

Uso de Prostaglandina E1 en cardiopatías congénitas ductus-dependientes

Use of Prostaglandin E1 in Ductus-Dependent Congenital Heart Defects

Dong Chin Suh⁽¹⁾, Milagros Vargas-Peña⁽¹⁾, Patricia Pereira Dick⁽¹⁾, Norma Panizza⁽¹⁾, Hulda Renée Szwako⁽¹⁾

RESUMEN

Introducción: Las cardiopatías congénitas ductus-dependientes son aquellas que necesitan de la permeabilidad del mismo para mantener la circulación sistémica o pulmonar y para ello se requiere del uso de Prostaglandina E1 (PGE1). **Objetivos:** Caracterizar la eficacia y seguridad de la PGE1 en las cardiopatías ductus-dependientes y sus implicancias en el manejo de la vía respiratoria. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional retrospectivo de portadores de cardiopatías ductus-dependientes internados en terapia intensiva cardiovascular del Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción de enero 2009 a diciembre 2013 y que hayan recibido PGE1. **Resultados:** Fueron evaluados 44 pacientes, con una edad promedio de 9 días, en su mayoría recién nacidos a término y con buen peso. Las cardiopatías más frecuentes fueron la transposición de grandes arterias, la atresia pulmonar y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. La dosis inicial y de mantenimiento fue en promedio de 0.045 μ /Kg/min y la duración media de la infusión fue de 5.5 días. El 56% de los pacientes presentó efectos secundarios, principalmente apnea (38%) y fiebre. La apnea fue la indicación de asistencia respiratoria mecánica en 31% de los pacientes. La PGE1 fue eficaz en 95% de los casos. La mortalidad fue de 10%. **Conclusiones:** La PGE1 es efectiva en el manejo de cardiopatías ductus-dependientes; la apnea es el efecto secundario más frecuente y es causa de requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, probablemente relacionada a las dosis habitualmente utilizadas.

Palabras clave: Prostaglandina E1, PGE1, efectos adversos, cardiopatías congénitas, Recién Nacido.

ABSTRACT

Introduction: Ductus-dependent congenital heart defects are those defects that require ductal patency to maintain systemic or pulmonary circulation, and therefore require the use of prostaglandin E1 (PGE1). **Objectives:** To describe the efficacy and safety of PGE1 in ductus-dependent congenital heart disease and its implications for airway management. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective observational study of patients with ductus-dependent congenital heart disease who received PGE1 while hospitalized between January 2009 and December 2013 in the cardiovascular intensive care unit of the *Hospital de Clínicas*, School of Medical Science, National University of Asunción, Paraguay. **Results:** We assessed 44 patients (average age: 9 days) most of whom were full-term newborns with appropriate birthweights. The most common heart defects were transposition of the great arteries, pulmonary atresia, and hypoplastic left heart syndrome. Initial and maintenance doses averaged 0.045 μ /Kg/min and mean duration of infusion was 5.5 days. Side effects were present in 56% of patients, primarily apnea (38%) and fever. Apnea was an indicator for mechanically assisted ventilation in 31% of patients. PGE1 was effective in 95% of patients. Mortality was 10%. **Conclusions:** PGE1 is effective in the management of ductus-dependent congenital heart disease, while apnea is the most common side effect and requires mechanically assisted ventilation, probably due to the doses usually used.

Keywords: Prostaglandin E1 (PGE1), adverse effects, congenital heart defect, newborn.

1. Hospital de Clínicas, Departamento de Cardiología Pediátrica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

Correspondencia: Dr. Dong Chin Suh. E-mail: dongchinsl@gmail.com

Recibido: 23/01/2015; Aceptado: 20/03/2015.

<http://dx.doi.org/10.18004/ped.2015.abril.17-21>

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en el presente estudio.

INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas afectan aproximadamente al 0.8-1% de los nacidos vivos y se pueden presentar bajo tres aspectos clínicos: primeramente como lesiones que requieren intervención inmediata a fin de evitar el colapso circulatorio, otras como lesiones con repercusión hemodinámica aunque sin riesgo vital y por último como lesiones no significativas desde el punto de vista clínico. En ese primer grupo de patologías se encuentran las cardiopatías congénitas denominadas ductus-dependientes.

Existen dos tipos de cardiopatías ductus-dependiente: las de circulación sistémica ductus-dependiente y las de circulación pulmonar ductus-dependiente. En el primer tipo la dependencia ductal se debe a lesiones obstructivas a nivel de estructuras del corazón izquierdo (por ej. Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, coartación aórtica, interrupción del arco aórtico) y en el segundo tipo las lesiones obstructivas involucran al corazón derecho (por ej. la atresia pulmonar con septo interventricular íntegro, la tetralogía de Fallot con atresia pulmonar, la atresia tricuspídea con estenosis/atresia pulmonar y la transposición de grandes arterias con septo íntegro)⁽¹⁾.

En 1973 Coceany y Olley demostraron la eficacia de las prostaglandinas E1 y E2 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, extendiéndose rápidamente sus indicaciones en cardiopatías con flujo sistémico ductus-dependiente, al demostrar que actuaban igualmente en condiciones aerobias⁽²⁾.

Si bien en los protocolos de manejo de recién nacidos con cuadro compatible de cardiopatía congénita ductus-dependiente, el uso de PGE1 está indicado incluso antes de la confirmación ecocardiográfica de la lesión, en nuestro medio es de práctica habitual la expectación de dicha medicación hasta contar con la confirmación diagnóstica, principalmente dada por ecocardiografía⁽³⁾.

Debido a que la apnea es uno de los efectos secundarios más serios de la PGE1, una vez hecho el diagnóstico de cardiopatía ductus-dependiente y considerando el estado clínico del paciente, se

podrían asumir dos posiciones respecto a la protección de la vía aérea: una intubación electiva o una conducta expectante.

El siguiente estudio tiene por objetivo caracterizar el uso de la PGE1 en cardiopatías congénitas ductus-dependientes en el ámbito de una institución que cuenta con servicio de terapia intensiva cardiovascular, considerando su eficacia, seguridad, e implicancias en el manejo de la vía aérea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, con componentes analíticos que incluye pacientes de 0 a 3 meses de edad, de ambos sexos, que hayan sido internados en la terapia de cuidados postoperatorios cardiovasculares del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción con diagnósticos de cardiopatía congénita ductus-dependiente durante el periodo de enero 2009 a diciembre 2013, y que hayan requerido infusión de PGE. Se descartaron las fichas clínicas que no contaron con los datos completos para el análisis. Fueron consideradas las siguientes variables: número de pacientes con cardiopatías congénitas ductus-dependientes que utilizaron PGE1, datos demográficos como edad (días de vida), edad gestacional, peso al nacer, tipos de cardiopatías congénitas, dosis de inicio y de mantenimiento de la PGE1, tiempo de utilización y efectos secundarios atribuibles a la PGE1, indicación de la ARM (electiva, post-PGE1, de emergencia), complicaciones de la ARM, eficacia de la PGE1 en abrir o en mantener permeable el ductus arterioso.

Definición operacional de variables:

- Cardiopatía congénita ductus-dependiente: aquella con dependencia ductal para la mantención del flujo sistémico o pulmonar o casos de transposición de grandes arterias con septo IV íntegro.
- Edad gestacional: edad en semanas calculada en base al examen físico (Capurro).
- Efectos adversos de la PGE1:
 - a) Probable: si los mismos fueron atribuidos directamente a la PGE1 en la ficha clínica u ocurrieron en las primeras 24 horas de la infusión sin otra explicación médica alternativa.

b) Posible: si reúnen los mismos criterios pero en presencia de una explicación médica alternativa (por ej. apnea en un prematuro, fiebre en casos de sepsis asociada, hipotensión en casos de descompensación hemodinámica)

- Intubación electiva: la realizada en un paciente estable antes de iniciada la infusión de PGE1.
- Intubación de emergencia: la realizada en un paciente clínicamente descompensado antes o después de la infusión de PGE1.
- Complicaciones de la ARM: ocurrencia de eventos atribuibles a la ARM como neumotórax, obstrucción o desplazamiento del tubo que requiera maniobras de RCP o reintubación.

Se recopilaron los datos en una planilla de Microsoft Excell® para el posterior análisis estadístico. No se requirió de consentimiento informado debido a que se mantienen en anonimato la identidad de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el periodo de tiempo estudiado, fueron admitidos 44 pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita ductus-dependiente. De los 44 pacientes, 27 (61%) eran de sexo masculino. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 9 días (rango 1 a 60 días). La mayoría de los pacientes fue de término, con 38 semanas de edad gestacional en promedio. El peso al nacimiento fue adecuado en 92% de los pacientes, con un promedio de 3300 gramos; solo 3 pacientes tuvieron bajo peso al nacer (< 2500 g). La caracterización del tipo de cardiopatía se detalla en la *tabla 1*.

Tabla 1. Tipos de cardiopatías congénitas de los pacientes estudiados. N=44.

Tipo de cardiopatía	Número	%
Transposición de grandes arterias	20	45
Atresia pulmonar con comunicación interventricular	5	11
Atresia pulmonar con septo interventricular íntegro	4	9
Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico	3	7
Atresia tricuspídea con atresia pulmonar	2	5
Coartación aórtica	2	5
Interrupción del arco aórtico	2	5
Anomalía de Ebstein con atresia pulmonar	2	5
Estenosis pulmonar crítica	1	2
Estenosis aórtica crítica	1	2
Tetralogía de Fallot	1	2
Ventrículo único con atresia pulmonar	1	2
Total	44	100

La dosis inicial de PGE1 fue de 0.045 µg/Kg/min en promedio (rango de 0.01 a 0.1 µg/Kg/min) y la dosis de mantenimiento promedio fue también de 0.045 µg/Kg/min (rango de 0.01 a 0.120 µg/Kg/min). El tiempo de utilización de la PGE1 fue 5.5 días en promedio (rango 1 a 53 días).

En 25 de los 44 pacientes (56%) se describieron probables efectos secundarios atribuibles a la infusión de PGE1; entre ellos la apnea fue la más frecuente, apareciendo en 17 pacientes (38%), seguido de fiebre, la cual se asoció a la medicación en 9 pacientes (20%). Otros efectos adversos que aparecieron en 3 pacientes, fueron hipotensión arterial, trombocitopenia y rash cutáneo respectivamente. Al comparar los pacientes que recibieron dosis iniciales ≥ 0.50 µg/Kg/min con aquellos que recibieron ≤ 0.025 µg/Kg/min, las diferencias no fueron significativas en cuanto a la aparición de efectos secundarios (Odds ratio 0.49, IC 95% 0.13-1.79).

Respecto al manejo de la vía aérea, todos los pacientes fueron intubados y asistidos por respirador mecánico en algún momento de su evolución. De los 44 pacientes, 18 (40%) fueron intubados por descompensación clínica (insuficiencia cardio-respiratoria, hipoxia), previo al uso de PGE1. En 14 pacientes (31%) la indicación de intubación orotraqueal fue la apnea, la cual apareció posterior a la infusión de PGE1. El resto de los pacientes (12) entró a asistencia respiratoria mecánica (ARM) posteriormente a la cirugía cardíaca o al procedimiento de Rashkind. Ningún paciente fue intubado en forma electiva o preventiva previo a la infusión de PGE1. En 7 pacientes intubados (15%), se describieron complicaciones relacionadas a la ARM, siendo la atelectasia, el neumotórax y la neumonía asociada a respirador las más frecuentes.

Respecto a la eficacia de la PGE1, el 95% de los pacientes logró estabilizarse, y mejorar su estado de oxigenación y/o mantener la permeabilidad ductal.

Fallecieron 4 pacientes, 2 antes de someterse al tratamiento quirúrgico y 2 posterior al mismo. Estos pacientes eran portadores de cardiopatías complejas (síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, atresia pulmonar con septo íntegro, interrupción del arco aórtico y atresia tricúspide asociada a atresia pulmonar).

DISCUSIÓN

La PGE1 es una medicación imprescindible en el manejo pre-operatorio de cardiopatías congénitas que para asegurar el flujo sistémico o pulmonar dependen de la permeabilidad ductal. La misma fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1981 y ha demostrado ser efectiva en reabrir o en mantener permeable el ductus arterioso hasta que se llegue a la resolución quirúrgica⁽⁴⁾.

Las cardiopatías congénitas ductus-dependientes que más frecuentemente requieren indicación de PGE1 son las asociadas a atresia pulmonar y el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico; en esta revisión la trasposición de grandes arterias fue la cardiopatía más frecuente^(5,6).

En la utilización de la PGE1, varios puntos requieren consideración. Primero, la disponibilidad de dicha medicación en nuestro país se restringe a unos pocos centros hospitalarios de referencia, además llegar a la confirmación diagnóstica requiere de una evaluación ecocardiográfica, la cual en muchas ocasiones también está limitada por la escasez de especialistas cardiólogos. Una vez confirmada la naturaleza ductus-dependiente de la cardiopatía sospechada clínicamente por el médico, se plantea iniciar la infusión de PGE1. La práctica habitual en nuestro medio es diferir su inicio basado en la estabilidad clínica o en el diámetro ductal medido por ecocardiografía; consideramos que dicha estrategia es bastante discutible considerando que una vez iniciado el proceso de restricción del flujo ductal se llega a un desbalance cardiocirculatorio con alteraciones del estado ácido-base, lo cual aunque mejore posteriormente con la infusión de PGE1, deteriora la condición clínica del paciente y aumenta aún más el riesgo quirúrgico. También está demostrado que los diagnósticos tardíos con la consecuente demora en la instauración de medidas terapéuticas empeoran los resultados quirúrgicos en lo que respecta a cardiopatías congénitas⁽⁷⁾.

Otra decisión que el clínico debe tomar es en cuanto al manejo de la vía aérea. Una estrategia consiste en intubar profilácticamente al paciente antes de la infusión de PGE1 teniendo en cuenta la gran probabilidad de presentar apnea, y asumiendo los riesgos inherentes a la asistencia ventilatoria. Esta decisión es más difícil de tomar en caso de tratarse de

un paciente que requerirá traslado hasta el centro quirúrgico. La otra opción es posponer la asistencia ventilatoria según las condiciones clínicas del paciente. Existen trabajos que evalúan la intubación electiva previa a la infusión de PGE1 en pacientes que serán transportados hasta el centro quirúrgico; por ejemplo, en la revisión de Browning et al.⁽⁸⁾, las dosis bajas de PGE1 ($\leq 0.015 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) se asociaron con menor riesgo de apnea, por tanto no estaría justificada la intubación profiláctica en esas condiciones; Meckler et al.⁽⁹⁾ también describieron que la estrategia de intubar electivamente a los pacientes que recibirán PGE1 se asocia a frecuentes complicaciones en el manejo de la vía aérea durante el traslado. En nuestra revisión, el 15% de los pacientes presentó complicaciones en el manejo de la vía aérea.

Las guías de manejo y la literatura médica sugieren una dosis inicial de $0.05 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ de PGE1^(1,3). No obstante, como ya se mencionó, existen trabajos que demuestran que dosis bajas iniciales ($\leq 0.020 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$) serían igualmente efectivas y con menor frecuencia de efectos adversos⁽⁶⁾. En este trabajo la dosis inicial y la de mantenimiento fueron en promedio de $0.45 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$; por tanto no se pudo evaluar la incidencia de efectos secundarios comparando las distintas dosis utilizadas.

Existen reportes de efectos secundarios con los esquemas de dosificación habituales de PGE1, tales como fiebre, apnea, hipotensión y diarrea; relacionados a las dosis utilizadas. La incidencia de efectos secundarios en esta serie fue similar a la descrita en la amplia revisión de Lewis et al.⁽¹⁰⁾, donde se reportaba 43% de efectos adversos, apareciendo apnea en 12% de todos los pacientes. Sin embargo, en nuestra serie la frecuencia de apnea fue más alta (38%). Con estas consideraciones, podemos expresar que deberían ser reconsideradas las dosis iniciales habituales de PGE, dada la alta tasa de intubaciones no planificadas debidas a la aparición de apneas. Sugerimos que en un paciente con estabilidad clínica se inicie PGE1 a las dosis más bajas ($0.01-0.02 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) e ir titulando según la respuesta. Ante un paciente con probable restricción del flujo ductal, lo más razonable sería comenzar con las dosis altas habitualmente recomendadas.

Existe evidencia que la aminofilina sería eficaz para prevenir la apnea secundaria a PGE1 en recién

nacidos de término, portadores de cardiopatía ductus-dependientes⁽¹¹⁾.

CONCLUSIÓN

La PGE1 es una medicación útil y eficaz en el manejo de cardiopatías congénitas ductus-dependientes, aunque con tasas elevadas de efectos secundarios, ocupando la apnea el primer lugar, presumiblemente debido a que las dosis habituales de inicio serían elevadas; por tanto la decisión de intubar

profilácticamente a un paciente estable, con comprobada permeabilidad ductal previo a la infusión de PGE1 y que se encuentre en un centro quirúrgico o que precise ser trasladado al mismo, dependerá de su status clínico, de la distancia al centro de referencia y de la habilidad del equipo médico para manejar la vía aérea respiratoria en forma segura, pues la intubación no está exenta de riesgos y complicaciones. La sugerencia es no diferir el inicio de la PGE1 e intentar utilizar dosis menores toda vez que el estado clínico del paciente lo permita.

REFERENCIAS

1. Yun SW. Congenital heart disease in the newborn requiring early intervention. *Korean J Pediatr.* 2011;54(5):183-91.
2. Olley PM, Coceani F, Bodach E. E-type prostaglandins: a new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. *Circulation.* 1976;53(4):728-31.
3. Bernstein D. Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones asociadas a un descenso del flujo sanguíneo pulmonar. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, (editores). *Nelson. Tratado de Pediatría.* 19 ed. Elsevier España, 2013. p. 1636-1660.
4. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB, Roehl SL, Kensey RC. Prostaglandin E1 in infants with ductus arteriosus-dependent congenital heart disease. *Circulation.* 1981;64:899-905.
5. Huang FK, Lin CC, Huang TC, Weng KP, Liu PY, Chen YY, Wang HP, Ger LP, Hsieh KS. Reappraisal of the Prostaglandin E1 dose for early newborns with patent ductus arteriosus-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Neonatol.* 2013;54:102-106.
6. Schultz AH, Localio AR, Clark BJ, Ravishankar C, Videon N, Kimmel SE. Epidemiologic features of the presentation of critical congenital heart disease: implications for screening. *Pediatrics.* 2008;121:751-57.
7. Brown KL, Ridout DA, Hoskote A, Verhulst L, Ricci M, Bull C. Delayed diagnosis of congenital heart disease worsens preoperative condition and outcome of surgery in neonates. *Heart.* 2006;92(9):1298-1302.
8. Browning KA, Barr P, West M, Hopper NW, White JP, Badawi N. Transporting newborn infants with suspected duct dependent congenital heart disease on low-dose prostaglandin E1 without routine mechanical ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(2): F117-F119.
9. Meckler GD, Lowe C. To intubate or not to intubate? Transporting infants on Prostaglandin E1. *Pediatrics.* 2009;123(1):e25-30.
10. Lewis AB, Freed MD, Heyman MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circulation.* 1981;64(5):893-98.
11. Lim DS, Kulik TJ, Kim DW, Charpie JR, Crowley DC, Maher KO. Aminophylline for the prevention of apnea during Prostaglandin E1 infusion. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e27-9.