

Utilización de prostaglandinas en neonato con cardiopatía congénita ductus-dependiente

A. Moreno Sánchez⁽¹⁾, D. Molina Herranz⁽¹⁾, B. Salinas Salvador⁽¹⁾, G. Carmen Marcén⁽¹⁾, S. Rite García⁽²⁾, L. Jiménez Montañés⁽³⁾

⁽¹⁾ Residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁽²⁾ FEA Pediatría. Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽³⁾ FEA Pediatría. Unidad de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2023; 53: 47-51]

RESUMEN

Introducción: El tratamiento con prostaglandinas ha cambiado el pronóstico de los recién nacidos con cardiopatías congénitas ductus-dependiente. A pesar de que los estudios observacionales avalan el uso en la práctica clínica, no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico aleatorizado que determine su seguridad y eficacia. **Metodología:** Se ha realizado un estudio descriptivo observacional retrospectivo de los pacientes con cardiopatías ductus-dependiente en los que se administraron prostaglandinas en un hospital de tercer nivel desde 2016 a 2021. **Resultados:** Se ha obtenido una muestra de 20 pacientes. La edad gestacional media fue de 38+6 semanas. En 17 pacientes existía una sospecha prenatal de cardiopatía congénita. La cardiopatía más frecuente fue la coartación de aorta (55%). El tratamiento se inició en las primeras 24 horas de vida en 12 pacientes (60%). Los efectos secundarios a corto plazo se presentaron en 7 casos (35%): 4 casos apnea, 2 casos fiebre y 1 hipotensión. El 75% requirieron traslado al hospital de referencia para cirugía cardíaca. La mortalidad fue del 10%. **Conclusiones:** Las cardiopatías congénitas ductus-dependiente pueden presentar un empeoramiento clínico en los primeros días de vida, se deben conocer sus manifestaciones para iniciar precozmente la terapia con prostaglandinas y valorar el traslado a un hospital de referencia para cirugía cardíaca, si no se dispone de la misma.

PALABRAS CLAVE

Cardiopatía congénita, ductus arterial, neonatología, recién nacido, prostaglandinas.

Use of prostaglandins in neonates with ductus-dependent congenital heart disease

ABSTRACT

Introduction: Treatment with prostaglandins has changed the prognosis of newborns with ductus-dependent congenital heart disease. Although observational studies support its use in clinical practice, no randomized clinical trial has been conducted to determine its safety and efficacy. **Methodology:** A retrospective observational descriptive study of patients with ductus-dependent heart disease in whom prostaglandins were administered in our center from 2016 to 2021. **Results:** A sample of 20 patients has been obtained. The mean gestational age was 38+6 weeks. In 17 patients there was a prenatal suspicion of congenital heart disease. The most frequent heart disease was coarctation of the aorta (55%). Treatment was started in the first 24 hours of life in 12 patients (60%). Side effects occurred in 7 cases (35%): 4 apnea cases, 2 fever cases, and 1 hypotension. 75% required transfer to the reference hospital for cardiac surgery. Mortality was 10%. **Conclusions:** Duct-dependent congenital heart diseases may worsen clinically in the first days of life. Its manifestations must be known in order to start prostaglandin therapy early and assess transfer to a referral hospital for cardiac surgery, if this is not available.

KEYWORDS

Congenital heart disease, ductus arteriosus, neonatology, newborn, prostaglandins.

Correspondencia: Amelia Moreno Sánchez
Hospital Infantil Miguel Servet.
Avda. Isabel la Católica 1-3. 50009 Zaragoza
ameliamorenosanchez11@gmail.com
Recibido: marzo de 2022. Aceptado: abril de 2022

INTRODUCCIÓN

En los recién nacidos con cardiopatías congénitas ductus-dependiente el tratamiento con prostaglandinas permite mantener la permeabilidad del ductus arterioso, lo cual es vital en estos pacientes⁽¹⁾.

Las cardiopatías subsidiarias de tratamiento se dividen en 3 grupos^(1,2):

a.- *Cardiopatías con flujo pulmonar ductus-dependiente.* Se engloban dentro de este grupo todas las cardiopatías, simples o complejas, con estenosis grave o atresia pulmonar o atresia tricuspídea. Se manifiestan con severa cianosis e hipoxemia, sin respuesta al test de hiperoxia.

b.- *Cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente.* Se incluyen aquí la estenosis aórtica grave, la coartación de la aorta crítica del neonato, la interrupción aórtica y el Síndrome De Corazón Izquierdo Hipoplásico (SCIH). Se presenta con síntomas de bajo gasto y pueden tener una edad de presentación más tardía.

c.- *Transposición de grandes arterias con septo íntegro*

En 1973 Coceani y Olley demostraron la eficacia de las prostaglandinas PGE1 y PGE2 en la relajación del ductus arterioso en condiciones anaerobias⁽³⁾. En 1975 se utilizaron por primera vez en niños con cardiopatías cianóticas con flujo pulmonar ductus-dependiente, extendiéndose rápidamente sus indicaciones a pacientes con cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente. Posteriormente, son múltiples los estudios observacionales publicados que avalan el uso en la práctica clínica de las prostaglandinas en las cardiopatías congénitas ductus-dependiente y que han demostrado un aumento en la supervivencia. Sin embargo, a día de hoy, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que determine la seguridad y eficacia de este tratamiento⁽⁴⁾.

El tratamiento con prostaglandina E1 (PGE1) se debe administrar en infusión intravenosa continua, siendo las dosis recomendadas para el inicio mayores (0,025-0,1 µg/kg/min) a las que administran posteriormente durante la fase de mantenimiento (0,01-0,025 µg/kg/min)⁽¹⁾. La dosis inicial se individualizará según la sospecha diagnóstica⁽⁵⁾. El tratamiento con PGE1 se administrará hasta que pueda realizarse una cirugía correctora o paliativa⁽⁶⁾.

Los efectos secundarios se presentan en aproximadamente el 20% de los pacientes y se dividen según el tiempo de tratamiento a corto (<5 días) y largo plazo (>5 días). Los efectos secundarios a corto plazo más frecuentes son fiebre, irritabilidad, fenómenos vasomotores, hipotensión y apnea⁽⁷⁾. A largo plazo se han descrito casos

de hiperostosis, necrosis grasas subcutánea, estenosis hipertrófica de píloro, alteración hidroelectrolítica y alcalosis metabólica^(7,8,9,10). Respecto a la asociación con la enterocolitis necrotizante (NEC) existen algunos estudios con variabilidad en sus resultados⁽¹¹⁾.

El objetivo del estudio es revisar nuestra experiencia clínica en cuento a los pacientes con cardiopatía congénita ductus-dependiente que han recibido tratamiento con prostaglandinas.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo observacional descriptivo de los pacientes que recibieron tratamiento con prostaglandinas en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Miguel Servet en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre 2021. Para ello, se realizó una búsqueda de los neonatos nacidos en el periodo mencionado con diagnóstico al alta de cardiopatías tributarias de tratamiento con prostaglandinas: transposición de grandes vasos, estenosis pulmonar, atresia pulmonar, atresia tricuspídea, coartación de aorta o hipoplasia de cavidades izquierdas.

Se obtuvo una muestra de 48 pacientes, de los cuales 20 (41,7%) recibieron tratamiento con prostaglandinas. De los 20 pacientes se revisaron las siguientes variables: sexo, edad gestacional, peso de recién nacido, Apgar 1 minuto, Apgar 5 minutos, reanimación al nacimiento (necesidad de ventilación invasiva o no invasiva o masaje cardíaco), diagnóstico cardiológico pre- y postnatal mediante ecografía, edad de inicio del tratamiento, dosis, efectos secundarios, cirugía y traslado a otro centro.

Todos los datos fueron recogidos en una base de datos anónima y se realizó un análisis estadístico descriptivo de las medias, frecuencias absolutas y relativas de las variables estudiadas.

RESULTADOS

De la muestra de 20 pacientes 8 fueron mujeres (40%) y 12 varones (60%). La edad gestacional media de los pacientes fue de 38+6 semanas. El 20% de la muestra (4 casos) fueron recién nacidos prematuros, con una edad gestacional menor a 37 semanas al nacimiento. El peso medio de los recién nacidos fue de 3041,5 gramos. La media del Apgar en el primer minuto de vida fue de 8,5. Solo un paciente presentó un Apgar en el primer minuto menor a 7, precisando reanimación al nacimiento con ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) y pre-

sión positiva continua (CPAP) durante 5 minutos. Ningún paciente requirió intubación orotraqueal, ni masaje cardíaco al nacimiento.

En 17 casos (85%) existía una sospecha prenatal de cardiopatía congénita y existió concordancia entre el diagnóstico prenatal y postnatal en 12 de los casos (71%). En 3 casos las ecografías prenatales no permitieron el diagnóstico intraútero, postnatalmente estos pacientes fueron diagnosticados de: estenosis aórtica, coartación de aorta y transposición de grandes vasos.

El tipo de cardiopatía de los pacientes se muestra en la figura 1. La cardiopatía ductus-dependiente más frecuente fue la coartación de aorta. Si dividimos las cardiopatías en los 3 grandes grupos previamente comentados, las más frecuentes fueron: las cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente (14 casos, 70%), seguido de las cardiopatías de flujo pulmonar ductos-dependiente (3 casos, 15%) y la transposición de grandes vasos (3 casos, 15%).

El tratamiento con prostaglandinas en 12 de los casos (60%) se inició en las primeras 24 horas de vida. En 1 paciente el tratamiento se inició a las 2 semanas de vida, tras diagnóstico de coartación de aorta, permitiendo la administración de prostaglandinas la reapertura del ductus arterioso. Las dosis medias administradas fueron de 0,03

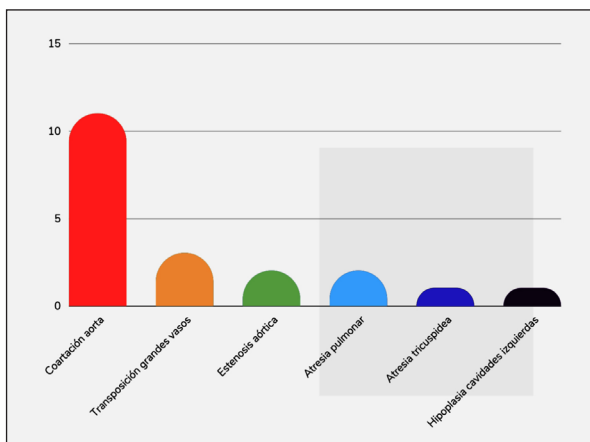


Figura 1. Frecuencia en valores absolutos de las cardiopatías ductus-dependientes de los pacientes.

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (mínimo 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y máximo 0,06 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), las dosis según el tipo de cardiopatía se muestran en la tabla 1. Los efectos secundarios se detectaron en 7 pacientes (35%), siendo el más frecuente la apnea (4 casos, 20%), seguido de la fiebre 2 pacientes (10%) e hipotensión 1 paciente (5%). Además, 1 paciente presentó enterocolitis necrotizante durante el tratamiento con prostaglandinas.

Tabla 1. Dosis media, máxima y mínima de prostaglandinas en los pacientes según tipo de cardiopatía ductus-dependiente.

	Dosis media ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Dosis mínima ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	Dosis máxima ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
Cardiopatía flujo sistémico ductus-dependiente (n=14)	0,03	0,01	0,06
Cardiopatía flujo pulmonar ductus-dependiente (n=3)	0,04	0,03	0,06
Transposición de grandes vasos (n=3)	0,03	0,01	0,05
Total (n=20)	0,03	0,01	0,06

De la muestra 15 pacientes (75%) tuvieron que ser derivados a un hospital de referencia para cirugía cardíaca, por imposibilidad de realizar en nuestro centro. 2 casos (10%) fallecieron en los primeros días de vida tras adecuación del esfuerzo terapéutico, previo acuerdo con los padres, por imposibilidad de reparación quirúrgica.

DISCUSIÓN

En la muestra obtenida, se puede observar tal y como está descrito en la literatura en las cardiopatías ductus-dependiente, que la mayoría de los pacientes no precisan reanimación al nacimiento. Sin embargo, en las primeras horas de vida, con el cierre ductal es cuando los pacientes pueden presentar un empeoramiento clínico y necesitar el inicio de tratamiento con prostaglandinas^(1,6,12,13). Si el sistema cardiovascular no se puede observar mediante ecocardiografía, se debe iniciar el tratamiento con PGEI en cualquier recién nacido cuya condición se deteriore y exista una sospecha clínica de cardiopatía ductus-dependiente^(12,13). Por lo tanto, es necesario conocer la clínica de las cardiopatías ductus-dependiente, además, en ocasiones puede no haber un diagnóstico prenatal^(5,13), si bien esta circunstancia es cada vez más infrecuente.

Cucerea et al⁽¹⁴⁾ realizaron un estudio observacional, en el que al igual que en la muestra analizada, el grupo de cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente fue el más frecuente y entre las diferentes cardiopatías, la coartación de aorta.

El tratamiento con prostaglandinas es una terapia eficaz que debe estar accesible en todos los centros. En centros en los que un alto porcentaje de pacientes tienen que ser trasladados a un hospital de referencia para cirugía cardíaca, la administración de prostaglandinas permitirá la estabilidad clínica del paciente hasta que pueda ser intervenido⁽⁶⁾.

La administración de prostaglandinas no está exenta de efectos adversos que será necesario conocer para su correcto diagnóstico y tratamiento⁽⁴⁾. Dado que los efectos adversos son dosis dependientes, se debe administrar la menor dosis eficaz. Sin embargo, no existe un consenso sobre la dosis de inicio, ni se ha establecido la eficacia y seguridad de un régimen de dosis bajas⁽¹³⁾. Las cardiopatías con flujo pulmonar ductus-dependiente suelen requerir dosis más bajas⁽⁵⁾. Sin embargo, en nuestra muestra la dosis media ha sido más alta en las cardiopatías con flujo pulmonar ductus-dependiente que en el resto de cardiopatías. Esto puede ser debido a la escasa representación de este tipo de cardiopatías, ya que el mayor porcentaje

de pacientes se corresponde con cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente.

Se ha detectado en la muestra una tasa de efectos secundarios similar a la descrita en la bibliografía, siendo la apnea la más frecuente^(1,15). Algunos estudios observacionales^(7,14) han detectado una alta incidencia, en torno al 50%, de fiebre como efecto adverso, en nuestro caso obtuvimos una menor incidencia, esto puede ser debido a que un alto porcentaje de los pacientes fue trasladado a otro centro en las próximas horas al inicio del tratamiento. En los últimos años, se han publicado varios artículos sobre los efectos secundarios a largo plazo en el tratamiento con prostaglandinas^(7,8,9,11). En el estudio, no se ha podido analizar la incidencia de los mismos, ya que un alto porcentaje de pacientes fue trasladado a otro hospital y se desconoce duración del tratamiento y si presentaron efectos secundarios.

En la actualidad el tratamiento con prostaglandinas es esencial en el manejo prequirúrgico de las cardiopatías ductus dependientes. Los pacientes pueden presentar un empeoramiento clínico en los primeros días de vida, se deben conocer sus manifestaciones para iniciar precozmente la terapia con prostaglandinas y valorar el traslado a un hospital de referencia para cirugía cardíaca, si no se dispone de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grueso Montero J, Hernández Pérez M, Gavilán Camacho JL. Manejo de las prostaglandinas en el recién nacido con cardiopatía. En: *Protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica*. 3.^a edición. CTO Editorial; 2015. p. 37-42.
2. Taksande A, Jameel PZ. Critical Congenital Heart Disease in Neonates: A Review Article. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17(2): 120-6. doi: 10.2174/157339631766621021916 2515.
3. Coceani F, Olley PM. The response of the ductus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol*, 1973; 51: 220-5. doi: 10.1139/y73-031.
4. Akkinapally S, Hundalani SG, Kulkarni M, Fernandes CJ, Cabrera AG, Shivanna B, et al. Prostaglandin E1 for maintaining ductal patency in neonates with ductal-dependent cardiac lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 27; 2(2): CD011417. doi: 10.1002/14651858.CD011417.pub2.
5. Huang FK, Lin CC, Huang TC, Weng KP, Liu PY, Chen YY, et al. Reappraisal of the prostaglandin E1 dose for early newborns with patent ductus arteriosus-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(2): 102-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.10.007.
6. Singh Y, Mikrou P. Use of prostaglandins in duct-dependent congenital heart conditions. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2018; 103(3): 137-40. doi: 10.1136/archdischild-2017-313654.

7. Aykanat A, Yavuz T, Özalkaya E, Topçuoğlu S, Ovalı F, Karatekin G. Long-Term Prostaglandin E1 Infusion for Newborns with Critical Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37(1): 131-4. doi: 10.1007/s00246-015-1251-0.
8. Tálosi G, Katona M, Rácz K, Kertész E, Onozó B, Túri S. Prostaglandin E1 treatment in patent ductus arteriosus dependent congenital heart defects. *J Perinat Med*. 2004; 32(4): 368-74. doi: 10.1515/JPM.2004.069.
9. Frisch BJ, Porter RL, Gigliotti BJ, Olm-Shipman AJ, Weber JM, O'Keefe RJ, et al. In vivo prostaglandin E2 treatment alters the bone marrow microenvironment and preferentially expands short-term hematopoietic stem cells. *Blood*. 2009 Nov 5; 114(19): 4054-63. doi: 10.1182/blood-2009-03-205823.
10. Soyer T, Yalcin S, Bozkaya D, Yiğit S, Tanyel FC. Transient hypertrophic pyloric stenosis due to prostoglandin infusion. *J Perinatol*. 2014;34(10): 800-1. doi: 10.1038/jp.2014.101.
11. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM, van der Heide M, Berger RMF, Bos AF, Kooi EMW, Hulscher JBF. Necrotizing Enterocolitis Associated with Congenital Heart Disease: a Different Entity? *J Pediatr Surg*. 2019;54(9): 1755-60. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.11.012.
12. Menahem S, Sehgal A, Meagher S. Early detection of significant congenital heart disease: The contribution of fetal cardiac ultrasound and newborn pulse oximetry screening. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57(3): 323-7. doi: 10.1111/jpc.15355.
13. Vari D, Xiao W, Behere S, Spurrier E, Tsuda T, Baffa JM. Low-dose prostaglandin E1 is safe and effective for critical congenital heart disease: is it time to revisit the dosing guidelines?. *Cardiol Young*. 2021; 31(1): 63-70. doi: 10.1017/S1047951120003297.
14. Cucerea M, Simon M, Moldovan E, Ungureanu M, Marian R, Suci L. Congenital Heart Disease Requiring Maintenance of Ductus Arteriosus in Critically Ill Newborns Admitted at a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. *The Journal of Critical Care Medicine* 2016; 2(4): 185-91. doi: 10.1515/jccm-2016-0031
15. Chin Suh D, Vargas-Peña M, Pereira Dick P, Panizza N, Szwako HR. Uso de Prostaglandina E1 en cardiopatías congénitas ductus-dependientes. *Pediatr. (Asunción)*. 2015; 42(1): 17-21. doi: 10.18004/ped.2015.abril.17-21.