
PROSTAGLANDINA E1 EN NEONATOS CON CARDIOPATIAS CONGENITAS DUCTUS DEPENDIENTE

Carlos Reguera, Ariel Sosa, Paola Koska
Dr. Angel Perrota

RESUMEN

Lugar y fecha: Instituto de Cardiología de Corrientes, "Juana Francisca Cabral", servicio de recuperación cardiovascular pediátrica. Argentina 2005.

Material y método: se realizó estudio retrospectivo, a través del análisis de historias clínicas. Los pacientes estudiados fueron 25 neonatos con cardiopatías congénitas ductus dependiente, dichos pacientes fueron internados en el servicio de recuperación cardiovascular pediátrica del instituto de cardiología de corrientes, "Juana Francisca Cabral". El período de análisis de las historias clínicas correspondió desde enero de 1999 a diciembre de 2004. En todos los pacientes se utilizó Prostaglandina E1 intravenosa para mantener permeable el ductus arterioso.

Resultados: los pacientes estudiados en este trabajo fueron 25 neonatos. La droga utilizada fue prostaglandina E1 y la vía de administración elegida fue intravenosa. Todos los neonatos presentaban cardiopatías congénitas ductus dependientes, la prostaglandina permitió estabilizar a estos pacientes produciendo un incremento de la presión arterial de oxígeno. No aparecieron efectos secundarios mayores que obligasen a interrumpir la medicación.

Conclusión: la prostaglandina E1 en el tratamiento médico de las cardiopatías congénitas ductus dependientes en el período neonatal incrementó satisfactoriamente la presión arterial de oxígeno. Los efectos adversos que presentaron los pacientes no fueron relevantes.

ABSTRACT

Place and date: Institute of Cardiology of Currents, "Juana Francisca Cabral", service of paediatric cardiovascular recovery. Argentina 2005.

Material and method: retrospective study was made, through the analysis of clinical histories. The studied patients were 25 newborns with congenital cardiopathies ductus employee, these patients were committed in the service of paediatric cardiovascular recovery of the institute of cardiology of currents, "Juana Francisca Cabral". The period of analysis of clinical histories corresponded from January of 1999 to December of 2004. In all the patients E1 Prostaglandin was used intravenous to maintain ductus permeable arterioso.

Results: the patients studied in this work were 25 newborn ones. The used drug was E1 prostaglandin and the route of chosen administration was intravenous. All the newborn ones presented congenital cardiopathies ductus employees, the prostaglandin allowed to stabilize to these patients being produced an increase of the oxygen pressure. They did not appear indirect effect greater than they forced to interrupt the medication.

Conclusion: the E1 prostaglandin in the medical treatment of the congenital cardiopathies ductus employees in the neonative period increased the oxygen pressure satisfactorily. The adverse effects that presented the patients were not excellent.

INTRODUCCION

Von Euler en 1935 da por primera vez el nombre de prostaglandinas (PG) a unas sustancias halladas en los componentes lipídicos del semen humano y de las vesículas seminales del cordero ⁽¹⁾, dicha sustancia, inyectada en los animales, producía relajación del músculo liso e hipotensión. En los años 60 Berström y Van Dorp proponen que los ácidos grasos esenciales (AGE) podrían ser los precursores de las PG. Consiguen aislar las PGE y las PGF y descubren su estructura química. En 1973 Cocceani y Olley demuestran el efecto vasodilatador de las mismas sobre el Ductus Arterioso de los fetos de ovejas con Presión arterial de O₂ bajas ⁽²⁾ y es en 1975 cuando Elliot y su equipo tratan con PGE1 intravenosa a cuatro recién nacidos (RN) con cardiopatía congénita cianótica, obteniendo muy buenos resultados ⁽³⁾. Radford en 1976 trata por primera vez con

PGE1 intravenosa a un RN con interrupción del istmo aórtico. ⁽⁴⁾

Las PG son ácidos grasos monocarboxílicos con 20 átomos de carbono, 5 de los cuales (C8-C12) forman un anillo ciclopentano y el resto se distribuyen en dos cadenas alifáticas laterales. Todas las PG tienen un grupo hidroxilo en el C15, necesario para su actividad biológica, según sean los grupos funcionales del anillo ciclopentano, se clasifican en 7 familias (A, B, C, D, E, F, I) y en 3 series: 1, 2 y 3, según el número de dobles enlaces presentes en las cadenas alifáticas; el subíndice A o B indica la posición del grupo oxidrilo del C9 en relación con el plano del anillo pentagonal central.

Las PG provienen de los AGE linoléico y α-linolénico, abundantes en los vegetales. Los mamíferos son incapaces de sintetizarlos, los ingieren a través de la dieta. Estos AGE sufren una serie de transformaciones enzimáticas de

elongación y desaturación que dan como resultado el ácido ecosapentaenóico (AEPE), el ácido dihomogamalínoléico (ADHL) y el ácido araquidónico (AA), precursores directos de las tres series de PG y del tromboxano. Sólo las series 1 y 2 son utilizadas médicamente. Las PG usadas como vasodilatadores ductales son las PGE1 y PGE2. El AA es el principal precursor.⁽⁵⁾

Las PGE circulan en el plasma unidas a las proteínas, especialmente a la albúmina. Ejercen numerosas acciones sobre diferentes órganos y sistemas hematológico, inmunológico, respiratorio, reproductor, sistema nervioso central y periférico, endocrino y metabolismo, aparato digestivo, riñón, equilibrio hidroelectrolítico y sistema cardiovascular.⁽⁶⁾

Sobre el sistema cardiovascular las PGE1, PGE2 y PGI actúan como vasodilatadores, disminuyendo las resistencias periféricas; directamente, por la relajación de la musculatura lisa arteriolar e indirectamente por inhibir la respuesta vasoconstrictora a drogas presoras (Sistema Renina Angiotensina) y a la estimulación simpática, atenúan la liberación de Neurotransmisores adrenérgicos e inhiben la respuesta a la noradrenalina, angiotensina y la estimulación nerviosa en la circulación esplénica, mesentérica y renal.

La pared del DA difiere de sus vecinos, aorta y pulmonar, en que su capa media está formada por músculo liso dispuesto circularmente^(7, 8). Las PGE actúan sobre el DA inhibiendo la contracción de la musculatura ductal, en consecuencia relajan la pared del mismo y lo mantienen abierto. Durante la vida fetal la permeabilidad del DA es un fenómeno activo debido, por un lado a la alta tasa de PGE1 y PGE2 circulantes, producidas en la placenta, vasos umbilicales y en la propia pared del DA, y por otro por la baja tensión de O₂ en la sangre fetal y el bajo catabolismo de las PGE, a causa de la pobre circulación pulmonar.⁽⁹⁾

Al nacer se produce un gran descenso del nivel de PGE1 y PGE2 en sangre provocado por la supresión de la placenta y al aumento del catabolismo a causa del incremento de la circulación pulmonar que junto con el aumento de la Presión de oxígeno en sangre favorece el cierre, inicialmente funcional, del DA en las primeras horas de vida.^(10, 11)

OBJETIVOS

General:

1-Describir efecto de la PGE1 en Cardiopatías Congénitas Ductus Dependiente.

Específicos:

a)Evaluar cambios de la PaO₂ luego del inicio de la PGE1.

b)Determinar efectos secundarios mas frecuentes en la administración de PGE1.

MATERIAL Y METODO:

Se realizó estudio retrospectivo, a través del análisis de historias clínicas. Los pacientes estudiados fueron 25 neonatos con cardiopatías congénitas ductus dependiente, dichos pacientes permanecieron internados en el servicio de recuperación cardiovascular pediátrica del instituto de cardiología de corrientes, "Juana Francisca Cabral". El período de análisis de las historias clínicas correspondió desde enero de 1999 a diciembre de 2004.

En todos los pacientes se usó Prostaglandina E1 intravenosa para mantener permeable el ductus arterioso. La dosis de PG E1 inicial fue de 0,02 mcg./kg./min. A 0,1 mcg./kg./min. La dosis de mantenimiento fue de entre 0,01 y 0,1 mcg/kg./min.

Dicho estudio no es experimental, sino que está basado en la práctica clínica habitual.

Unos de los parámetros tenidos en cuenta a la hora de realizar este trabajo fueron: los días de vida y la evolución de los pacientes una vez que se les administró PG E1 intravenosa.

Para optimizar el estudio y poder obtener mejores resultados se dividió a los neonatos con Cardiopatías congénita ductus dependiente en tres grupos:

1. Con hipoxia y flujo pulmonar disminuido.
2. Con hipoxia y flujo sistémico disminuido.
3. Con hipoxia y flujo pulmonar normal.

Una vez que se logró ubicar a cada paciente en su correspondiente grupo, recién ahí se puede seguir avanzando en la confección del trabajo.

En todos los pacientes se analizaron las siguientes partes de las historias clínicas, **A)** examen físico, **B)** estudios complementarios (radiografías de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma doppler color), **C)** laboratorio (hematológico, función renal, función hepática y coagulograma). También se tuvo en cuenta el monitoreo que se les realizó en la sala de recuperación pediátrica (electrocardiograma, saturación de oxígeno no invasiva, presión arterial invasiva y temperatura corporal) y gasometría (PH, Presión arterial de oxígeno, Presión arterial de dióxido de carbono, bicarbonato). Esta información nos sirvió para saber la evolución de los pacientes al inicio de la infusión de PG E1 y a la hora de administrada la misma.

Lo que tratamos de saber con la administración de PG E1, es la eficacia que tiene en la mejoría de la hipoxia.

Finalmente se tuvo en cuenta las características y la frecuencia con la que aparecieron los efectos adversos.

RESULTADOS

Los pacientes estudiados e incluidos en este trabajo fueron 25 neonatos, de los cuales 14 (56%) pertenecían al sexo masculino y 11

(44%) al sexo femenino. Los estudios por imágenes utilizados para confirmar el diagnóstico fueron, ecocardiograma doppler color en el 100% de los pacientes y en los casos que había dudas se solicitó efectuar angiocardio-grafía selectiva.-

Los neonatos fueron divididos por días de vida, en primer lugar estaban aquellos que tenían menos de 15 días, estos estaban representados por 14 pacientes (56%), en segundo lugar estaban los que tenían más de 15 días de vida, el cual incluía 11 (44%) neonatos.

Como se citó con anterioridad, los neonatos fueron divididos en tres grupos, al primer grupo pertenecían 17 pacientes (68%), de los cuales 9 pacientes (52,9%) tenían atresia pulmonar, de estos 9 pacientes con atresia pulmonar, 7 pacientes (77,7%) presentaron atresia pulmonar con septum intacto, 1 paciente (11,1%) atresia pulmonar con comunicación interventricular y por último 1 paciente (11,1%) tenía atresia pulmonar con ventrículo único. El resto de los pacientes presentaban patologías tales como, tetralogía de fallot se observó en 2 pacientes (11,76%), 1 paciente presentó (5,88%) estenosis pulmonar crítica aislada, 3 pacientes (17,64%) presentaron atresia tricuspídea tipo A1 (sin transposición y con hipo flujo pulmonar severo) y 2 pacientes (11,76%) presentaron transposición de grandes vasos, uno de los cuales presentaba hipoplasia de arteria pulmonar y el otro atresia de ~~Atresia~~ ~~segundo~~ ~~grupo~~ perteneció solo 1 paciente (4%), con diagnóstico de interrupción del arco aórtico.

Por último tenemos al tercer grupo, el cual estaba integrado por 7 pacientes (28%) con diagnóstico de transposición de grandes vasos.

Una vez identificado y ubicados todos los pacientes en sus respectivos grupos, se pasó a analizar los resultados obtenidos post administración de PG E1 intravenosa. La dosis inicial fue de entre 0,02 mcg/Kg./min. Y 0,1 mcg/Kg./min. Y una dosis de mantenimiento de entre 0,01 y 0,1mcg/Kg./min. La respuesta clínica fue significativa, ya que se comprobó un incremento de la PaO2 al inicio y a la hora de administrada la dosis intravenosa de PG E1.

Los incrementos de PaO2, según los grupos, fueron los siguientes:

	Cardiopatías Congénitas	PGE1 dosis inicial / mant.	PO2 inicial	PO2 a la hora
Grupo 1 (17 p.)	At. Pulm. c/SI 7p At. Pulm. c/CIV 1p At. Pulm. c/ VU 1p T. de Fallot 2p Est. Pulm. Cr 1p At. Trcisp. A1 3p TGV c/ At. Pul. 1 p TGV c/ hipop. Pulm. 1p	0.045 mcg/k/m / 0.026 mcg/k/m	26.82 +- 10 mmHg	44.88+- 13 mmHg
Grupo 2 (1 p.)	Interr. Arco Ao 1p	0.05 mcg/k/m / 0.03 mcg/k/m	34 mmHg	46 mmHg
Grupo 3 (7 p.)	TGV 7 p	0.046 mcg/k/m / 0.03 mcg/k/m	24.57 +- 14 mmHg	42.87 +-14 mmHg

Grupo1: representado por 17 pacientes (68%) con hipoxia y flujo pulmonar disminuido. Todos estos pacientes presentaban obstrucción severa en el tracto de salida del ventrículo derecho. La edad promedio de internación fue de 7 días de vida, iniciándose PG E1 intravenosa con una dosis de 0,045 mcg/kg./min. Y otra para mantenimiento de 0,026 mcg./kg./min. De promedio. Con una PaO2 de inicio de 26.82 +- 10 mmHg. Y control a la hora posterior al inicio de PG E1 de 44.88 +- 13 mmHg.

Grupo 2: representado por 1 paciente (4%) con hipoxia y flujo sistémico disminuido. Este paciente presentó interrupción en el arco aórtico y la edad de internación fue a los 10 días de vida, iniciándose PG E1 a una dosis de 0,05 mcg./kg./min., requiriendo para mantenimiento una dosis de 0,03 mcg./kg./min., con una PaO2 de inicio de 34 mmHg. Y control a la hora de administrada la PG de 46 mmHg.

Grupo 3: representado por 7 pacientes (28%) con hipoxia y flujo pulmonar normal. Todos estos pacientes presentaron transposición de grandes vasos simple. La edad promedio de internación fue de 4,3 días, iniciándose PG E1 intravenosa con dosis de 0,046 mcg./kg./min., requiriendo para mantenimiento una dosis de 0,03 mcg./kg./min. De promedio., registrándose una PaO2 de inicio de 24.57 +- 14 mmHg. Y control a la hora posterior al inicio de PG E1 de 42. 87 +- 14 mmHg.

Efectos Secundarios: el 65% de los pacientes no presentaron efectos secundarios. El 35 % tuvieron efectos asociados, pero todos ellos no fueron significativos, siendo el edema palpebral el más frecuente, encontrándose en el 43,7 % de los pacientes; presentaron taquicardia el 34,3 % de los pacientes, y por último se observo febrícula en el 31,2 % de los pacientes; tanto la febrícula como la taquicardia se normalizaron al disminuir la dosis, persistiendo el edema palpebral aun con dosis bajas. Ninguno presentó otros efectos secundarios atribuibles a la acción de las PG E1 y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

DISCUSION

Conforme a lo que nos enseñó la bibliografía, los efectos secundarios son los siguientes: 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.

Otros efectos, edema palpebral, 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.^(2, 11)

Sin embargo, tras nuestro análisis hemos determinado una coincidencia sólo en algunos de ellos, por ejemplo, fiebre, taquicardia y edema palpebral. En lo que coincidimos con la bibliografía es en que todos los efectos secundarios desaparecen al suspender o finalizar el tratamiento.

La eficacia terapéutica de la PG E1 se juzga en primer lugar por un aumento de la PaO₂, dicha presión debe incrementarse aproximadamente en término de una hora al doble de su valor inicial, en segundo lugar se juzga la reaparición de los pulsos femorales, de la diuresis y por último tenemos la normalización del equilibrio ácido-básico.⁽⁸⁾

Nuestra experiencia arrojó incrementos similares a los descritos en la bibliografía. Nosotros obtuvimos aumentos significativos de la PaO₂ en los distintos grupos estudiados.

Grupo 1: se registró una PaO₂ de 26,82 mmhg al inicio y a la hora de 44.88 mmhg.

Grupo 2: se registró una PaO₂ de 34 mmhg al inicio y a la hora de 46 mmhg.

Grupo 3: se registró una PaO₂ de 24,57 mmhg al inicio y a la hora de 42.87 mmhg.

CONCLUSION:

Los resultados observados en el presente estudio demuestran la posibilidad de obtener un efecto terapéutico favorable con prostaglandina E1, sin efectos adversos relevantes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Von Euler VS. On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genitalia in man and in certain animals. *J Physiol.* 1996;88: 213-234.
2. Lewis AJ, Eyre P. Some cardiovascular and respiratory effects of prostaglandins E1, E2 y F2 alpha in the calf. *Prostaglandins*, 1999; 2:55.
3. Kelleman A, Binienda Z, Ding XY, Rittehouse L, Mitchell M, Nathaniel PV. Prostaglandin production in the umbilical and uterine circulations in pregnant sheep at 129-136 days gestation. *J Dev Physiol.* 1998; 17 (2) :63-67.
4. Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH. Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature.* 1999; 225:600.
5. Peter M, Olley MB, Coceani F, Bodach E. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation.* 1996; 53:728-731.
6. Lewis AB, Takihashi M, Lurie PR. Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects. *J Pediatric.* 1998; 93:841- 845.
7. Cabrera A, Lekouna 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. Pediatric.* 2002; 26,4: 246-250.
8. Silove ED, Coe JY, Sihy MF. Oral prostaglandin E1 in ductus dependent pulmonary circulation. *Circulation.* 2001; 63:682-688.
9. Thanopoulos BD, Andreou A, Frimas C. Prostaglandin E1 administration in infants with ductus-dependent cyanotic congenital heart disease, *Eur. J. Paediatric.* 1997; 146:279-282.
10. McMahon P, Gorham PF, Arnold R, Wilkinson JC, Hamilton DI. Pulmonary artery growth during treatment with oral prostaglandin E1 in ductus dependent cyanotic congenital heart disease. *Arch. Dis. Child.* 2002; 58:187-189.
11. Shirai M, Motoya M, Funahashi H, Masaoka T, Yamamoto M, Arishima K, Akahori F, Eguchi Y. Protective effects of prostaglandin E1 on the paraquat-induced constriction of the fetal ductus arteriosus in the rat. *J. Vet. Med. Sci.* 2000; 57, 3:497-498.