



INFORME TÉCNICO N° 07- 2012

PROSTAGLANDINA E1 (Alprostadil) 500 mcg/ml

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado : Prostaglandina E1 (Alprostadil) 500 mcg/ml

Indicación/Condición Clínica: Atresia de válvula pulmonar, conexión anómala total de venas pulmonares, síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo.

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

2.1 ENFERMEDAD CARDIACA CONGENITA

Durante el desarrollo fetal pueden ocurrir defectos estructurales. Estos defectos conocidos como cardiopatías congénitas, pueden afectar las paredes del corazón, las válvulas cardíacas, las arterias y las venas cercanas al corazón. Los defectos cardíacos congénitos pueden interrumpir el flujo normal de la sangre a través del corazón. El flujo puede hacerse más lento, ir en la dirección equivocada o estar completamente bloqueado¹.

La cardiopatía congénita es el trastorno más común en los recién nacidos², aunque sigue siendo relativamente poco frecuente, se presenta en el 0,8% de los nacidos vivos³. Las cardiopatías congénitas críticas (CCC), definidas como aquellas que requieren cirugía o cateterismo en el primer año de vida, ocurre en aproximadamente el 25 por ciento de los nacidos vivos con enfermedades del corazón.⁴ El tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad cardíaca ha mejorado notablemente en los últimos 50 años, se espera una supervivencia hasta la edad adulta para la mayoría de los bebés que nacen con enfermedades del corazón⁵.

Existen muchos tipos de defectos cardíacos congénitos que pueden presentarse como defectos únicos o múltiples, entre otros tenemos los siguientes : Atresia pulmonar, Atresia tricúspide, Estenosis valvular pulmonar, Transposición de las grandes vasos, Coartación de la aorta,

¹ Defectos congénitos. MedlinePlus. Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. Institutos Nacionales de la Salud. Enero 2011. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/birthdefects.html>

² Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. Upto Date Last literature review version 19.3: enero 2012.

³ Overview of congenital heart disease. Best practice. Actualizado por última vez: nov 19, 2011. BMJ Publishing Group Limited 2011

⁴ Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. Upto Date Last literature review version 19.3: enero 2012.

⁵ Overview of congenital heart disease. Best practice. Actualizado por última vez: nov 19, 2011. BMJ Publishing Group Limited 2011



Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, Drenaje venoso pulmonar anómalo total, Ducto arterioso persistente.⁶

Los lactantes con cardiopatía congénita crítica pueden presentar a menudo luego del nacimiento, hallazgos clínicos graves y potencialmente mortales que requieren una intervención inmediata. Sin embargo, en otros recién nacidos afectados, especialmente aquellos con lesiones ductales dependientes, el diagnóstico de enfermedad coronaria crítica puede demorarse y no detectarse antes del alta, debido a que el bebé parece normal en una exploración rutinaria. El momento de la presentación de la cardiopatía varía de acuerdo con la lesión subyacente y su dependencia del Ductus Arterioso. En los niños con una lesión crítica cardíaca, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad cuando hay un retraso en el diagnóstico y la derivación oportuna a un centro especializado con experiencia en el tratamiento de estos pacientes⁷.

2.1.2 Circulación transicional

Momentos después del nacimiento se producen unos profundos cambios en la fisiología cardiopulmonar al comenzar la respiración pulmonar, suprimirse la circulación placentaria y eliminarse las comunicaciones entre las circulaciones venosa y arterial, transformándose la circulación en paralelo propia del feto en una circulación en serie como la del adulto. Es la llamada situación hemodinámica transicional⁸.

La circulación transicional atenúa las manifestaciones clínicas de algunas cardiopatías, como ocurre en los cortocircuitos izquierda-derecha, que son menos significativos mientras persiste la elevación de la presión pulmonar, o en las llamadas cardiopatías ductos-dependientes por obstrucción al flujo sistémico (estenosis aórtica crítica, coartación-interrupción aórtica, ventrículo izquierdo hipoplásico) o al flujo pulmonar (estenosis pulmonar crítica o atresia pulmonar con septum íntegro o con comunicación interventricular, en transposición y cardiopatías complejas con atresia o estenosis pulmonar severa)⁹.

2.1.3. Presentación temprana grave o potencialmente mortal.

En los recién nacidos con cardiopatía congénita crítica pueden presentarse manifestaciones precipitadamente graves y potencialmente mortales. En estos casos debe realizarse una consulta urgente o remisión a un cardiólogo pediátrico. Se sospecha de enfermedad cardíaca congénita crítica en los recién nacidos gravemente enfermos, que se presentan con shock, cianosis o edema pulmonar¹⁰.

2.1.3.1 Shock

Una variedad de mecanismos pueden llevar a un shock cardiogénico en los recién nacidos con enfermedades cardíacas ductus dependiente, cuando el ducto arterioso se cierra; entre ellos tenemos:

⁶ Cardiopatías congénitas Instituto del Corazón de Texas. Última modificación Septiembre 2011

⁷ Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. UpToDate Last literature review version 19.3: enero 2012.

⁸ Carlos Maroto Monedero et al. Guías de práctica clínica en las cardiopatías congénitas del recién Rev Esp Cardiol Vol. 54, Núm. 1, Enero 2001; 49-66

⁹ Carlos Maroto Monedero et al. Guías de práctica clínica en las cardiopatías congénitas del recién Rev Esp Cardiol Vol. 54, Núm. 1, Enero 2001; 49-66

¹⁰ Geggel R, Fulton D, Weisman L, Kim M. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn UpToDate. Last literature review version 19.3: Enero 2012



- En lesiones obstructivas del corazón izquierdo (por ejemplo, el síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, estenosis aórtica crítica, coartación de la aorta, y la interrupción del arco aórtico), se pierde la perfusión sistémica.
- En lesiones obstructivas del lado derecho (por ejemplo, conexión anómala total de venas pulmonares, atresia tricúspide, y atresia mitral), el flujo pulmonar restringido da como resultado la reducción del flujo sanguíneo sistémico, lo cual puede ocasionar un estado de shock.
- En lesiones con circulación pulmonar y sistémica en paralelos (por ejemplo, la transposición de grandes arterias con septo íntegro), la mezcla entre las dos circulaciones reduce la circulación sistémica, conduce a una acidosis metabólica y a hipoxia, que se traduce en falla y shock.

El shock cardiogénico se debe diferenciar de otras causas de shock, como la sepsis. En los recién nacidos que presentan shock, la cardiomegalia es un hallazgo muy útil que indica una etiología cardíaca¹¹

2.1.3.2 Cianosis

Es un signo importante de enfermedad coronaria y está presente en una serie de enfermedades congénitas cardíacas generalmente se detecta, cuando la concentración de hemoglobina es reducida entre 4 a 5 g / dl. El ductos arterioso persistente (DAP) es un componente esencial de algunas, pero no de todas, las lesiones cardíacas cianóticas. El cierre normal de la DAP en los primeros días de vida puede precipitar la cianosis profunda en los siguientes escenarios:

- Cuando el DAP es el único mecanismo de flujo sanguíneo pulmonar, como en el caso de pacientes con lesiones del corazón derecho críticamente obstructivas (por ejemplo, estenosis pulmonar crítica / atresia). Estos pacientes se presentan con cianosis progresiva cuando el ductus se cierra.
- Cuando la DAP proporciona la mayor parte de la circulación sistémica en las lesiones del corazón izquierdo críticamente obstructivas (incluyendo el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico y estenosis crítica de la válvula aórtica). Con el cierre del ductus, estos pacientes presentan disminución de la perfusión periférica.
- Cuando la DAP ofrece la mezcla entre las circulaciones paralelas pulmonar y sistémica (transposición de grandes arterias). En estos pacientes, la cianosis profunda es una manifestación de hipoxia grave que se asocia con acidosis metabólica importante que puede resultar en disfunción cardíaca (insuficiencia) y shock cardiogénico.

Algunos especialistas recomiendan para mantener o abrir nuevamente el ducto arterioso el inicio de prostaglandina E1 (alprostadil)¹².

Las cardiopatías congénitas con cianosis no ductual incluyen:

- Conexión venosa pulmonar anómala total
- Tronco arterioso
- Las lesiones que pueden ser o no ser ductual dependiente en función del grado de obstrucción del tracto de salida son: la tetralogía de Fallot y la atresia tricúspide.¹³

¹¹ Geggel R, Fulton D, Weisman L, Kim M. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn UpToDate. Last literature review version 19.3: Enero 2012

¹² Geggel R, Fulton D, Weisman L, Kim M. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Uptodate. Last literature review version 19.3: Enero 2012.

¹³ Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. UpTo Date Last literature review version 19.3: enero 2012



Otras lesiones pueden presentar cianosis diferencial, como coartación crítica de la aorta o interrupción del arco aórtico, donde el flujo de sangre desoxigenada a través del conducto suministra la mitad inferior de la circulación del cuerpo, y corazón izquierdo suministra el flujo de sangre oxigenada a la parte superior del cuerpo a través de los vasos proximales al sitio de la obstrucción del arco¹⁴.

2.1.3.3 Edema pulmonar grave

El edema pulmonar puede presentarse en recién nacidos prematuros, cuando hay un aumento masivo, y un rápido incremento en el flujo sanguíneo pulmonar, asociado a una falla en la resistencia vascular pulmonar durante el parto, en condiciones tales como el tronco arterioso o DAP, o la obstrucción de la circulación pulmonar en el caso de conexión anómala total de venas pulmonares que presentan obstrucción¹⁵.

2.2. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE (DAP)

Es uno de los defectos cardíacos congénitos más comunes que se caracteriza por una comunicación permanente entre la aorta torácica descendente y la arteria pulmonar, como resultado del fracaso en el cierre fisiológico normal del conducto arterioso fetal¹⁶. El *Ductus Arterioso Persistente* en la vida fetal desvía la sangre del tronco pulmonar hacia la aorta descendente; durante este período se denomina *Ductus Arterioso Permeable*, se localiza justo entre las arterias pulmonares, tiene morfología tubular y su diámetro puede ser mayor que el de cada arteria pulmonar, ya que por su luz circula el 70% del gasto cardíaco fetal¹⁷.

Cassels et al, define al DAP, como el ductus arterioso permeable presentes en los bebés mayores de 3 meses. Por lo tanto, la permeabilidad a los 3 meses se considera anormal, y el tratamiento debe ser considerado en este momento, a pesar de la urgencia rara vez es necesaria. El cierre espontáneo después de 5 meses es poco frecuente en el recién nacido a término. Si no se tratan, los pacientes con un gran ductus arterioso persistente están en riesgo de desarrollar el síndrome de Eisenmenger, en la que la Resistencia vascular Pulmonar (RVP) puede exceder la Resistencia vascular sistémica (RVS), y la habitual derivación de izquierda a derecha revierte a una dirección de derecha a izquierda. En esta etapa, la RVP es irreversible, el cierre del ductus arterioso permeable (DAP) está contraindicada, el trasplante de pulmón puede ser la única esperanza de supervivencia a largo plazo¹⁸.

El DAP con frecuencia se diagnostica en los niños pequeños, sin embargo este diagnóstico puede demorarse hasta la niñez o incluso la en la edad adulta. Los signos y síntomas son compatibles con derivaciones de volumen sanguíneo de izquierda a derecha. El volumen de derivación se determina por el tamaño DAP y la resistencia vascular pulmonar (PVR)¹⁹.

¹⁴ Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. UpToDate Last literature review version 19.3: enero 2012

¹⁵ Altman C, Congenital heart disease (CHD) in the newborn: Presentation and screening for critical CHD. UpToDate Last literature review version 19.3: enero 2012

¹⁶ kim L, Berger S. Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medscape Drug, Diseases & Procedures. Updated Jan 11, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>

¹⁷ Stapper C. Ductus arterioso persistente. Capítulo XV Cardiopatías congénitas. Cardiología. Sociedad colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular. Colombia 2007

¹⁸ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011. Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

¹⁹ kim L, Berger S. Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medscape Drug, Diseases & Procedures. Updated Jan 11, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>



EL DAP, también pueden existir con otras anomalías cardíacas, las cuales deben ser considerados en el momento del diagnóstico. EL DAP es crítico para la supervivencia de los recién nacidos con lesiones obstructivas severas en el lado derecho o izquierdo del corazón.

2.2.1 Epidemiología

La incidencia *ductus* arterioso persistente varía entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos vivos, siendo su frecuencia inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional del paciente, así, es posible encontrar un 20% de casos en recién nacidos entre 32 y 36 semanas y en menores de 30 semanas hasta en un 60%. Como lesión aislada se estima que representa entre el 9 y 12% de las cardiopatías congénitas, incrementándose hasta un 20% en las ciudades localizadas a más de 2.500 m sobre el nivel del mar. Se ha observado que afecta con mayor frecuencia el sexo femenino en una proporción de 2 a 1 hasta 3 a 1. Como factores predisponentes se mencionan: antecedente de rubéola materna en el primer trimestre, nacimiento por cesárea, o en ciudades con altitud mayor a 2.500 m sobre el nivel del mar, nacimiento prematuro, la administración de surfactante y la ventilación mecánica²⁰.

2.2.2 Fisiopatología

El conducto arterioso es normalmente permeable durante la vida fetal, es una estructura importante en el desarrollo del feto, que contribuye con flujo de sangre a las diferentes estructuras y órganos del feto. A partir de la 6^a semana de vida fetal, en adelante, el conducto es el responsable de la mayor parte de la salida del flujo sanguíneo del ventrículo derecho, y contribuye al 60% de la producción total cardíaca durante la vida fetal. Sólo alrededor del 5 - 10% de su flujo pasa a través de los pulmones²¹.

La presencia del *ductus* arterioso persistente ocasiona un cortocircuito de izquierda a derecha entre la aorta descendente y la arteria pulmonar izquierda, incrementando el flujo sanguíneo pulmonar y, por consiguiente, el retorno venoso hacia la aurícula izquierda, incrementando la precarga del ventrículo izquierdo en grado variable según el tamaño del *ductus* y la resistencia vascular pulmonar. La sobrecarga volumétrica induce dilatación progresiva de la pared ventricular y activa los mecanismos neurohumorales del eje renina angiotensina aldosterona. En los pacientes portadores de *ductus* pequeños, el incremento del flujo sanguíneo pulmonar es mínimo o imperceptible, por lo tanto, ellos son asintomáticos. A medida que aumenta el tamaño aparecen los signos de sobrecarga volumétrica de la aurícula y el ventrículo izquierdo y, por consiguiente, los signos de insuficiencia cardíaca congestiva compensada, inicialmente, y descompensada si el paciente no recibe tratamiento. El hiperflujo pulmonar crónico induce cambios histológicos sucesivos en el lecho vascular pulmonar: hipertrofia de la capa media, infiltración celular y posterior fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes, arteritis necrotizante y, finalmente, necrosis fibrinoide, llevando a hipertensión pulmonar en forma progresiva. Es necesario realizar el cierre del *ductus* oportunamente para evitar que dichos cambios se hagan irreversibles y el paciente desarrolle un síndrome de Eisenmenger²².

²⁰ Stapper C. Ductus arterioso persistente.. Capitulo XV Cardiopatías congenitas. Cardiología. Sociedad colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular. Colombia 2007.

²¹ kim L, Berger S. Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medscape Drug, Diseases & Procedures. Updated Jan 11, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>

²² Stapper C. Ductus arterioso persistente. Cardiopatías congenitas. Capitulo XV. Artículo en PDF. Fecha de acceso 10-02-12



2.2.3 Cierre anatómico y funcional

En el feto, la tensión de oxígeno es relativamente baja, debido a que el sistema pulmonar no es funcional. Junto con altos niveles de prostaglandinas circulantes, actúan para mantener el conducto abierto. Los niveles elevados de prostaglandinas se deben a la baja circulación pulmonar y los altos niveles de producción en la placenta²³.

En el nacimiento, se retira la placenta, eliminando una fuente importante de producción de prostaglandinas, los pulmones se expanden, y se activa en ellos el metabolismo de la mayoría de las prostaglandinas. Con el inicio de la respiración normal, la tensión de oxígeno en la sangre aumenta de forma notable. Con esta actividad la resistencia vascular pulmonar (RVP) disminuye. Normalmente, el cierre funcional del ductus arterioso se produce aproximadamente en 15 horas de vida en niños sanos nacidos a término. Esto se produce por la contracción brusca de la pared muscular del conducto arterioso, que se asocia con aumentos en la presión parcial de oxígeno (PO₂) coincidiendo con la primera respiración. Ocurre un cambio preferencial del flujo sanguíneo, la sangre se aleja del conducto y fluye directamente desde el ventrículo derecho hacia los pulmones. Hasta el que cierre funcional es completo y RVP es menor que la resistencia vascular sistémica (RVS), un residuo de izquierda a derecha del flujo se produce desde la aorta a través del conducto y en las arterias pulmonares²⁴.

A pesar de la persistencia del conducto neonatal parece ser muy sensible a los cambios en la tensión arterial de oxígeno, las verdaderas razones para el cierre o la permeabilidad persistente son complejas e implican la manipulación por parte del sistema nervioso autónomo, mediadores químicos, y la musculatura ductal²⁵.

Un equilibrio entre los factores que causan la relajación y la contracción determina el tono del conducto vascular. Los principales factores que causan la relajación son: altos niveles de prostaglandina, hipoxemia y producción de óxido nítrico en el conducto. Factores que influyen en la contracción incluyen la disminución de los niveles de prostaglandina, el aumento de PO₂, el aumento de endotelina-1, noradrenalina, acetilcolina, bradicinina, y disminución de los receptores de PGE. El aumento de la sensibilidad de prostaglandinas, junto con la inmadurez pulmonar conducen a hipoxia, y contribuye al aumento de la frecuencia del DAP en recién nacidos prematuros²⁶.

Aunque el cierre funcional ocurre generalmente en las primeras horas de la vida, el cierre anatómico verdadero, en la que el conducto pierde la capacidad para volver a abrir, puede durar varias semanas. Una segunda etapa de cierre relacionado con la proliferación fibrosa de la íntima se completa en 2-3 semanas²⁷.

²³ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011.Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

²⁴ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011.Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

²⁵ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011.Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

²⁶ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011.Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

²⁷ Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011.Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>



2.3. ALPROSTADIL

Alprostadil (prostaglandina E1), es un miembro de la clase de las prostaglandinas E y estructuralmente presenta un doble enlace. Las prostaglandinas son un grupo de hidróxido ácido grasos de 20 carbonos, que tienen múltiples acciones que incluyen: vasodilatación, inhibición de la agregación plaquetaria, estimulación del músculo liso uterino e intestinal, aumento reflejo del gasto cardíaco y disminuye el promedio de la presión arterial. La prostaglandina E1 se aisló y fue descrita por Bergstrom y Sjovall, en 1957. Sin embargo, el uso de prostaglandinas en la enfermedad cardíaca congénita se inició en los últimos años. Alprostadil dilata el conducto arterioso in vitro en condiciones anaerobias (Coceani y Oller, 1973). Un estudio adicional se indica que alprostadil también provocará la dilatación del conducto arterioso en condiciones aeróbicas (Clyman et al 1977)²⁸.

2.3.1. Farmacocinética

El inicio de acción de Alprostadil es rápido, la dilatación del conducto arterioso se produce normalmente dentro de los 30 minutos de la infusión IV. La persistencia del conducto arterioso empezará a cerrarse de 1 a 2 horas después de que la infusión se interrumpe. En Cardiopatía Congénita acianótica, el efecto máximo se observa en 1,5 a 3 horas, con un intervalo de 15 minutos a 11 horas. En Cardiopatía Congénita Cianótica, el efecto máximo habitual se observa en 30 minutos. La vida media es de 5 a 10 minutos, por lo tanto, la prostaglandina E1 debe ser administrada por infusión continua. El 70 a 80% de la prostaglandina E1 es metabolizada por oxidación durante su paso a través de los pulmones. En los recién nacidos ha sido identificado un metabolito activo (13-14 dihidro-PGE1). El 90% de la prostaglandina E1 se excreta en la orina en forma de metabolitos en 24 horas²⁹

2.3.2. Farmacodinamia

Su mecanismo de acción no está determinado, se le atribuye las siguientes acciones:

- Posiblemente ayuda a mantener la apertura del ductus mediante disminución del tono del músculo liso del ductus³⁰.
- Al Unirse a los receptores de la prostaglandina, eleva los niveles intracelulares de AMPc³¹.
- La prostaglandina E1 produce vasodilatación por ello tiene efectos directos sobre la vascular y la persistencia del conducto arterioso del músculo liso³².

2.3.3. Dosificación y administración

La infusión de Alprostadil deberá ser iniciada con: 0,05 a 0,1 µg/kg/minuto. Cuando se haya obtenido el efecto, disminuir la infusión a la dosis más baja posible para seguir manteniendo los efectos deseados. Esto puede conseguirse reduciendo la dosificación desde 0,1 a 0,05 a 0,025 a 0,01 µg/kg/minuto. Si la respuesta a 0,1 µg/kg/minuto es inadecuada, la dosificación puede ser incrementada a 0,4 µg/kg/minuto, aunque en general los porcentajes más altos de infusión no producen efectos superiores. La vía de administración preferible es por infusión intravenosa continua en una vena de gran calibre. Alternativamente, Alprostadil puede ser administrado a

²⁸ Alprostadil Drugdex Evaluations. Micromedex Health Care Series 2012

²⁹ Munoz R, Schmitt C, Roth S, and da Cruz E. Handbook of pediatric cardiovascular drugs. Springer-Verlag London Limited 2008

³⁰ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto. 2005

³¹ Munoz R, Schmitt C, Roth S, and da Cruz E. Handbook of pediatric cardiovascular drugs. Springer-Verlag London Limited 2008

³² Munoz R, Schmitt C, Roth S, and da Cruz E. Handbook of pediatric cardiovascular drugs. Springer-Verlag London Limited 2008



través de la arteria umbilical, por catéter colocado hasta la apertura del ductus. Los efectos secundarios pueden aparecer con ambas vías de administración, pero los tipos de reacciones son diferentes. Ha sido reportada una mayor incidencia de acoloramiento, asociado a la administración intraarterial que a la administración intravenosa. Una vez preparada esta solución, deberá ser utilizada durante las 24 horas después de su preparación³³.

2.3.4. Eficacia

Alprostadil según la agencias reguladoras de Medicamentos, Food and Drug Administration, Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de productos de la Salud, Agencia Española de Medicamentos, fue aprobado para el mantenimiento temporal de la permeabilidad del ducto arterioso, hasta la intervención quirúrgica paliativa o correctiva, en los recién nacidos con defectos cardíacos congénitos que dependen de la apertura del ductus para sobrevivir. Tales defectos cardíacos congénitos incluyen:

- Atresia o estenosis pulmonar,
- Atresia tricuspídea,
- Tetralogía de Fallot,
- Interrupción del arco aórtico,
- Coartación de la aorta,
- Estenosis o atresia aórtica,
- Atresia mitral o
- Transposición de vasos con o sin otros defectos.^{34 35 36}

Alprostadil (Prostaglandina E1) esta considerados *en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS vigente* recomendado para mantener la permeabilidad del conducto arterioso, cuando el recién nacido presenta una lesión cianótica o interrupción del arco aórtico. El informe del comité de expertos de la OMS señala que no se han realizado revisiones sistemáticas de la eficacia de las prostaglandinas en el manejo de permeabilidad del conducto arterioso, pero esta terapia es recomendada en las guías clínicas de tratamiento³⁷.

En la base de datos de Uptodate se ha encontrado las siguientes recomendaciones:

- El uso de Prostaglandina E1 en los casos de niños que es probable que presenten un defecto cardíaco congénito que depende de la permeabilidad del conducto arterioso al flujo sanguíneo pulmonar o sistémico. se debe administrar prostaglandina E1 hasta que se establezca el diagnóstico definitivo. Se inicia por lo general como una perfusión intravenosa de una dosis de 0,05 ug / kg por minuto.
- En conexión venosa pulmonar anómala total (CVPAT) requiere corrección quirúrgica. El momento de la cirugía depende del grado de obstrucción y la condición del paciente. El tratamiento médico inicial para los pacientes con severa obstruido CVPAT como los recién nacidos críticamente enfermos se centra en la estabilización de estos pacientes antes de la cirugía. Esto puede incluir:
 - Oxígeno suplementario.
 - Ventilación mecánica.
 - Soporte inotrópico.

³³ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto.2005

³⁴ Alprostadil Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé 2008

³⁵ Alprostadil Food and Drug Administration. FDA

³⁶ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto.2005

³⁷ WHO Model List of Essential Medicines for Children. 3rd list (March 2011)



- La terapia con prostaglandinas puede ser necesaria para evitar el cierre del conducto arterioso, lo que puede ayudar a mantener el gasto cardíaco sistémico. Sin embargo, el ductus arterioso permeable también puede aumentar el grado de cianosis³⁸.

En la búsqueda de evidencia científica se ha encontrado guías de práctica clínica que recomienda el uso de prostaglandina E1 bajo las siguientes pautas:

- En Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién nacido se establece: Tras la sospecha clínica o el diagnóstico de cardiopatía ductus-dependiente, iniciar perfusión de prostaglandinas, a dosis de 0,05 mg/kg/min, y reducir la fracción inspirada de oxígeno a 0,4 salvo que exista patología pulmonar asociada³⁹
- La Guía clínica del Servicio del recién nacido: Diagnóstico prenatal de las principales enfermedades congénitas del corazón. Gestión en el parto y en la UCI (Nueva Zelanda) señala: los niños con graves lesiones obstructivas del flujo sanguíneo sistémico del lado izquierdo que dependen del conducto arterioso permeable persistente al flujo sanguíneo de derecha a izquierda, se conocen como niños conducto-dependientes. Ejemplos de las lesiones graves obstructivas son: Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, estenosis aórtica crítica, interrupción del arco aórtico. En estos casos se recomienda comenzar una infusión de prostaglandina con una dosis inicial de 10 ng / kg / min. De igual modo en las lesiones cianóticas Ducto-dependientes como de atresia pulmonar, estenosis pulmonar crítica para asegurar un flujo adecuado de sangre pulmonar o en la transposición de grandes arterias para asegurar una mezcla adecuada entre las circulaciones sistémica y pulmonar se debe comenzar una infusión de prostaglandina con una dosis inicial de 10 ng / kg / min⁴⁰.
- En la Guía Clínica de Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años 2005 Ministerio de salud de Chile se recomienda lo siguiente:⁴¹
 - a. La mayor indicación del uso de Prostaglandina E1 es mantener permeable el ductos arterioso en niños con cardiopatías congénitas ductus dependiente (DD).

Cardiopatías cianóticas DD	Cardiopatías acianóticas DD
Trasposición de Grandes Arteria simple Atresia pulmonar con o sin Conducto Intacto Ventricular Fallot severo Atresia pulmonar con anomalía de Ebstein Ventrículo único con atresia o estenosis pulmonar DSDV con estenosis o atresia pulmonar	Interrupción del arco aórtico Coartación aórtica acentuada Hipoplasia de VI

³⁸ Brian Soriano B, Fulton D. Total anomalous pulmonary venous connection. UpToDate. Last literature review version 19.3: Enero 2012

³⁹ Carlos Maroto Monedero et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas del recién. Rev Esp Cardiol Vol. 54, Núm. 1, Enero 2001; 49-66

⁴⁰ Kuschel C, Tom Gentles T, Beca J. Newborn Services Clinical Guideline. Antenatally Diagnosed Major Congenital Heart Disease. Management at Delivery and in NICU. May 2004.
<http://www.adhb.govt.nz/newborn/guidelines/Cardiac/AntenatallyDiagnosedCHD.htm#Systemic>

⁴¹ MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años . 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005. Guía Clínica Cardiopatías Congénitas Operables en menores de 15 años 2005



- b. Se recomienda iniciar su infusión a dosis mínima: entre 0.01 – 0.02 ug/kg/min y aumentar su dosis cada 30 minutos si no hay respuesta. No sobrepasar 0.05 ug/kg/min. Recordar que las cardiopatías con flujo pulmonar bajo (Ejemplo: Atresia Pulmonar) y las TGA responden más rápido que aquellas con flujo sistémico mantenido por el Ductus (Ejemplo: Interrupción de Arco Aórtico).
 - c. Si no se dispone de diagnóstico de certeza, el uso tentativo de PGE1 en pacientes cianóticos
 - d. Disponer siempre de posibilidad de uso de ventilación mecánica cuando se inicie su infusión, ya que es capaz de provocar apneas sobre todo si se trata de niños de menos de 2 kgs. y se usa en dosis mayor de 0,01 ug/kg/min.
- La guía NICE recomienda iniciar una infusión de prostaglandina inmediatamente después del nacimiento en recién nacidos con enfermedad pulmonar severa y atresia pulmonar con septum ventricular intacto, para mantener el Ductus arterioso abierto y realizar una evaluación para establecer la severidad del síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo⁴².

2.3 5.Seguridad

2.3.5.1 Precauciones⁴³

- La administración de Alprostadil (PGE1) en neonatos puede originar obstrucción gástrica secundaria a hiperplasia antral. Este efecto parece estar relacionado con la duración de la terapia y la acumulación de la dosis de fármaco. En aquellos neonatos que reciben PGE1 a las dosis recomendadas durante más de 120 días, deben monitorizarse estrechamente los signos que evidencien hiperplasia antral y obstrucción gástrica.
- Alprostadil deberá ser administrado durante el tiempo más corto y a la dosis más baja necesaria para producir los efectos deseados. El riesgo de la infusión prolongada será sopesado frente a los posibles beneficios que se deriven de su administración a niños críticamente enfermos.
- Alprostadil deberá ser usado cuidadosamente en niños con tendencia a hemorragias.
- Deberá evitarse el uso de Alprostadil en recién nacidos con síndrome de distress respiratorio, que a veces puede ser confundido con alteración cardíaca cianótica.
- Si el diagnóstico definitivo no está disponible inmediatamente, cianosis (PO₂ menor de 40 mm de Hg) y circulación sanguínea pulmonar restringida manifiesta por Rayos X, son buenos indicadores de defectos cardíacos congénitos.
- En todos los casos, monitorizar intermitentemente la presión arterial por catéter en la arteria umbilical, auscultación o transductor-Doppler. Si la presión arterial disminuyese significativamente, deberá disminuirse la velocidad de infusión inmediatamente.
- Ha sido observada proliferación cortical de los huesos largos después de la infusión prolongada de Alprostadil; dicha proliferación remite después de retirar su administración.

2.3.5.2 Advertencias⁴⁴

- Aproximadamente un 10 - 12% de recién nacidos con defectos cardíacos congénitos tratados con Alprostadil, presentaron apnea, más frecuente en los niños con menos de 2 kg de peso al nacer; generalmente aparece durante la 1ª hora de infusión.

⁴² NICE. Interventional procedure overview of percutaneous fetal balloon valvuloplasty for pulmonary atresia with intact ventricular septum (PAIVS). september 2005

⁴³ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto.2005

⁴⁴ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto.2005



- Debe administrarse solamente la dosis recomendada y siempre por personal médico especializado, en hospitales o centros donde pueda disponerse de cuidados intensivos.

2.3.5.3 Reacciones adversas

Existen reportes de casos de 492 niños con enfermedad cardíaca congénita crítica tratados con Alprostadil (PGE1) fueron evaluados para determinar la naturaleza y la incidencia de eventos médicos intercurrentes. 43% de los niños tenía por lo menos uno de estos eventos, pero sólo la mitad de ellos estaban relacionados con PGE1 y la mayoría requerida sólo pequeños cambios en el manejo. Los eventos cardiovasculares más comunes fueron vasodilatación cutánea y edema (18% de incidencia) ocurriendo con mayor frecuencia durante la infusión intra-aórtica que durante infusión IV. Eventos del Sistema Nervioso Central se registraron en el 16% de los pacientes. Se reportó depresión respiratoria en 12%, y fue particularmente común en los bebés que pesan menos de 2,0 kg al nacer (42%). Los eventos hematológicos, renales infecciosas que se presentaron se reportaron que en su mayor parte no estaban relacionados con PGE1. La mortalidad global (con exclusión de 19 pacientes con síndrome de hipoplasia de corazón izquierdo) fue del 31%, la mortalidad de los pacientes con coartación crítica o la interrupción del arco aórtico fue casi el doble que para los recién nacidos cianóticos (50% vs 27%). Ninguna muerte se atribuyó a la administración de PGE1. Durante la infusión de PGE1, la presión arterial y la actividad respiratoria deben ser monitorizadas cuidadosamente y se debe adoptar apropiadas medidas de apoyo si se presenta hipotensión o depresión respiratoria. La aparición de fiebre o nerviosismo puede requerir una reducción de la velocidad de infusión, teniendo en cuenta la posible incidencia de infecciones, se recomienda el uso profiláctico de antibióticos⁴⁵.

Los efectos secundarios observados con la infusión de Alprostadil están relacionados con sus efectos farmacológicos. La siguiente incidencia de efectos secundarios está basada en los datos de los estudios clínicos, que comprenden 436 pacientes⁴⁶

- En el sistema cardiovascular, los efectos secundarios más frecuentes han sido: rubor en el 10% bradicardia en el 6,7%, hipotensión en el 3,9%, taquicardia en 2,8%, paro cardíaco en el 1,1% y edema en el 1,1%. Las siguientes reacciones han sido reportadas en menos del 1% de los pacientes: fallo cardíaco congestivo, hiperemia, pneumopericardio, bloqueo cardíaco de segundo grado, shock, espasmo del infundíbulo del ventrículo derecho, taquicardia supraventricular, fibrilación ventricular e hipertrofia ventricular.
- En el sistema nervioso central, los efectos más frecuentes fueron: apnea en el 11,5%, fiebre en el 13,8% y convulsiones en el 4,1%. Las siguientes reacciones fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes: hemorragia cerebral, hiperextensión del cuello, hiperirritabilidad, hipotermia, nerviosismo, letargo, microcefalia y rigidez.
- En el aparato respiratorio, los efectos reportados fueron en menos del 1% de los pacientes: bradipnea, respiración jadeante, hipercapnia, pulmones hipoplásticos, pneumotórax, depresión respiratoria, distress respiratorio y taquipnea.
- En el sistema gastrointestinal: diarrea en el 1,6% de los pacientes tratados, y en menos del 1% de los pacientes: atresia biliar, regurgitación gástrica e hiperbilirrubinemia.
- La alteración hematológica reportada fue: coagulación intravascular diseminada en el 1,1% de los pacientes. En menos del 1% se reportaron: anemia, hemorragia y trombocitopenia.
- Otros efectos reportados en menos del 1% de los pacientes fueron: anuria, hematuria y riñones poliquisticos. Sepsis en el 1,6% y peritonitis en menos del 1% de los pacientes. El

⁴⁵ Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. Circulation. 1981;64(5):893. http://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-initial-management-of-cyanotic-heart-disease-in-the-newborn/abstract/13?utm_popup=true

⁴⁶ Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Alprostadil. Ficha técnica de aprobación del producto.2005



problema metabólico más frecuente fue hipocalcemia en el 1,1%, hipoglucemia e hipercalcemia en menos

- del 1% de los pacientes.
- Se ha reportado proliferación cortical de los huesos largos, después de la infusión prolongada de Alprostadil.

En la base de datos de UpToDate, se han descrito las siguientes reacciones adversas:

- Cardiovasculares: hipotensión sistémica, enrojecimiento facial, bradicardia, alteraciones del ritmo cardiaco, taquicardia, edema.
- Sistema nervioso central: actividades similares a convulsiones, fiebre.
- Endocrinos y metabólicos: hipocalcemia, hipoglucemia, hiperpotasemia.
- Gastrointestinales: diarrea, obstrucción pilórica secundaria, hiperplasia antral (incidencia relacionada con la duración del tratamiento y la dosis acumulada)
- Hematológicas: Inhibición de la agregación plaquetaria:
- Neuromuscular y esquelético: proliferación cortical de los huesos largos (hiperostosis cortical) se ha observado en infusiones a largo plazo (la incidencia y gravedad están relacionados con la duración del tratamiento y acumulación de la dosis)
- Nota: hiperostosis cortical puede presentarse con síntomas clínicos que imitan a la celulitis u osteomielitis.
- Respiratorio: depresión respiratoria, apnea
- Otras reacciones adversas: tejido blando pretibial, inflamación, hinchazón de las extremidades superiores e inferiores

Como las complicaciones de la infusión de prostaglandina E1 incluyen hipotensión, taquicardia y apnea se recomienda que durante la infusión deben estar disponibles para intervenir en cuanto sea necesario, un catéter intravenoso fiable exclusivo para proveer de líquidos para la reanimación y equipos de intubación⁴⁷.

2.4 COSTO Y DISPONIBILIDAD

La dosis diaria establecida por la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios es de 0.05-0.1 mcg/kg/min por infusión endovenosa a partir de una solución que contiene una ampolla de 500 mcg/ml Esta solución tiene una duración de 24 horas . El costo unitario de Alprostadil (Prostaglandina E1) 500 mcg/ml ampolla es de S/. 842.86 (Fuente: SEACE 2011).

Medicamento	Dosis (mcg/kg/min)	Costo/unidad S/.	Tratamiento 5 días S/.	Nº de casos por año	Costo por año S/.
Alprostadil (Prostaglandina E1) 500 mcg/ml ampolla	0.05-0.1	842.86 ⁴⁸	4,214.13	10	42,141.30

⁴⁷ Fulton D, Garcia-Prats J. Evaluation and initial management of cyanotic heart disease in the newborn. Uptodate. Last literature review version 19.2: mayo 2011.

⁴⁸ SEACE. Junio 2011



El costo del tratamiento anual para un paciente es de S/. 4,214.13 nuevos soles; el tratamiento con Alprostadil de 10 casos solicitados por el Instituto Nacional Materno Perinatal representa S/.42,141.30 nuevos soles.

Para Alprostadil (Prostaglandina E1) 500 mcg/ml, existe 1 Registros Sanitarios vigentes en la Base de datos de SI DIGEMID (Febrero 2012)

III. CONCLUSIONES

- Las cardiopatías congénitas son anomalías de la estructura y funcionamiento del Corazón que se manifiestan al momento de nacer y se caracterizan por un anormal desarrollo de las paredes, de las válvulas, o de los vasos sanguíneos, que entran o salen del corazón. Son más comunes en los recién nacidos aunque sigue siendo relativamente poco frecuente, se presenta en el 0,8% de los nacidos vivos. Las cardiopatías congénitas críticas, definidas como aquellas que requieren cirugía o cateterismo en el primer año de vida, ocurre en aproximadamente el 25 por ciento de los nacidos vivos con enfermedades cardiacas.
- Existen muchos tipos de cardiopatías congénitas entre ellas tenemos: Atresia pulmonar, Atresia tricúspide, Estenosis valvular pulmonar, Transposición de las grandes vasos, Coartación de la aorta, Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, Drenaje venoso pulmonar anómalo total, Ducto arterioso persistente. Éstos pueden presentarse como defectos únicos o múltiples. El Ducto Arterioso Persistente (DAP), pueden existir con otras anomalías cardíacas, y es crítico para la supervivencia de los recién nacidos con lesiones obstructivas severas en el lado derecho o izquierdo del corazón.
- Ductus Arterioso Persistente (DAP), es uno de los defectos cardíacos congénitos más comunes que se caracteriza por una comunicación permanente entre la aorta torácica descendente y la arteria pulmonar, como resultado del fracaso en el cierre fisiológico normal del conducto arterioso fetal. Es necesario el cierre para evitar problemas, pero en caso de que se encuentre acompañado a anomalías cardíacas se debe mantener permeable hasta que se realice el tratamiento paliativo o la cirugía correctiva.
- Alprostadil (Prostaglandina E1) esta aprobado por las Agencias Reguladoras de medicamentos de Alta vigilancia Sanitaria de la FDA y la Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios, para el uso paliativo, en el mantenimiento temporal de la permeabilidad del conducto arterioso hasta que la cirugía paliativa o correctiva se puede realizar en los recién nacidos con defectos congénitos cardiacos, que dependen de la persistencia del conducto arterioso para la supervivencia. Tales defectos congénitos cardiacos son la atresia pulmonar, estenosis pulmonar, atresia tricúspide, tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, coartación de la aorta, o la transposición de grandes vasos.
- Esta considerado en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños de la OMS vigente, recomendado para mantener la permeabilidad del conducto arterioso, cuando el recién nacido presenta una lesión cianótica o interrupción del arco aórtico.
- No se ha encontrado grandes estudios que recomienden el uso de prostaglandina E1 para el mantenimiento de la permeabilidad del ductos arterioso, sin embargo algunas guías de práctica clínica lo recomiendan tales como la Guías de Practica Clinica de NICE, de la Sociedad de cardiología de España, de Nueva Zelanda y Chile .La recomendación que establecen estas guias es la siguiente: Tras la sospecha clínica o el diagnóstico de



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra
Diversidad"

cardiopatía ductus-dependiente, iniciar perfusión de prostaglandinas, a dosis de 0,05 mg/kg/min hasta que se establezca el diagnóstico definitivo o cirugía correctiva.

- La terapia con prostaglandinas en cardiopatía congénita: Conexión venosa pulmonar anómala total puede ser necesaria para evitar el cierre del conducto arterioso, lo que puede ayudar a mantener el gasto cardíaco sistémico. Sin embargo, el ductus arterioso permeable también puede aumentar el grado de cianosis.
- Se han reportado reacciones adversas del Sistema Cardiovascular, Sistema nervioso central: Gastrointestinales: Hematológicas, neuromuscular y esquelético, se ha observado que la incidencia y gravedad están relacionados con la duración del tratamiento y acumulación de la dosis. Aproximadamente un 10 - 12% de recién nacidos con defectos cardíacos congénitos tratados con Alprostadil presentaron apnea, siendo más frecuente en los niños con menos de 2 kg de peso al nacer; generalmente aparece durante la 1ª hora de infusión, por ello se recomienda administrarse solamente la dosis recomendada y por personal médico especializado, en hospitales o centros donde pueda disponerse de cuidados intensivos.
- Para Alprostadil (Prostaglandina E1) 500 mcg/ml existe 1 Registro Sanitario vigente en la Base de datos de SI DIGEMID (Febrero 2012)
- El costo de Alprostadil para los 10 casos solicitados por Instituto Nacional Materno Perinatal, corresponde a S/.42,141.30 Nuevos soles. El costo de este tratamiento con Alprostadil puede verse incrementado, por los costos de monitorización del fármaco, manejo de reacciones adversas y situación de monopolio
- En base a la información revisada solo se justificaría el uso de Alprostadil 500 mcg/ml inyectable para mantener la permeabilidad del ducto Arterioso en los casos de cardiopatías congénitas ducto dependientes y su manejo debe ser por personal especializado en hospitales o centros donde se pueda disponer de cuidados intensivos.

Lima 27 de Abril 2012

MCN/SVL/HMP/hmp