

Empleo de la prostaglandina E en el paciente pediátrico afecto de cardiopatía congénita

Prostaglandinaren erabilera sortzetiko kardiopatiatz gaixoturiko umearengan

L. M.^a Barriuso Lapres*

* Beca Inocencio Elola 1995.

Serv. de Pediatría. Hospital «Virgen del Camino». Pamplona.

Correspondencia: L. M.^a Barriuso Lapresa, Avda. Pío XII, 18, 9º C izda., 31008 Pamplona (Navarra).

RESUMEN

La manipulación farmacológica del ductus arteriosus mediante la administración de prostaglandina E, permite su permeabilidad más allásantes. Todos estos hechos pueden influir del período fetal. Esta persistencia es, en determinadas cardiopatías congénitas, imprescindible para que el neonato pueda ser sometido en buenas condiciones a una intervención quirúrgica paliativa o correctora. A continuación presentamos una revisión de su manejo en el paciente pediátrico cardiopata.

PALABRAS CLAVE

Prostaglandina E; Ductus persistente; Cardiopatías congénitas

LABURPENA

Ductus arteriosus-aren Prostaglandina E-arekiko maneku farmakologikoak, feto garaia baino geroagoko iragazkortasuna baimentzen du. Ductus-aren iraunkortasun hau, ezinbesteko da jaioberria, behin behineko edo zuzentze-ko ebaketa kirurgiko batzutan, baldintza onenean sar dadin. Jarraian, gaixo pediatriko kardiotan egindako maneiuaren berrikuspena aurkeztu dugu.

HITZ GAKOAK

Prostaglandina E; Duktus iraunkorra; Sortzetiko kardiopatiak

INTRODUCCIÓN

Un elevado número de cardiopatías congénitas cursan con problemas hemodinámicos de aparición precoz que obligan a su corrección quirúrgica inmediata. Estas alteraciones, si bien tienen una base hemodinámica inicial, pueden repercutir sobre diversos órganos de la economía afectándolos en mayor o menor grado. Destacan por su precocidad y gravedad las altera-

ciones neurológicas, metabólicas y renales producidas por las crisis hipoxémicas o por

la hipoxemia severa prolongada que aparece en las cardiopatías congénitas cianóticas. Todos estos hechos pueden influir en las condiciones en que el niño va a quinadas cardiopatías congénitas, imprescindible para que el neonato pueda ser sometido en el postoperatorio inmediato y tardío.

Las prostaglandinas (PG), concretamente las del grupo E (PGE), tienen como efecto principal el mantener el ductus abierto, lo que permite que muchos niños con cardiopatías congénitas de tipo cianosante, aunque no exclusivamente, lleguen a quinadas en mejores condiciones y con la consiguiente mejoría de su pronóstico vital⁽¹⁻⁴⁾.

Las PGE₁ y E₂ son potentes dilatadores del ductus arterioso, algo menos potentes del lecho vascular pulmonar, y aún en menor cuantía del lecho vascular sistémico. Su efecto fue demostrado por primera vez por Elliot y Starling en 1972 en animales, y confirmado en tejido humano durante los dos años más tarde por estos mismos autores⁽⁵⁾. En la actualidad las indicaciones de cada vez son mayores, y constituye uno de los principales fármacos en el manejo preoperatorio de determinadas cardiopatías congénitas, especialmente las cianóticas y ocasionalmente también en el período postoperatorio⁽⁶⁾.

Para introducir el tema vamos a recordar muy someramente la fisiología de la circulación fetal y los cambios que sufre en el momento del nacimiento.

FISIOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN FETAL

La circulación fetal se caracteriza por la presencia de cuatro shunts:

- Placenta
- Foramen ovale
- Conducto arterioso de Botal
- Conducto venoso

Durante el período fetal la sangre insa-

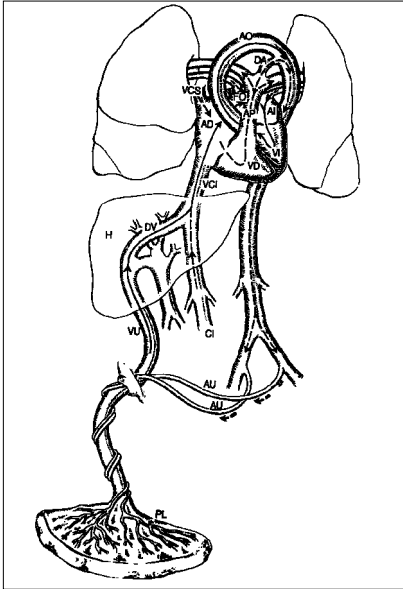


Figura 1. Esquema de la circulación fetal.

turada se oxigena en la placenta, a donde llega por medio de las dos arterias umbilicales, regresando al feto por la vena umbilical ($PO_2 = 30$ a 35 mmHg).

Esta sangre entra a la vena cava inferior (VCI) mayoritariamente a través del ductus venoso y una pequeña cantidad atraviesa el hígado.

Toda la sangre drena en la VCI en donde se mezcla con la sangre desaturada de las extremidades inferiores ($PO_2 = 24$ mmHg). La sangre de las venas cavas superior e inferior drena en la aurícula derecha, desde donde pasa en su mayor parte a la aurícula izquierda a través del foramen ovale, dirigiéndose el resto hacia el ventrículo derecho para, a través de la arteria pulmonar (AP), irrigar los pulmones. La alta resistencia vascular pulmonar provoca el desvío mayoritario de la sangre a través del conducto arterioso hacia aorta descendente, y las pulmonares fetales sólo reciben un 8% del gasto cardíaco. La sangre de la aurícula izquierda (AI) va al ventrículo izquierdo (VI) y desde la aorta ascendente hacia las arterias coronarias, carótidas y subclavias.

Aproximadamente la mitad de la sangre de la aorta descendente ($PO_2 = 18-19$

mmHg) perfunde el abdomen y las extremidades inferiores y el resto vuelve a la placenta (Fig. 1).

I. Cambios en el momento del nacimiento

En el momento del nacimiento se producen unos cambios circulatorios muy importantes que resumidamente se concretan en la desaparición de los cuatro shunts. Al clamparse los vasos umbilicales se elevan las resistencias vasculares sistémicas y se cierra el conducto venoso al desaparecer el flujo sanguíneo a su través. Las primeras inspiraciones dan lugar a la expansión de los pulmones y al aumento de la PaO_2 hasta 60 mmHg. Esta elevación de la PaO_2 tiene un potente efecto vasodilatador disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares en un 80%. El 20% restante lo hará a lo largo de las siguientes 6 a 8 semanas. Este descenso de las resistencias pulmonares incrementa el flujo sanguíneo pulmonar elevando las presiones en AI y con ello el consiguiente cierre de la faldilla del foramen ovale. Además, este aumento de la perfusión pulmonar facilita el catabolismo de las pocas prostaglandinas remanentes en la circulación por parte del pulmón, un órgano muy activo en este sentido. El aumento de la PaO_2 , del pH sanguíneo y la desaparición de las prostaglandinas placentarias, conducen al cierre funcional del conducto arterioso que tiene lugar durante las primeras 10-15 horas de vida.

DUCTUS ARTERIOSUS

I. Anatomía

El ductus arteriosus, o conducto arterioso de Botal, es un shunt embrionario entre la bifurcación del tronco pulmonar y el arco aórtico. Durante la

vida fetal desvía gran parte del flujo sanguíneo pulmonar hacia la aorta descendente. Histológicamente en su pared se distinguen tres capas (íntima, media y adventicia) que se separan entre sí por la lámina elástica interna y externa, respectivamente. Se detallan a continuación algunas características⁽⁷⁾:

Túnica íntima. Está formada por un endotelio simple que puede cubrir directamente la lámina elástica interna o de la que puede estar separado por una capa subyacente de grosor variado. Ésta se constituye por células musculares lisas que se orientan de manera variable, preferentemente de modo longitudinal. Esta capa durante el desarrollo intrauterino va progresivamente desarrollándose y engrosándose hasta el final de la gestación. La lámina elástica interna es una capa elástica gruesa continua que está intacta si se sitúa directamente sobre el endotelio. Si no ocurre así, o es defectuosa, o no está presente o bien está duplicada.

Túnica media. Está constituida por muchas capas de células musculares lisas que pueden estar orientadas de manera variable y que, generalmente, se disponen de modo circular. Los miocitos se separan de la elástica gruesa por medio de fibras de reticulina muy finas. En esta túnica no hay colágeno y en ocasiones se encuentran vasos vasorum. Durante la segunda mitad de la gestación ocurre en esta capa media una serie de cambios, cuantitativos más que cualitativos, de modo que al aumentar la edad gestacional aumenta su contenido en miocitos, reticulina y sustancia elástica.

Túnica adventicia. Consiste en tejido conectivo fibroelástico que contiene pequeños vasos sanguíneos, nervios y ganglios nerviosos.

II. Características morfológicas del cierre ductal en el neonato

El cierre del ductus durante el perío-

do neonatal trae consigo una serie de cambios histopatológicos. Microscópicamente y visto en sección transversal, llama la atención el engrosamiento de su capa media y la marcada reducción de su luz. El endotelio aparece festoneado y la lámina elástica interna muy ondulada. En la mayoría de los casos los vasa vasorum presentan cierto grado de hiperemia. El cierre funcional se produce por vasoconstricción de los mioцитos, especialmente de los dispuestos circularmente en la túnica media. A lo largo de los días siguientes se desarrolla una serie de cambios histopatológicos que conducen al cierre anatómico del ductus. Los más importantes se detallan a continuación.

Durante las primeras horas tras el nacimiento, dentro de la luz ductal suelen aparecer una serie de trombos que pueden estar libres o adheridos a la pared, llegando incluso en ocasiones a ocluir la. Estos trombos posteriormente se organizan y se convierten en tejido fibroso que carece de cualquier tipo de fibra elástica. La fibrosis luminal ocluye progresivamente la luz ductal. Simultáneamente se produce un grado variable de degeneración isquémica o necrosis de la pared ductal. Ésta se evidencia por el incremento de la eosinofilia citoplasmática y por la desaparición de los núcleos celulares. Dependiendo del grado de degeneración isquémica incluso llegan a calcificarse algunos fragmentos del ligamento arterioso⁽⁷⁾.

Gittenberger-de-Groot y cols.⁽⁸⁾ describieron una serie de cambios histopatológicos muy severos en el ductus arterioso de cuatro niños afectados de cardiopatías congénitas que habían sido tratados con PGE₁. Estas lesiones eran interrupciones de la lámina elástica interna en lugares anómalos, laceraciones de la íntima con trombosis asociadas y edema de la media. Según estos autores estos hallazgos eran específicos del tratamiento con PGE₁. Estudios posteriores, muchos de ellos realizados en series más amplias, concluyen que estos hallazgos se

pueden encontrar ocasionalmente y que no deben considerarse específicos de dicho tratamiento⁽⁷⁾.

III. Fisiopatología

El ductus arteriosus es un canal vascular presente en la vida fetal que deriva la mayor parte de la sangre que alcanza el ventrículo derecho hacia el territorio sistémico. Su permeabilidad parece ser que se mantiene por los efectos miorrrelajantes de la baja tensión de oxígeno existente y por las prostaglandinas endógenas (fundamentalmente de las de la serie E). En 1942 Kennedy y Clark concluyeron, mediante diversos experimentos en animales, que el oxígeno estaba íntimamente relacionado con el proceso de la vasoconstricción del ductus tras el nacimiento. El papel de las prostaglandinas fue inicialmente sugerido en 1973 por Coceani y Olley, tras diversas observaciones del efecto relajante «in vitro» de la PGE₁ y PGE₂ sobre las fibras musculares aisladas de la pared del ductus. Posteriormente se demostró en diversos estudios tanto «in vitro» como «in vivo», que la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas conducía al cierre del ductus⁽⁹⁾.

El cierre ocurre en dos etapas. Inicialmente la contracción del músculo liso de la pared da lugar a un cierre funcional. En un neonato sano y a término éste se produce durante las primeras horas de vida (10-15 h). El 50% de los casos están cerrados a las 24 horas, el 90% a las 48 horas y el 100% a las 96 horas⁽⁹⁾.

El cierre anatómico que es más tardío, ocurre aproximadamente entre las 2 y las 3 semanas de vida, dando lugar a una estructura fibrosa que se llama ligamentum arteriosum (ligamento arterioso).

El cierre ductal se produce como respuesta a una serie de estímulos, siendo los

más importantes la elevación de la saturación arterial de oxígeno, del pH sanguíneo y la desaparición de las prostaglandinas placentarias. Se ha demostrado que al aumentar la edad gestacional aumenta la sensibilidad del tejido ductal a estos estímulos. De ahí que al aumentar la edad gestacional disminuya la incidencia de persistencia ductales. Ésta es, sin embargo, una patología relativamente frecuente entre los prematuros, especialmente entre los de menor peso natal. Por el mismo motivo, la incidencia de reaperturas del ductus es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso natal: el 33% en los niños con peso natal < 1.000 g y sólo un 8% en los de peso > 1.500 g⁽⁹⁾.

La persistencia del ductus arterioso es una cardiopatía congénita que puede producir un importante cortocircuito, pero también puede ser una situación que haga posible la vida extrauterina en ciertas cardiopatías congénitas denominadas «ductus-dependientes», de las que se hablará posteriormente.

PROSTAGLANDINAS

I. Bioquímica

Las prostaglandinas fueron descubiertas en 1935 por Von Euler, que las denominó así porque pensó que derivaban de la próstata. Son un grupo de ácidos grasos que se encuentran en toda la economía corporal y que intervienen en gran cantidad de procesos fisiológicos. Se caracterizan por poseer 20 átomos de carbono y un anillo de cinco carbonos. Las clases principales se denominan PGA, PGB, PGE y PGF, seguidas de un subíndice que denota el número de dobles enlaces carbono-carbono que existen fuera del anillo. Se sintetizan a partir de los fosfolípidos que constituyen las membranas celulares, los cuales, por la acción de la fosfolipasa, liberan el ácido ara-

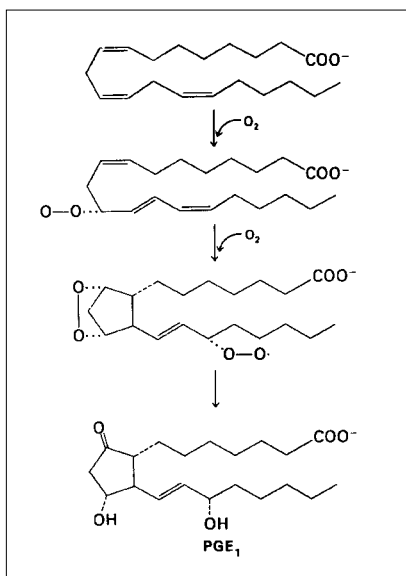


Figura 2. Síntesis de PGE₁ partiendo de cis-delta 8, delta 11, delta 14-eicosatrienoato.

quidónico, su precursor. Éste es transformado por la ciclooxigenasa en endoperóxidos y posteriormente por una reducción en prostaglandinas.

En el caso concreto de la PGE₁ su biosíntesis se inicia a partir del delta 8, delta 11, y delta 14-eicosatrienoato. Se forma un anillo de ciclopentano y se introducen tres átomos de oxígeno por acción de la enzima prostaglandín-sintetasa, también denominada prostaglandín ciclooxigenasa (Fig. 2). Cualquier sustancia que inhiba esta enzima inhibirá la síntesis de prostaglandinas. Éste es el efecto del grupo farmacológico denominado antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en el que destacan el ácido acetilsalicílico y la indometacina.

II. Acción

En el año 1973 Coceani y Olley demostraron «in vitro» que la PGE₁ y la PGE₂ relajaban marcadamente el ductus arterioso de fetos de cordero⁽¹⁰⁾. Las PG fueron aplicadas en la clínica humana por primera vez por Elliot en el año 1975⁽⁵⁾. En 1976 Olley y cols. demostraron un incremento entre el

12 y el 26% de la saturación arterial de oxígeno en cuatro niños afectos de cardiopatías congénitas cianóticas tras la infusión continuada de PGE₂ a la dosis de 0,11 a 0,13 µg/kg/min⁽¹¹⁾.

En 1976 la compañía farmacéutica UpJohn comenzó un estudio colaborativo para evaluar la eficacia y complicaciones de la administración de PGE₁ para mantener el ductus permeable en niños con cardiopatías congénitas ductus-dependientes. Se administró en 385 niños con cardiopatías congénitas en las que el flujo pulmonar estaba disminuido y en 107 niños afectos de cardiopatías congénitas en que el flujo sistémico estaba disminuido. En la mayoría de los casos se administró en infusión continua solamente durante algunas horas para estabilizar al paciente previa a la intervención quirúrgica urgente. En el primer grupo se administró en el 62% de los pacientes por vía intraarterial y por vía intravenosa en el 38% restante, a una dosis inicial de 0,1 µg/kg/min. Se emplearon dosis en un rango entre 0,002 y 0,5 µg/kg/min. La PaO₂ se incrementó en promedio desde 26,7 a 38,5 mmHg tras iniciar la infusión. Los niños menores de 4 días tuvieron mayor respuesta que los de edades superiores. Por ejemplo,

el 88% de los menores de 4 días aumentaron su PaO₂ más de 5 mmHg frente al 50% de los que lo hicieron entre los mayores de 4 días. El 77% de los menores de 4 días incrementaron su PaO₂ más de 10 mmHg, mientras que los mayores de esta edad prácticamente no lo hicieron. Por tanto, parece demostrarse la existencia de cierto grado de dependencia entre el grado de respuesta a la PG y la edad del paciente⁽¹²⁾.

La revisión de largas series de pacientes a los que se ha administrado esta droga permite afirmar que aproximadamente un 12% de los pacientes son poco o nada respondedores. Se consideran factores pronósticos para no responder: la presencia de un ductus cerrado, la acidosis severa y el shock. Por el contrario, se consideran factores pronósticos para responder: la PaO₂ baja y una edad inferior a 96 horas.

Sin embargo, en la literatura se describen algunos casos aislados en los que se ha administrado con éxito la PGE₁ en infusión continua en niños de edades avanzadas^(1, 13, 14). Esto ha de hacernos concluir que en la actualidad, siempre que diagnostiquemos una cardiopatía ductus-dependiente está indicada la administración de PGE₁ independientemente de la edad del paciente e

TABLA I INDICACIONES DE LA PGE EN EL MANTENIMIENTO DEL DUCTUS

Cardiopatía	Utilidad
Con hipoperfusión pulmonar:	
Atresia pulmonar	Mantenimiento de la circulación pulmonar
Atresia tricuspídea	
Estenosis pulmonar crítica	
Con escasa mezcla A-V:	
TGA sin shunts	Mayor mezcla: menor hipoxemia
TGA con shunts restrictivos	
Sobrecarga VI	
Con hipoperfusión sistémica:	
Atresia aórtica	Mantenimiento de la circulación sistémica
Interrupción arco aórtico	
Coartación aórtica severa	
Hipoplasia cavidades izquierdas	

incluso en aquellos casos en que por medio de un estudio hemodinámico se haya demostrado la oclusión ductal.

III. Indicaciones

En la tabla I presentamos las principales indicaciones de la administración de PGE en infusión continua para mantener el ductus permeable. En todas las cardiopatías congénitas en las que se emplea, este tratamiento permite la realización del cateterismo cardíaco y la eventual corrección o paliación quirúrgica en mejores condiciones del niño, lo que redundará en la menor morbi-mortalidad de estas intervenciones. En otros casos se emplea de modo empírico y durante el traslado de recién nacidos con cardiopatías congénitas cianóticas que requieren valoración y tratamiento en centros especializados, siempre y cuando se excluya con razonable seguridad el drenaje venoso pulmonar total anómalo.

Las cardiopatías en las que estaría indicada su administración se pueden clasificar en tres grandes grupos⁽⁶⁾:

a. Cardiopatías con severa restricción del flujo pulmonar: Atresia tricuspídea, atresia pulmonar con o sin CIV⁽¹⁵⁾, estenosis pulmonar crítica, hipoplasia del ventrículo derecho. En estas cardiopatías el ductus asegura el único flujo pulmonar preoperatorio. Las prostaglandinas, además de dilatar el ductus arterioso, disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, favoreciendo consiguientemente el shunt izquierda-derecha y mejorando la perfusión pulmonar.

b. Cardiopatías con escasa mezcla sanguínea arteriovenosa: Transposición de grandes arterias (TGA) sin shunts arteriovenosos o shunts insuficientes. El ductus permite o mejora la mezcla sanguínea entre ambos circuitos (arterial y venoso) mejorando la hipoxemia. En la actualidad y siem-

pre que las condiciones del neonato lo permitan (peso, características de las coronarias...), la técnica quirúrgica de elección para la corrección de la TGA es la de Jatene. El «switch» arterial, según técnica de Jatene, se basa en intercambiar ambos vasos arteriales de tal manera que el ventrículo izquierdo quede conectado con la aorta (llevándose ambas coronarias con ella) y el ventrículo derecho a la pulmonar. Esta técnica se efectúa en neonatos afectados de TGA con o sin CIV. En estos pacientes es de primera elección como paso previo a la intervención quirúrgica, el mantenimiento de una adecuada mezcla sanguínea arteriovenosa a través del ductus, evitando, siempre que sea posible, la realización de otros shunts, como por ejemplo, una atrioseptostomía de Rashkind. Se suelen considerar cifras aceptables de oxigenación la consecución de una PaO₂ superior a 25-30 mmHg sin que aparezca acidosis metabólica. La administración preoperatoria de PG en infusión continua tiene una doble función: no sólo pretende evitar la hipoxemia, sino que también pretende mantener al ventrículo izquierdo en «buenas condiciones» para adaptarse correctamente a la nueva situación fisiológica tras la intervención. Recordemos que el ventrículo izquierdo, que es anatómicamente una cámara de alta presión, en los niños afectados de TGA está sometido intraútero a las altas presiones de la circulación pulmonar, pero en el momento del nacimiento éstas disminuyen rápidamente a lo largo de las 2-3 primeras semanas con la consiguiente involución ventricular. Por tanto, para que el ventrículo izquierdo llegue bien preparado a la cirugía, ésta debe efectuarse antes de las 2 semanas de vida y con un buen funcionamiento del ductus que proporcione cierta sobrecarga de volumen.

c. Cardiopatías con hipoperfusión sistémica severa: Atresia aórtica, estenosis crí-

tica⁽¹⁶⁾, coartación aórtica severa e interrupción del arco aórtico. En estas cardiopatías el ductus mantiene la perfusión corporal distal.

Otra indicación es la hipoplasia de cavidades izquierdas. Es una cardiopatía compleja que supone aproximadamente del 7 al 8% de todas las cardiopatías congénitas presentes durante el primer año de vida. Su pronóstico ha cambiado sustancialmente desde el desarrollo de una técnica quirúrgica paliativa (Norwood) en 1980, y la introducción del trasplante cardíaco neonatal en 1985. Como paso previo a ambas intervenciones, se indica la administración de PGE para mantener la permeabilidad del ductus. Éste es imprescindible para mantener una adecuada perfusión de toda la circulación sistémica, permitiendo que el paciente llegue a quirófano en mejores condiciones^(17, 18).

Merece la pena resaltar, tal y como hemos comentado al comienzo de este capítulo, que existe una cardiopatía congénita cianótica en donde no está indicada la administración de PGE: el retorno venoso pulmonar total anómalo, ya que su administración puede agravar el edema pulmonar⁽¹⁹⁾.

IV. Efectos secundarios

En la tabla II aparecen enumerados los efectos adversos que se han descrito más frecuentemente en los pacientes a los que

TABLA II EFECTOS SECUNDARIOS

Apneas
Hipoventilación
Bradicardias
Convulsiones
Diarrea
Broncoconstricción
Hipertermia
Hipotensión arterial
«Flushing»
Arritmias cardíacas

se ha administrado: apneas, hipoventilación, bradicardias y otras arritmias cardíacas, convulsiones generalizadas, diarrea, hipertermia, broncoconstricción, hipotensión arterial y «flushing», entre otros. Se considera que estos efectos secundarios son dosis-dependientes; es decir, a mayor dosis administrada mayor gravedad de los mismos. Generalmente son total o parcialmente reversibles al disminuir la dosis administrada, ya que las prostaglandinas sanguíneas circulantes se degradan rápidamente; sin embargo, en ocasiones esto último no ocurre y puede ser necesario el empleo de medidas coadyuvantes como ventilación mecánica, drogas inotrópicas u otras. Efectos secundarios se han descrito, tanto en la administración oral, como en la intravenosa. La severidad de los mismos nos obliga a intentar administrar siempre la mínima dosis eficaz⁽²⁰⁾. En el estudio colaborativo del año 1976 -citado anteriormente- se administró la PGE₁ en infusión continua a un total de 492 niños afectados de cardiopatías congénitas ductus-dependientes y los efectos adversos más frecuentemente encontrados fueron: depresión respiratoria y apnea, vasodilatación cutánea e hipertermia. Otras complicaciones incluyeron inestabilidad cardiovascular, anomalías metabólicas y convulsiones⁽²¹⁾. La depresión respiratoria o apnea ocurrió en el 18% de los pacientes tratados con PGE₁ durante más de 48 horas y obligó en el 38% de los casos a suspender la terapia, que pudo reiniciarse en 7 casos sin recurrencias.

Las apneas parecen relacionarse con el efecto central de las PG y son más frecuentes en los niños con pesos natales menores de 2.000 gramos. Aproximadamente el 12% de los neonatos tratados las padecen. La vasodilatación cutánea parece ser que se relaciona con la vía de administración, siendo más frecuente en la intraarterial que en la endovenosa. La hipertermia parece explicarse también por el efecto central de las PG,

y es reversible con la reducción de la dosis. La hipotensión arterial y los episodios de «flushing» se explican por el efecto vasodilatador de las PG. Sin embargo, el tejido ductal es más sensible a los efectos de las prostaglandinas que la vasculatura sistémica; de ahí que en ocasiones pequeñas dosis de PGE puedan mantener abierto el ductus sin apenas modificar la tensión arterial. Las anomalías metabólicas más frecuentemente descritas son la hipoglucemia y la hipocalcemia. Ocasionalmente también se han descrito casos de hipo o hiperpotasemia.

El uso cada vez más frecuente de las prostaglandinas, y en ocasiones cada vez más prolongado, trae consigo que se sigan describiendo efectos secundarios. A continuación nos referiremos a los más infrecuentes entre los que cabe destacar hiperplasia de la mucosa antral gástrica y una forma de periostitis neonatal.

Parece demostrado que la administración de PGE₁ de modo prolongado puede producir una hiperplasia de la mucosa antral gástrica que da lugar a cuadros obstructivos. La severidad de esta hiperplasia parece relacionarse con la duración de la administración de la droga, más exactamente con la dosis acumulada, y regresa parcialmente tras suspender su administración⁽²²⁾. También se ha descrito una forma de periostitis neonatal en los pacientes a los que se ha administrado prostaglandinas de forma prolongada. Esta periostitis afecta a los huesos largos, es simétrica y parcialmente reversible tras suspender la infusión. Su gravedad parece asociarse más a la duración que a la dosis administrada⁽²³⁻²⁵⁾.

Otros efectos secundarios poco frecuentes que se han descrito hasta la actualidad son: enterocolitis necrotizante, cuadros de irritabilidad o nerviosismo, pseudoen-sanchamiento de las suturas craneales⁽²⁶⁾, edema de la piel, engrosamiento de los tejidos blandos⁽²⁷⁾, engrosamiento digital⁽²⁸⁾ o elevación de la concentración de cloro en

sudor⁽²⁹⁾. En general, se asocian a administraciones prolongadas de prostaglandinas.

Con respecto al sistema hematológico, se han descrito algunos casos de coagulación intravascular diseminada (aproximadamente el 1% de los pacientes). Ocasionalmente también se han descrito casos de anemia y trombopenia. Cuando se administre ha de tenerse en cuenta que la PGE₁ inhibe la agregación plaquetaria, y que, por tanto, puede causar sangrados en pacientes de riesgo.

Algunos estudios plantean la posible asociación entre la administración de PGE₁ con un mayor riesgo de infección durante el acto quirúrgico⁽³⁰⁾.

Los efectos adversos de las PG administradas oralmente o por vía endovenosa son semejantes. La apnea y las complicaciones cardiovasculares (arritmias, hipotensión, vasodilatación...) son más frecuentes en los pacientes tratados con PGE₁ endovenosa. La diarrea y la fiebre, sin embargo, parecen ser más frecuentes en los tratados con PGE₂ oral^(9, 31). La severidad de muchos de estos efectos secundarios y la clara relación que parecen presentar con la dosis y/o duración del tratamiento explican la gran importancia de administrar siempre las PG el mínimo período de tiempo y a la dosis mínima eficaz.

V. Administración y posología

Las PGE₁ y E₂ se pueden administrar por vía endovenosa y oral. Por vía endovenosa se suele administrar PGE₁, aunque parece ser igualmente efectiva que la PGE₂. Esta vía fue la primera en utilizarse y es la más empleada, reservándose la vía oral para situaciones muy específicas, a las que luego nos referiremos. Por vía oral se suele preferir la PGE₂. Por ambas vías la PGE parece presentar los mismos efectos secundarios, de ahí que siempre que se administre se requiera una estrecha monitorización del paciente, incluso en aquellos casos en que

se administre a dosis bajas⁽³²⁾. Las apneas y las complicaciones cardiovasculares parecen ser más frecuentes durante las infusiones de PGE₁ que si se administra PGE₂ oral. Sin embargo, con esta última parece ser más frecuente la aparición de diarrea y fiebre⁽³¹⁾. Dada la gravedad de algunos de sus efectos secundarios, es imprescindible que la PGE se administre siempre en una unidad que pueda proporcionar soporte hemodinámico y ventilatorio de modo urgente si fuera preciso. De aquí que nunca se recomienda la administración domiciliaria de PGE ni siquiera por vía oral y que su administración se limite al ámbito hospitalario⁽³³⁾.

La PGE administrada por vía oral se absorbe muy rápidamente en el tubo digestivo, aproximadamente en unos 15-30 minutos, al cabo de los cuales ya se objetiva una mejor oxigenación tisular. La dosis oral inicial de PGE₂ oscila entre 20-25 µg/kg/hora durante las primeras semanas, al cabo de las cuales se va progresivamente reduciendo su frecuencia hasta administrarla cada 4-6 horas. Está contraindicada en aquellas situaciones en que la absorción gastrointestinal está disminuida o cuando existe una diarrea severa⁽³¹⁾.

La administración oral presenta varias ventajas frente a la vía endovenosa: es más sencilla de administrar ya que no requiere una vía, lo cual la hace idónea en los casos en que se inicia la administración prolongada de dicha droga. Los tratamientos a largo plazo permiten el crecimiento del niño y de sus arterias pulmonares, mejorando las condiciones en que el paciente llega a quirófano para la realización de la cirugía paliativa o correctora. Sin embargo, durante las primeras semanas, ésta ha de administrarse horariamente, lo cual es incómodo, pero a lo largo de las siguientes semanas puede conseguirse espaciar las dosis. Además existe una ventaja económica: el coste diario del tratamiento con la preparación oral es sólo el 14% del coste de una ampolla de PGE₁⁽³¹⁾.

En la actualidad siempre que se diagnostique una cardiopatía de las enumeradas en el párrafo anterior ha de comenzarse un protocolo de estabilización del paciente, previo a la corrección quirúrgica, que ha de incluir necesariamente la administración de PGE para mantener el ductus abierto. Generalmente se administra por vía endovenosa. Ésta ha de realizarse siempre que sea posible por una vía central. Ha de evitarse la vía periférica, en especial las palomillas y nunca ha de administrarse por la arteria umbilical. Lo ideal es que por la vía escogida únicamente se administren las prostaglandinas. Su administración ha de ser en perfusión continua asegurando en todo momento que no se produzcan detenciones ni emboladas súbitas que puedan modificar el diámetro del ductus.

La dosis de inicio que se suele recomendar es de 0,05 µg/kg/min, aumentando progresivamente ésta en función de dos parámetros: la PaO₂ y la existencia o no de acidosis metabólica. Es necesario, por tanto, monitorizar ambos parámetros en el paciente, lo cual se puede realizar de modo poco invasivo por medio de la pulsioximetría continua y de la realización ocasional de gasometría arterial o capilar. Se ha de conseguir la dosis eficaz, para lo cual puede ser necesario ir aumentando lentamente la dosis administrada. Se recomienda hacerlo de 0,05 en 0,05 µg/kg/min con un intervalo de 20-30 minutos entre cada ascenso, hasta alcanzar una dosis máxima que se puede encontrar entre 0,2-0,4 µg/kg/min. Se considera que por encima de estos valores, aunque se aumente la dosis no se consigue mejorar la permeabilidad ductal. Una vez conseguida la dosis eficaz, se recomienda mantenerla algunas horas hasta estabilizar al paciente. Llegados a este punto lo ideal sería poder realizar en todos los pacientes un control ecocardiográfico que demostrara el tamaño del ductus en ese

momento, para conocer si efectivamente está totalmente abierto o si sólo lo está de modo parcial. Sin embargo, este control no suele ser posible, de ahí que la dosificación, generalmente, sólo siga criterios gasométricos y pulsioximétricos. Se consideran cifras aceptables una PaO₂ igual o superior a 30 mmHg o una SatHab > 75%, en ausencia de acidosis metabólica. Posteriormente se recomienda ir reduciendo la misma hasta conseguir la dosis mínima eficaz. Ésta varía según los pacientes, aunque suele estar alrededor de 0,02-0,05 µg/kg/min. De esta manera se reducen los efectos adversos, que como veremos posteriormente, son en cierto modo, dosis-dependientes.

En la actualidad el único laboratorio que comercializa la PGE₁ es el UpJohn, con el nombre de Alprostadil. Cada ampolla contiene 1 ml que equivale a 500 µg de PGE₁. Para su administración en infusión continua debe administrarse diluida en suero salino fisiológico o en glucosa. La dilución debe ser renovada cada 24 horas.

En 1993 Matsuura y cols. publicaron su experiencia en siete neonatos afectados de cardiopatías congénitas cianóticas, a los que trataron con un derivado oral de la PGE₁ llamado Limaprost Alfadex. Es eficaz en mantener la permeabilidad del ductus y se administra por vía oral cada 6 horas (dosis entre 5 y 12 µg/día), lo que hace mucho más cómoda su administración⁽³⁴⁾.

VI. Interacciones farmacológicas

No se ha descrito ninguna interacción entre la PGE₁ y las drogas que se emplean habitualmente en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (antibióticos, drogas inotrópicas, diuréticos...).

VII. Contraindicaciones

No se conocen.

CONCLUSIONES

1. La PGE es un fármaco de primera elección en la estabilización de un gran número de cardiopatías congénitas. Su empleo ha mejorado ostensiblemente su pronóstico quirúrgico.
2. La administración de PGE₁ en infusión continua se ha demostrado eficaz en el mantenimiento de la permeabilidad del ductus arterioso durante períodos de tiempo relativamente largos. No puede abrir un ductus que ya se haya cerrado, pero su administración es obligatoria siempre que se sospeche una cardiopatía ductus-dependiente, sin influenciarse por la edad del paciente.
3. La PGE₂ oral también se ha demostrado eficaz en el mantenimiento de la permeabilidad del ductus. Es más cómoda de administrar, ya que no se requiere una vía venosa y está especialmente indicada en aquellas situaciones en que se necesita una administración prolongada de dicha medicación.
4. Las indicaciones de la PGE, desde que se empezó a emplear en la década de los 70, se han ido ampliando paulatinamente.
5. La PGE endovenosa y oral se debe administrar siempre en un medio hospitalario con un estrecho control de los efectos secundarios, especialmente de los más severos (apneas, arritmias, hipotensión arterial...) y en un lugar donde se disponga de medios suficientes para proporcionar en cualquier momento ventilación mecánica si fuera preciso. Siempre se ha de administrar la mínima dosis eficaz y durante el menor período de tiempo posible.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Cabrera A, Lekuona I, Santiago M, Pastor E, López de Heredia Y, Palomar S, Molinuevo J, Zabalza I, Cabrera J. Las prostaglandinas en el neonato con cardiopatía grave. *An Esp Pediatr* 1987;**26**:246-250.
- 2 Frontera Izquierdo P, Cabezuelo Huerta C. Seguimiento a largo plazo de niños con transposición de las grandes arterias con septo interventricular íntegro. *An Esp Pediatr* 1990;**32**:28-32.
- 3 Cabezuelo Huerta G, Frontera Izquierdo P. Mortalidad y supervivencia en la atresia pulmonar con septo interventricular íntegro. Factores determinantes. *An Esp Pediatr* 1990;**32**: 33-36.
- 4 Leoni F, Hunta JC, Douglas J, Mackay R, De Leval MR, Macartney FJ, Stark J. Effect of prostaglandin on early surgical mortality in obstructive lesions of the systemic circulation. *Br Heart J* 1984;**52**:654-659.
- 5 Elliot RB, Starling MB, Neutze JM. Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet* 1975;**1**:140-142.
- 6 Salazar J, Burgueros M, Pérez V. Avances terapéuticos en cardiología neonatal. *An Esp Pediatr* 1983;**19**(S 18):37-45.
- 7 Silver MM, Freedom RM, Silver MD, Olley PM. The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to Prostaglandin E1 therapy. *Hum Pathol* 1981;**12**:1123-1136.
- 8 Gittenberger-de-Groot AC, Moulart AJ, Harinck E, Becker AE. Histopathology of the ductus arteriosus after prostaglandin E1 administration in ductus dependent cardiac anomalies. *Br Heart J* 1978;**40**:215.
- 9 Chessman KH, Alpert BS. Pharmacological manipulation of the ductus arteriosus in neonates. *Hospital Pharmacy* 1988;**23**:825-841.
- 10 Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973;**51**:220-225.
- 11 Olley PM, Coceani F, Bodach E. E-type prostaglandins - a new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circ* 1976;**53**:728-731.
- 12 Freed MD, Heymann MA, Lewis AB y cols. Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circ* 1981;**64**:899-905.
- 13 Carreras González E, Nadal Amat J, Retana Castán A, Ferres J, Sagrera Felip X, Rajmil L. Us de la PGE1 als 36 dies de vida en un cas de cardiopatía congènita ductus-dependent. *But Soc Cat Pediatr* 1983;**43**:447-452.
- 14 Kashani IA, Schumun GA, Merrit TA, Swensson RE, Utley JR. Prostaglandin E1 responsive ductus at 11 months of age. *Pediatr Cardiol* 1984;**5**:19-22.
- 15 Pawade A, Karl T. Management strategy in neonates presenting with pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Curr Opin Pediatr* 1994;**6**:600-605.
- 16 Jonas RA, Lang P, Mayer JE, Castaneda AR. The importance of prostaglandin E1 in resuscitation of the neonate with critical aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;**89**:314-315.
- 17 Callow LB. Current strategies in the nursing care of infants with hypoplastic left-heart syndrome undergoing first-stage palliation with the Norwood operation. *Heart Lung* 1992;**20**: 463-470.
- 18 Ruiz CE, Gamra H, Zhang HP, García EJ, Boucek MM. Brief report: stenting of the ductus arteriosus as a bridge to cardiac transplantation in infants with the hypoplastic left-heart syndrome. *N Engl J Med* 1993;**328**:1605-1608.
- 19 Soria F, Alegría E, Calabuig J, Arriola J, Castelló R, Martínez Caro D. Intervenciones farmacológicas sobre el conducto arterioso. I. Mantenimiento del conducto arterioso permeable. *Acta Pediatr Esp* 1986;**44**:163-169.
- 20 Hallidie-Smith KA. Prostaglandin E1 in suspected ductus dependent cardiac malformations. *Arch Dis Child* 1984;**59**:1020-1026.
- 21 Lewis AB, Freed MD, Heymann MA y cols. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circ* 1981;**64**:893-898.
- 22 Castillo Salinas F, Mora Graupera J, Sánchez León ME, De Torres Gómez C, Peguero Monforte G. Obstrucción en el tracto de salida gástrico inducida por el tratamiento con prostaglandinas en un recién nacido. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:115-116.
- 23 Drvaric DM, Parks WJ, Wylly JB, Dooley KJ, Plauth WJ Jr, Schmitt EW. Prostaglandin-induced hyperostosis. A case report. *Clin Orthop Relat Res* 1989;**246**:300-304.
- 24 Matzinger MA, Briggs VA, Dunlap HJ, Udjus K, Martin DJ, McDonald P. Plain film and CT observations in prostaglandin-induced bone changes. *Pediatr Radio* 1992;**22**:264-266.
- 25 Letts M, Pang E, Simons J. Prostaglandin-induced neonatal periorbitis. *J Pediatr Orthop* 1994;**14**:809-813.
- 26 Beitzke A, Stein J. Pseudo-widening of cranial sutures as a feature of long-term prostaglandin E1-therapy. *Pediatr Radio* 1986;**16**:57-58.
- 27 Jureidini S, Chase NA, Alpert BS. Soft-tissue swelling in two neonates during prostaglandin E1-therapy. *Pediatr Cardiol* 1986;**7**:157-160.
- 28 Sharp C, Robertson A. Digital swelling following long-term administration of prostaglandin E1 in an infant. *Clin Pediatr Hagerstown* 1987;**26**:302-303.

- 29 Silverman BL, Lloyd-Still JD, Hazinski TA, Hunt CE. Increased sweat chloride levels associated with prostaglandin E₁ infusion. *J Pediatr St Louis* 1985; **106**:953-954.
- 30 Fleming WH, Sarafian LB, Kobayashi RH. Prostaglandin E₁ therapy. Is it associated with a higher incidence of wound infection in the cyanotic neonate?. *Chest* 1984; **85**:241-243.
- 31 Silove ED. Pharmacological manipulation of the ductus arteriosus. *Arch Dis Child* 1986; **61**: 827-829.
- 32 Singh GK, Fong LV, Salmon AP, Keeton BR. Study of low dosage prostaglandin. Usages and complications. *Eur Heart J* 1994; **15**: 377-381.
- 33 Schlesinger Y, Schimmel MS, Eidelman AI, Glaser Y. Oral Prostaglandin E₂ for the management of ductus dependent congenital heart diseases. Is there a role for home therapy?. *Acta Pediatr Scand* 1989; **78**: 635-636.
- 34 Matsuura H, Saji T, Yamamoto S, Ishikita T, Aoki Y, Matsuo N. Dilatation of the ductus arteriosus by oral prostaglandin E₁ derivate in cyanotic congenital heart diseases. *Am Heart J* 1993; **125**: 1453-1454.