tal vez sea metabolizada en su paso a través de los pulmones principalmente por beta y omega oxidación. Estos metabolitos son excretados principalmente por los riñones y la excreción es completa entre las 24 horas luego de la administración. Prostaglandina E1 no se encuentra en la orina y no hay evidencia de retención en los tejidos o de sus metabolitos.
- En infantes con restringida circulación pulmonar el incremento de la oxigenación en sangre es inversamente proporcional a los valores del pretratamiento de la  $pO_2$ , esto es los pacientes con bajos valores de  $pO_2$  responden mejor y pacientes con valores de  $pO_2$  de 40 torr o más usualmente tiene respuestas pequeñas.
- Prostaglandina E1 debería ser administrado solo por personal entrenado en proveer cuidado intensivo pediátrico.

En la Ficha técnica del producto autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) sobre la eficacia clínica de Prostaglandina E1, se ha encontrado la siguiente información:<sup>19</sup>

En niños con flujo sanguíneo pulmonar reducido (neonatos cianóticos) alprostadil incrementó la oxigenación sanguínea. En estos pacientes, la mejor respuesta terapéutica fue obtenida en aquellos cuyos valores de  $PO_2$  pre-tratamiento eran bajos ( $PO_2 < 40$  mm de Hg) y con una edad de 4 días o inferior (a partir del 4º día postnacimiento, la capacidad del conducto arterioso para responder al alprostadil va disminuyendo) mientras que en aquellos cuyos valores de  $PO_2$  pretratamiento fueron altos ( $PO_2 > 40$  mm de Hg), la respuesta terapéutica que se obtuvo fue de baja magnitud.

## **VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad**

- En el inserto de prostaglandina E1 aprobado para su comercialización por la FDA<sup>20</sup> sobre la eficacia se ha encontrado la siguiente información
  - Una nota de advertencia que establece.

“Se ha reportado Apnea en los recién nacidos con cardiopatía congénita tratados con Prostaglandina E1 de alrededor del 10 a 12%. La apnea es más frecuente en los recién nacidos con un peso inferior a 2 kg al nacer y por lo general aparece durante la primera hora de infusión del medicamento. Por lo tanto, el estado respiratorio debe ser monitoreado durante todo el tratamiento, y Prostaglandina E1 debe utilizarse cuando la asistencia ventilatoria está disponible inmediatamente”.
  - Precauciones generales.
    - La administración de prostaglandina E1 puede dar lugar a una obstrucción de la salida gástrica secundaria a hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado a la duración de la terapia y a la acumulación de la dosis. Los neonatos que reciben dosis recomendadas por más de 120 horas debe ser monitoreadas cercanamente para evidencia de hiperplasia antral y obstrucción de la salida gástrica. Debe ser administrado en el tiempo más corto y la más bajo dosis que produce los efectos

<sup>19</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Alprostadil 500 ug/ml. Junio 2013

<sup>20</sup> Food and Drug Administration. Alprostadil injection. Revised: 7/2014



- deseados. El riesgo de la infusión por largo tiempo debería ser sobrepesado contra los posibles beneficios que talvez deriven de su administración en los neonatos críticamente enfermos.
- Proliferación cortical de los huesos largos, fue observada primero en los perros y también en infantes durante infusiones a largo plazo. La proliferación cortical fue revertida después del retiro de la droga.
  - En infantes tratados con prostaglandina E1 en dosis usuales por 10 horas a 12 días y que fallecieron de causas no relacionadas con la debilidad estructural del ductus las secciones de tejido del conducto y las arterias pulmonares han demostrado laceraciones de la íntima, una disminución en la musculatura media y la interrupción de la media y lámina elástica interna. Localizada y dilataciones aneurismáticas y edema pared del vaso también se observaron en comparación con una serie de muestras patológicas de los niños no tratados con inyección de alprostadil. La incidencia de estas alteraciones estructurales no se ha definido.
  - Debido alprostadil inhibe la agregación plaquetaria, la administración debe realizarse con precaución en los recién nacidos con tendencia al sangrado. Inyección Alprostadil no debe utilizarse en neonatos con síndrome de dificultad respiratoria. Un diagnóstico diferencial debe hacerse entre el síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina) y enfermedad cardíaca cianótica (flujo sanguíneo pulmonar restringida). Si las facilidades para un diagnóstico completo no están disponibles de inmediato, cianosis (pO<sub>2</sub> menos de 40 torr) y el flujo sanguíneo pulmonar restringido aparente sobre una placa de rayos X son indicadores adecuados de defectos cardiacos congénitos.
  - Seguimiento Necesario.- En todos los recién nacidos, la presión arterial debe controlarse de forma intermitente por catéter de la arteria umbilical, auscultación, o con un transductor de Doppler. En caso de caída de presión arterial significativamente, disminuir la velocidad de infusión inmediatamente.
  - En los bebés con el flujo sanguíneo pulmonar restringido, la eficacia de prostaglandina E1 debe medirse monitoreando la mejora en la oxigenación de la sangre. En los bebés con el flujo sanguíneo sistémico restringido, medir la eficacia mediante la supervisión de la mejora de la presión arterial sistémica y pH de la sangre.
  - Interacciones con la drogas.- No se han reportado interacciones medicamentosas entre prostaglandina E1 y la terapia estándar en los recién nacidos con flujo sanguíneo pulmonar restringido o sistémico. El tratamiento estándar incluye antibióticos, como la penicilina y gentamicina; vasopresores, como la dopamina e isoproterenol; glucósidos cardíacos; y diuréticos, como la furosemida.
  - Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad.- Los estudios de carcinogenicidad y de fertilidad a largo plazo no se han realizado. Los ensayos de Ames y elución alcalina no muestran potencial para la mutagénesis.
- Las reacciones adversas que se han reportado se muestran en el siguiente cuadro.

Sistemas y órganos	Reacción adversa porcentaje de presentación			
	>10%		= o > 1	< 1%
nervioso central	Apnea	12 %	Convulsiones	4%
	Fiebre	14 %		Hemorragia cerebral. hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia,

				temblores, letargia, rigidez
cardiovascular	Rubor 10% bradicardia 7 %	Hipotensión 3% Taquicardia 1% paro cardíaco 1% edema 1%		Hiperemia bloqueo cardíaco segundo grado Sock espasmos del infundíbulo del ventrículo derecho, taquicardia supraventricular fibrilación ventricular
respiratorio				bradipnea, sibilancias bronquial, hipercapnia, depresión respiratoria, dificultad respiratoria, taquipnea
gastrointestinal		diarrea 2%		regurgitación gástrica, hiperbilirrubinemia
Hematológico		coagulación intravascular diseminada 1%		Anemia, sangrado, y trombocitopenia.
Sistema Excretor				Anuria y hematuria

- En Sistema óseo se ha reportado proliferación cortical de los huesos largos.
  - Otras reacciones adversas: La sepsis se ha informado en aproximadamente 2% de los pacientes. Peritonitis ha informado en menos de 1% de los pacientes. La hipopotasemia se ha informado en aproximadamente 1%, y la hipoglucemia y la hiperpotasemia han sido reportados en menos de 1% de los pacientes.
  - y seguridad
  - En neonatos con flujo sanguíneo sistémico reducido, el alprostadil incrementó el valor del pH sanguíneo en aquellos pacientes con acidosis, aumentó los valores de la presión arterial sistémica y redujo la relación de presiones entre la arteria pulmonar y la aorta.
- La agencia reguladora de medicamentos de Canadá<sup>21</sup> menciona lo siguiente sobre contraindicaciones del uso de Prostaglandina E1
- Prostaglandina E1I está contraindicado en los siguientes pacientes:
- Neonatos cianóticos con circulación fetal persistente.
  - Los recién nacidos con un rendimiento total anómalo pulmonar venoso por debajo del diafragma, los recién nacidos con poliesplenía o asplenía en quien atresia pulmonar se combina con el retorno venoso pulmonar anómalo que puede estar obstruida.
- En tales pacientes alprostadil puede precipitar edema pulmonar debido al aumento de flujo sanguíneo pulmonar.
- Sumarios
- En la base de datos de Uptodate sobre la seguridad de prostaglandina E1 se sostiene lo siguiente
- Las complicaciones de la infusión prostaglandina E1 incluyen hipotensión, taquicardia, y apnea. Se debe contar con un catéter intravenoso confiable exclusivo para proporcionar líquidos para la reanimación. El equipo de intubación debe estar disponible de inmediato, porque la apnea puede ocurrir en cualquier momento durante la infusión.

<sup>21</sup> Health Canada. Product Monograph Alprostadil 500 mcg/mL Injection USP. Last revised: June 9, 2008.



- El deterioro de la situación clínica después de la administración de prostaglandina E1 suele manifestarse por la presencia de defectos cardíacos congénitos raros asociados con obstrucción de la vena pulmonar o de la aurícula izquierda. Estos incluyen obstrucción (generalmente infradiafragmática) de la conexión venosa pulmonar anómala total o varias condiciones asociadas con un tabique interauricular restrictiva (por ejemplo, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, cor triatriatum, estenosis mitral severa o atresia, o D-transposición de las grandes arterias asociadas con fibrilación restrictiva derivación). Estos pacientes requieren ecocardiografía urgente seguido de cateterismo cardíaco intervencionista o cirugía

## **VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

### **COSTO**

<b>Medicamento inyectable</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis diaria</b>	<b>Costo/Dosis diaria S/.</b>	<b>Duración de tratamiento</b>	<b>Costo tratamiento</b>
Prostaglandina E1 Inyectable 500ug/mL	Endovenosa	0.01ug/Kg/min	842.00	1-2 días	842.00
Alprostadil	Endovenosa	1 ampolla	1121.40	4 días	4485.50

## **VIII. Resumen del estatus regulatorio**

### **Agencias Regulatoras de medicamentos de alta vigilancia Sanitaria**

Prostaglandina E1 se encuentra autorizado para su comercialización en EE.UU( FDA), Canada (Health Canada), Reino Unido (MHRA), España (AEMPS), para la siguiente indicación:

Está indicado para terapia paliativa, no definitivo,temporal de mantenimiento de la permeabilidad del ductus arterioso hasta que la cirugía correctiva o paliativa pueda ser desarrollado en neonatos quienes presentan defectos congénitos y dependen del ductus arterioso para sobrevivir. Tales defectos congénitos del corazón incluyen: Atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, coarctación de la aorta, o trasposición de los grandes vasos con o sin otros defectos.

No se encuentra autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)



### Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS vigente

Prostaglandina E1 se encuentra incluida en la 5ta Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud para niños (lista complementaria) en el grupo de medicamentos específicos para el cuidado neonatal<sup>22</sup>.

### **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Alprostadil (Prostaglandina E1) 500ug/mL inyectable, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a la escasa frecuencia de casos y la complejidad del manejo así como el requerimiento de infraestructura, equipamiento y recurso humano especializado.

---

<sup>22</sup> WHO Model List of Essential Medicines for Children. 5th List. April 2015