

# MANEJO DE LAS PROSTAGLANDINAS EN EL RECIEN NACIDO CON CARDIOPATIA

**Dra. Josefina Grueso Montero**  
**Unidad de Cardiología Pediátrica**  
**H. Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla**

---

## INTRODUCCIÓN

Mantener la persistencia ductal con Prostaglandinas del tipo E ( PGE), ha cambiado profundamente el pronóstico de niños recién nacidos con cardiopatías, en los que la persistencia ductal, es vital.

Esta opción de tratamiento ha tenido un impacto importantísimo en el cuidado de neonatos con lesiones cardiacas ductus-dependientes. Este impacto ha sido , disminuir la mortalidad y permitir diferir las intervenciones quirúrgicas o de cateterismo intervencionista hasta lograr estabilizar al paciente, reemplazando así los intentos desesperados de intervenciones paliativas de emergencia en niños extremadamente graves e inestables.

## HISTORIA

Las prostaglandinas son sustancias del grupo de ácidos grasos insaturados , cuyo precursor es el ácido araquidónico. Este es transformado por acción de la ciclooxigenasa en endoperoxidasas, que finalmente y de nuevo por acción enzimática , son transformadas en prostaglandinas.. La acción de la ciclooxigenasa es inhibida por drogas antiinflamatorias no esteroideas como aspirina, indometacina e ibuprofeno.

Las prostaglandinas han sido encontradas en prácticamente todos los tejidos en mamíferos y no se almacenan, sino que son sintetizadas y liberadas según se requiere . Su vida media es muy corta, y se inactivan en un 90% en su primer paso por los pulmones.(1)

Fueron descubiertas en la década de los 30 y su nombre acuñado por Von Euler en 1935, al poner de manifiesto una sustancia activa en extractos lipídicos de vesículas seminales de corderos , que producían contracciones del músculo liso y causaban hipotensión cuando se inyectaba a animales (2).

A partir de entonces, comenzó una amplia investigación e este campo hasta que tras aislarse en 1957 las primeras prostaglandinas (3) , por fin en los años siguientes se hizo la descripción de toda la familia química. (4).

El paradigma de la terapia con prostaglandinas del tipo PGE ( PGE1 o PGE2 ) , es una historia que tiene sus fundamentos en la fisiología del ductus arterioso. Friedman, Elliot, Rudolph y colegas constataron el papel del ductus en la circulación normal del feto y en la circulación “transicional” (5-6) . Ellos claramente definieron los parámetros fisiológicos a los que el ductus respondía y ayudaron a clarificar las manipulaciones farmacológicas

que podían llevar tanto al cierre como a la persistencia ductal.

Durante la vida fetal la permeabilidad del ductus se mantiene fundamentalmente por la acción combinada de los efectos relajantes de la tensión baja de O<sub>2</sub> y de las prostaglandinas E<sub>2</sub>, sintetizadas localmente .

El cierre funcional del ductus , se produce horas después del nacimiento, dependiendo del descenso en los niveles de PGE<sub>2</sub> circulantes , hecho que facilita el efecto vasoconstrictor del oxígeno sobre el tejido ductal. Estos mecanismos son más eficaces conforme avanza la edad gestacional, por lo que la frecuencia con que se produce la persistencia ductal en el niño pretérmino , es inversamente proporcional a la edad gestacional.

En 1973 Coceani y Olley (7) demostraron la eficacia de las prostaglandinas PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> en la relajación del ductus arterioso en condiciones anaerobias . Tras la experimentación animal , en 1975 se utilizaron por primera vez en niños con cardiopatías cianóticas , con flujo pulmonar ductus-dependiente (8-9) , extendiéndose rápidamente sus indicaciones a pacientes con cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente al demostrar que actuaban igualmente en condiciones aerobias (10-11) y posteriormente a niños con transposición de grandes arterias con septo íntegro , en los que clínicamente era evidente que la persistencia ductal favorecía su evolución y por tanto constituía una ventaja dicho tratamiento (12).

En 1981 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico (US) iniciado en 1976 y llevado a cabo para evaluar la eficacia y complicaciones del uso de PGE<sub>1</sub> (IV) en niños con cardiopatías ductus-dependientes (13) . El estudio comprendió 492 pacientes , de los cuales 385 tenían cardiopatías cianóticas con flujo pulmonar efectivo disminuido, y

107 con flujo sistémico reducido, incluyendo estenosis aórtica, anomalías del arco aórtico y S. de corazón izquierdo hipoplásico.

Simultáneamente aparecieron las primeras publicaciones del uso de PGE<sub>2</sub> (oral) con buenos resultados (14-16) , siendo su indicación principal en casos de hipoplasia de ramas pulmonares que requieren tratamiento a largo plazo ( semanas o meses) , hasta lograr crecimiento de dichas ramas , permitiendo la realización de una fístula sistémico-pulmonar de un calibre adecuado.

Actualmente y con los avances en cirugía cardíaca en neonatos, el uso de la forma oral (para tratamientos a largo plazo) es más controvertido, ya que aunque puede ser un sustituto del PGE<sub>1</sub> (IV) , la necesidad de dosis muy frecuentes (1-2 horas) , y presentar efectos secundarios similares , incluyendo apneas, su uso extrahospitalario no está recomendado pues no está exento de riesgo. Se han descrito casos de muerte súbita por cierre ductal.

En intentos por encontrar alternativas, la industria Japonesa tiene otra forma para uso oral, un derivado de la PGE<sub>1</sub> (Lipo-PGE<sub>1</sub>) que ha sido utilizado en casos aislados , con buen resultado (17).

En los excepcionales casos de hipoplasia severa de las ramas pulmonares u otras variantes anatómicas particulares , en la actualidad se dispone de otras alternativas de tratamiento intervencionista, como es la colocación de Stent ductal (18) , lo que permite mantener flujo adecuado a su través, permitiendo la retirada del tratamiento intravenoso.

La manipulación funcional y farmacológica del ductus , desde el último cuarto de siglo del siglo XX, pronto será historia. El cierre funcional y anatómico del ductus requiere la formación prenatal de cojines de neoíntima , para lo que se requiere migración de células de músculo

liso fibronectina-dependientes . Mason y colaboradores (19), en Toronto, han demostrado en fetos de cordero, que si la proteína que se une al mRNA de la fibronectina , es anulada, se impide la transferencia de la fibronectina, lo que no permite la formación de los cojines y por tanto da lugar a la persistencia ductal. Con el desarrollo de la biología molecular, en un futuro se podrá manipular biológicamente el ductus.

## INDICACIONES

Las prostaglandinas están indicadas como tratamiento paliativo en neonatos con cardiopatías ductus-dependientes, como paso previo a la cirugía.

Es preciso recalcar que aunque están bien definidas sus indicaciones que describiremos mas adelante (13)(20) , a veces el diagnóstico definitivo de la lesión no siempre está disponible durante la fase inicial de resucitación, y sobre todo si el paciente debe ser trasladado a otro hospital para su diagnóstico y tratamiento quirúrgico, por lo que la indicación inmediata habrá de basarse en los hallazgos clínicos y con la confianza de que las ventajas pueden sobrepasar a los riesgos de los efectos secundarios, que no son graves o en su caso, (apnea) se resuelven con facilidad en un ambiente hospitalario.

Así pues la toma de decisión de iniciar el tratamiento debe basarse en lo siguiente:

- El signo clínico más útil para discriminar a los pacientes con lesiones cardiacas potencialmente sensibles a prostaglandinas es la cianosis. Si además se acompaña de soplo la sensibilidad es aún mucho mayor.
- En pacientes no cianóticos , la palpación de pulsos anormales ( disminuidos o ausentes en femorales) la probabilidad de que la lesión sea ductus dependiente es muy alta.

- Por tanto, usar la combinación de cianosis, soplo o pulsos anormales , asociados a las condiciones generales del paciente, es una buena manera de discriminar aquellos pacientes que se beneficiarán del tratamiento. (21)

Aunque no hay prácticamente ninguna cardiopatía cianótica *grave* en la que esté contraindicado como tal el tratamiento con prostaglandinas, no todos los niños con cardiopatías cianóticas responden al tratamiento :

Un ejemplo es el Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo Total ( obstructivo) , en el que por el efecto vasodilatador , al disminuir las resistencias pulmonares aumentará el flujo pulmonar y puede empeorar la congestión venosa pulmonar a causa de la obstrucción en su retorno. En estos casos, se requiere un diagnóstico inmediato con Ecocardiografía , y una intervención correctora lo antes posible, pues constituye una urgencia quirúrgica.

El otro ejemplo es en la Transposición de grandes vasos con foramen oval restrictivo, en los que sólo los mejorará la creación de una buena mezcla a nivel auricular con la Atrioseptostomía con catéter balón.

## CARDIOPATIAS SUBSIDIARIAS DE TRATAMIENTO

### Cardiopatías con flujo pulmonar Ductus - dependientes

Todas aquellas cardiopatías simples o complejas, con Estenosis severa o Atresia Pulmonar.

En estos pacientes severamente cianóticos cuya circulación pulmonar depende exclusivamente del ductus, la mejoría generalmente es rápida, aumentando la SO<sub>2</sub> arterial . Es más llamativa cuanto más baja sea la PaO<sub>2</sub> previa al tratamiento.

### Cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente

Estenosis Aórtica severa, Coartación de Aorta crítica del neonato, Interrupción del Isthmo Aórtico y Síndrome de Corazón Izquierdo Hipoplásico.

En algunos de este grupo de pacientes, la edad de presentación de los síntomas es más tardía que en el grupo anterior y los síntomas más graves. A veces se presentan en situación de shock cardiogénico, y fallo renal .

La mejoría tras el tratamiento se manifiesta con aumento del gasto cardiaco, inicio de diuresis, desaparición de la acidosis y aparición de pulsos .

El efecto en estos casos puede ser algo más tardío, por lo que en ocasiones hay que esperar varias horas antes de decidir sobre su efectividad.

En algunos casos de coartaciones severas diagnosticados tardíamente en niños de más de una o dos semanas, el tratamiento puede permitir la reapertura ductal , incluso si el ductus fue cerrado con alguno de sus inhibidores ( Indometacina, Ibuprofeno ) desapareciendo el gradiente en la cifras de tensión arterial entre miembros superiores e inferiores y normalizándose las cifras de TA en miembros superiores ( observación personal).

### Transposición de Grandes Arterias con Septo Integro

La administración de PGE1 al dilatar el ductus, permite el cortocircuito desde Aorta a Arteria pulmonar y consecuentemente aumenta el flujo en aurícula izquierda. Esto hace que mejore la mezcla de sangre oxigenada a dicho nivel.

Si el foramen oval es muy restrictivo, el tratamiento puede resultar en edema pulmonar, es por ello necesario que el tratamiento se acompañe lo antes posible de

Atrioseptostomía con catéter balón (manobra de Rashkind) que permitirá una mezcla adecuada a nivel auricular, aumentando así el flujo pulmonar efectivo y la SO<sub>2</sub> arterial.

En la actualidad, gracias a las ventajas que ofrece el *diagnóstico prenatal* de muchas de estas cardiopatías mediante Ecocardiografía fetal , la situación de los pacientes al ingreso tras el nacimiento, es más estable . Tras confirmar el diagnóstico e iniciar de inmediato el tratamiento, se evita el deterioro clínico disminuyendo la morbilidad.

### **DOSIFICACION Y METODOLOGIA**

#### PGE1 ( Alprostadil ® )

**Dosis de inicio:** 0.1- 0.05 microgramos / Kg / minuto, en infusión IV. continua.

**Dosis de mantenimiento:** 0.02 - 0.01 microgramos / Kg / minuto, en infusión IV continua.

Si el ductus está permeable al iniciar el tratamiento ( comprobado mediante Ecocardiografía ) , se puede comenzar con la dosis de mantenimiento.

La dosis habitual de inicio es la menor, aunque en ocasiones, es preciso comenzar con dosis altas, vigilando en estos casos los efectos secundarios, que suelen ser más importantes y más frecuentes cuanto mayor es la dosis .

La dosis requerida diaria, se diluye en Solución glucosada al 5% , en una cantidad variable, pero asegurando en todos los casos que el ritmo de infusión con bomba sea constante .

La edicación no debe mezclarse con otras drogas y asegurar una vía venosa segura (central o con catéter de silástico).

Monitorizar al paciente, vigilando fundamentalmente SO<sub>2</sub> , Presión arterial, fre-

cuencia respiratoria , temperatura corporal y ECG.

Si aparece fiebre, utilizar antitérmicos que NO sean del grupo de AINES / Acido acetil salicilico ( inhiben su acción).

### Efectos secundarios

Los efectos secundarios se presentan en un porcentaje cercano al 20% y en general de escasa importancia.

Entre los más frecuentes, fiebre, irritabilidad, fenómenos vasomotores, hipotensión y apneas. Esta última, aunque poco frecuentes en niños a término y a dosis habituales, obliga a recomendar intubación y ventilación mecánica a aquellos pacientes en tratamiento, que requieran transporte a otro centro.

Se han descrito otros efectos , como edemas ,diarrea, friabilidad del tejido ductal, engrosamiento de tejidos blandos, hiperostosis cortical en huesos largos, hiperplasia antral,, e impresiones en la mucosa gástrica, en casos de tratamiento a largo plazo.

Todos los efectos secundarios, son reversibles al finalizar el tratamiento.( 22-27).

### BIBLIOGRAFIA

1. Olley P, Coceani F. The Prostaglandins. Am.J.Dis.Child 134:688-696. 1980
2. Von Euler. On the specific vasodilating stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals. J Physiol ; 88: 213-234, 1936
3. Bergström S, Sjovall J. The isolation of prostaglandins. Acta Chem Scand 11: 1080-1087, 1957
4. Bergström S, Carson LA, Weeks JR. The Prostaglandins. A family of biologically-active lipids. Pharmacol Rev 20: 1-48, 1948
5. Friedman WF, Firtzpatric KM, Merrit TA et al. The patent ductus arteriosus. Clin Perinat 5:411-436, 1978
6. Starling MB, Elliot RB. The effect of prostaglandins, prostaglandins inhibitors and oxygen on closure of the ductus arteriosus, pulmonary arteries and umbilical vessels in vitro. Prostaglandins 8:187-192,1974
7. Coceani F, Olley PM. The response of the ductus to prostaglandins. Can J Physiol Pharmacol 51:220-225, 1973
8. Elliot RB, Starling MB, Neutze JM. Medical manipulation of the ductus arteriosus. Lancet 2: 406-407,1975
9. Olley PM, Coceani F, Bodach F. E-Type prostaglandins. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. Circulation 53:728-731,1976
10. Heymann MA, Berman W Jr, Rudolph AM, Witman V. Dilation of the ductus arteriosus by prostaglandin E1 in aortic arch abnormalities. Circulation 59; 169-173,1979.
11. Clyman RF, Heyman MA, Rudolph AM. Ductus arteriosus responses to prostaglandin E1 at high and low oxygen concentra-

- tions. Prostaglandins 13:219-222,1977
12. Lang P, Freed MD, Berman FZ et al. Use of prostaglandin E1 in infants with D-Transposition of the great arteries and intact septum. *Am J Cardiol* 44:77-81, 1979
  13. Freed MD, Heyman MA, Lewis AB et al. Prostaglandins E1 in infants with Ductus Arteriosus dependent congenital heart disease. *Circulation* 64:899-905,1981
  14. Coe JY, Silove ED. Oral prostaglandin E2 in pulmonary atresia. *Lancet* 1:1297-1299,1979
  15. Silove ED, Coe JY, Page AJ, Mitchel MD. Long-term oral prostaglandin E2 maintains patency of ductus arteriosus. *Circulation* 60(Suppl II): II-6,1979
  16. Silove Ed, Coe JY, Shiv MF, et al. Oral prostaglandin E2 in ductus dependent pulmonary circulation. *Circulation* 63:682-688,1981
  17. Saji T, Matsura H, Hoshino K et al. Oral prostaglandin E1 derivative (OP-1206) in an infant with double right ventricle and pulmonary stenosis. *Jpn Heart J* 32:735-740,1991.
  18. Schneider M, Zartner P, Siridopoulos A, et al. Stent implantation of the arterial duct in newborns with duct-dependent circulation. *Eur Heart J* ,19:1401-1409,1998
  19. Mason CAE, Bigras JL, O'Blenes SB et al. Gene transfer in utero biologically engineers a patent ductus arteriosus in lambs by arresting fibronectin-dependent neointimal formation. *Nat Med* 2:176-182,1999
  20. Ariza S, Gavilan JL, Gueso J. Prostaglandinas en el tratamiento de las cardiopatías Ductus-dependientes en el periodo neonatal. *Bol Soc Card Sur* 4: 9-15,1985
  21. Danford DA, Gutgesell HP, Mc Namara DG. Application of information theory to decision analysis in potentially prostaglandin-responsive neonates. *J Am Coll Cardiol* 8:1125-1130,1986
  22. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. Lewis AB, Freed MD, Heynman MA, et al. *Circulation* 64:893-898,1981
  23. Jureidini S, Chase NA, Alpert BS, et al. Soft-tissue swelling in two neonates during prostaglandin E1 therapy. *Pediatr Cardiol* 7:157-160,1986
  24. Host A, Halken S, Andersen PE Jr. Reversibility of cortical hyperostosis following long-term prostaglandin E1 therapy in infants with ductus-dependent congenital heart disease. *Pediatr Radiol* 18:149-153,1988
  25. Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical hyperostosis: a complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. *Pediatrics* 93:417-420,1994

26. Peled N, Dagan O, Balbin P et al. Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. *N Engl J Med* 327:505-510, 1992
27. Joshi A, Berdon WE, Brudnicki A et al. Gastric thumbprinting: diffuse gastric mucosal and submucosal thickening in infants with ductal-dependent cyanotic congenital heart disease maintained on long-term prostaglandin therapy. *Pediatr Radiol* 32:405-408, 2002.