

**TRATAMIENTO CON PROSTAGLANDINA E<sub>2</sub> INTRAVENOSA  
DE 32 RECIÉN NACIDOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS,  
GRAVES, DUCTUS DEPENDIENTES: RESULTADOS.**

- **Concepción Quero Jiménez: médico adjunto de servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Ramón y Cajal. Madrid (España)**
- **Marta Hernández: médico intensivista en el Hospital San Ignacio de la Universidad Javeriana Pontificia de Bogotá (Colombia).**
- **Dolores Herrera Linde: médico adjunto del Servicio de Cardiología pediátrica del Hospital Ramón y Cajal Madrid (España)**
- **Manuel Quero Jiménez Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Ramón y Cajal. Madrid ( España)**

**Correspondencia a Dra Concepción Quero Jiménez. Servicio de Cardiología  
Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Km 9,100 28034 Madrid**

# TRATAMIENTO CON PGE<sub>2</sub> IV DE 32 RECIEN NACIDOS CON CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DUCTUS DEPENDIENTES

## RESUMEN

**Objetivo del estudio:** El objetivo de este trabajo es constatar el efecto vasodilatador de la Prostaglandina E<sub>2</sub> intravenosa (PGE<sub>2</sub> iv) sobre el ductus arterioso (DA) y su eficacia en el tratamiento de recién nacidos (RN) con cardiopatías congénitas (CC) graves, simples o complejas que cursan con obstrucción severa al flujo arterial pulmonar, sistémico (OFP, OFS) o con Trasposición de las grandes arterias (TGA) y demostrada su eficacia clínica, poder abaratar de manera significativa el coste en el tratamiento de estos enfermos.

**Material y método:** Este trabajo se limita al estudio de una sola cohorte de individuos formada por 32 RN con CC graves en los que es vital la permeabilidad del DA para mantener o aumentar a su través la circulación pulmonar o sistémica. **Criterios de inclusión:** todo RN grave, ingresado, portador de CC ductus dependientes. (CCDD) De los 32 RN el 43,7% presentaban bajo gasto sistémico por padecer formas simples o complejas de OFS y la circulación sistémica era ductus dependiente. (CSDD) El 56,2% eran portadores de CC cianóticas con circulación pulmonar ductus dependientes (CPDD), de éstos, 21,8% por OFP aislado o asociado a otros defectos cardiacos y el 34,4% padecían distintas formas de TGA. Hemos excluidos del estudio los RN con hipoplasia severa del árbol arterial pulmonar. **Método:** todos los enfermos fueron incluidos en un protocolo de estudio que incluía análisis clínico, analítico, radiológico electrocardiográfico (ECG) y ecocardiográfico (ECO) al ingreso y durante su tratamiento.

**Evolución y Resultados:** Tras este estudio encontramos una respuesta satisfactoria del DA a las PGE<sub>2</sub> iv en 96,8%, lo que permitió estabilizarlos para realizar el tratamiento más idóneo en unas condiciones óptimas y de éste modo mejorar los resultados finales. No aparecieron efectos secundarios mayores que obligasen a interrumpir la medicación. Recibieron tratamiento quirúrgico (TQx) 87,5%, tratamiento intervencionista (TInt) 34,4% y tratamiento médico (T Md) solamente 2 enfermos (5,8%). Actualmente viven 25/32 (78,1%): el 94,4% de los RN con CC cianóticas y CPDD, de éstos el 85% con OFP y el 100% de los casos con TGA. De los RN con OFS y CSDD, viven 8/14 (57%)

**Conclusiones:** Los buenos resultados clínicos obtenidos con las PGE<sub>2</sub> iv en este estudio, sólo confirma lo publicado previamente por otros autores y su uso disminuye de forma significativa, respecto a las PGE<sub>1</sub> iv, el coste en el tratamiento de estos enfermos.

**Palabras clave:** Prostaglandinas E, cardiopatías congénitas con circulación pulmonar o sistémica ductus dependiente Trasposición de grandes arterias, ductus arterioso

## INTRODUCCIÓN:

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 contractura 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 DA de los fetos de ovejas con Pa O<sub>2</sub> bajas (2) y es en 1975 cuando Elliot y su equipo tratan con PGE<sub>1</sub> iv a 4 RN con cardiopatía congénita cianótica, obteniendo muy buenos resultados (3) Radford en 1976 trata por primera vez con PGE<sub>1</sub> iv a un RN con interrupción del istmo aórtico(4) Nuestro grupo publicó por primera vez en 1977 los resultados obtenidos con el uso de las PGE<sub>1</sub> iv en 10 RN con CC graves:9 eran cianóticos con OFP y 1 tenía Interrupción del istmo aórtico(6) Desde entonces han sido numerosas las publicaciones (5,7,8) Nosotros hemos publicado nuestros resultados, tanto con las PGE<sub>1</sub> iv como con las PGE<sub>2</sub> orales (9)

**Bioquímica, nomenclatura, metabolismo y mecanismo de acción de las PG.** Son ácidos grasos monocarboxílicos con 20 átomos de carbono, 5 de los cuales (C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) forman un anillo ciclopentano y el resto se distribuyen en dos cadenas alifáticas laterales. Todas las PG tienen un grupo hidroxilo en el C<sub>15</sub>, 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  $\alpha$  o  $\beta$  indica la posición del grupo oxidrilo del C<sub>9</sub> en relación con el plano del anillo pentagonal central.

Las PG provienen de los AGE linoléico y  $\alpha$ -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 dihomogamalinoléico (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 (11). Las PG usadas como vasodilatadores ductales son las PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub>. El AA es su principal precursor, que se encuentra en los fosfolípidos de las membranas celulares; éste es liberado por la acción de una fosfolipasa y una vez liberado, puede seguir los siguientes caminos:

- Nuevo almacenamiento.
- Oxidación por el sistema lipogenasa para dar lugar a los leucotrienos.
- Fijación a las proteínas del plasma, disminuyendo así su disponibilidad.
- Transformación, por el sistema ciclooxigenasa en los endoperóxidos PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, los cuales, mediante un sistema prostaglandín-sintetasa van a dar lugar a las PG estables.

Las PGE circulan en el plasma unidas a las proteínas, especialmente a la albúmina. Su degradación se produce por la oxidación del C<sub>15</sub> y posterior reducción del doble enlace presente entre C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub> debido a la acción de la 15 hidroxiprostaglandín-dehidrogenasa, muy abundante en los pulmones, por lo que su paso por los mismos supone una pérdida del 90% de su actividad biológica. Los metabolitos producidos en el pulmón son sometidos a oxigenación en el hígado y en el riñón y sus productos inactivos son segregados por el riñón.

**Acciones:** 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.

Sobre el sistema cardiovascular las PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> 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.

A nivel renal la síntesis endógena de PGE<sub>2</sub> en las células intersticiales de la médula y túbulo colectores del riñón produce vasodilatación de la arteria renal, disminución de las resistencias y aumento del flujo renal (FR), aumentan la excreción renal de Sodio (Na), la diuresis y la pérdida de agua, por provocar relativa insensibilidad renal a la ADH circulante, disminuyendo la osmolaridad de la orina y estimulando la formación de agua libre. Las PGE<sub>2</sub> renales actúan localmente para prevenir los efectos de la vasoconstricción renal sin afectar a los otros lechos vasculares. (13, 21, 22)

La pared del DA difiere de sus vecinos, aorta y pulmonar, en que su capa media está formada por músculo liso dispuesto circularmente (18, 20, 21, 22) Las PGE actúan sobre el DA inhibiendo la contracción de la musculatura ductal, en consecuencia relajan la pared del mismo y lo mantienen abierto (24, 25, 27). Durante la vida fetal la permeabilidad del DA es un fenómeno activo debido, por un lado a la alta tasa de PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> circulantes, producidas en la placenta, vasos umbilicales y en la propia pared del DA, y por otro por la baja tensión de O<sub>2</sub> en la sangre fetal y el bajo catabolismo de las PGE, a causa de la pobre circulación pulmonar (14, 16, 17) Al nacer se produce un gran descenso del nivel de PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> 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 PO<sub>2</sub> en sangre favorece el cierre, inicialmente funcional, del DA en las primeras horas de vida. (25, 26, 30)

El RN portador de una CC grave, por obstrucción al flujo sistémico, al flujo pulmonar (OFS u OFP) o con TGA necesitan el DA permeable para mantener un flujo sistémico o pulmonar adecuado. Antes del utilizar las PGE, era necesario realizar cirugía muy precozmente y en una situación muy deteriorada del enfermo. El uso terapéutico de las PGE, para mantener permeable el DA, nos ha permitido estabilizar estos enfermos antes de ser sometidos a tratamiento quirúrgico o

intervencionista, cambiando con ello el pronóstico y los resultados médico-quirúrgicos de estos enfermos.

En los RN con TGA, sin OFP, el DA permeable, incrementa el flujo arterial pulmonar y en consecuencia, el volumen de sangre oxigenada que retorna a la aurícula izquierda (AI), y que, en presencia de un foramen ovale (FO) amplio, comunicación interauricular (CIA) o atrioseptostomía de Rashkind, aumentará el paso de sangre oxigenada a la aurícula derecha (AD), ventrículo derecho (VD), y aorta. (Ao); por otro lado en los RN con TGA, el DA les ayuda a mantener un ventrículo izquierdo adecuado y preparado para posteriormente realizar la corrección anatómica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Dado que este trabajo no es un estudio experimental sino que está basado en la práctica clínica habitual, fue presentado y autorizado por la Comisión de Farmacia y Docencia del Centro

Entre enero del año 2000 y junio de 2001 hemos tratado con PGE<sub>2</sub> iv 32 RN con CC graves. De ellos 14/32 RN (43,7%) presentaban bajo gasto sistémico provocado por formas graves, simples y complejas de obstrucción al flujo sistémico (OFS); son CC con CSDD por lo que necesitan permeable el DA para mantener un adecuado gasto sistémico. (coronario, cerebral, renal.) Los otros 18/32 (56,2%) eran portadores de CC con CPDD, necesitan permeable el DA para mantener y/o aumentar el flujo arterial pulmonar; Este grupo presentaba cianosis como síntoma principal; en 7/32 (21,9%) por OFP y 11/32 (34,3%) por padecer distintas formas de TGA; en estos enfermos la permeabilidad del DA mejora la hipoxemia severa y sus graves consecuencias (acidosis metabólica, disfunción miocárdica, etc)

Todos los enfermos fueron monitorizados con ECG y pulsioxímetro. Se les hizo analítica (gases capilares, hemograma, hemostasia y bioquímica básica), chequeo bacteriológico, Rx simple del tórax, ECG y Ecocardiograma, al ingreso, y, a las 24, 72 horas, quinto día tras iniciar la perfusión de PGE<sub>2</sub> iv, y previamente al tratamiento quirúrgico (TQx), intervencionista (TInt) o suprimir la medicación. Estos controles se adelantaron o pospusieron de acuerdo a la situación clínica del enfermo y su respuesta a la medicación. Se constató por escrito tanto la presencia como la ausencia de efectos secundarios relacionados con las PGE. El tratamiento se suspendió tras cirugía, intervencionismo o estabilizar al enfermo para seguir con tratamiento médico y/o alta domiciliaria. Estudiamos la relación entre dosis, eficacia, edad, peso, tolerancia, presencia de efectos secundarios en otros sistemas, interacción con otros medicamentos y complicaciones.

El diagnóstico de la cardiopatía, así como del tamaño y situación del DA, tanto al ingreso como su seguimiento, se hizo, mediante ecocardiografía bidimensional (ECO 2D, HP sonos 4500 y Toshiba), y se confirmó con angiocardiografía en los casos que fue necesario realizar cateterismo o por visión directa en quirófano.

Hubo predominio de sexo masculino, 19 (59,3%) sobre 13 de sexo femenino (40,6%). Este predominio fue particularmente llamativo en el grupo de RN con TGA, de los que 90,9% fueron varones. Todos los enfermos menos 2 (93,7%) eran RN término con peso adecuado a su edad gestacional; 2 fueron pretérmino, de 34 y 35 semanas y 1 de ellos gemelar. El 71,8% tuvo pesos entre 2500 y 3500 grs, el 21,8% fue mayor de 3500 grs y fue menor de 2500 grs, en los 2 pretérmino. La edad de inicio del tratamiento fue menor de 7 días en el 87,5% y mayor de una semana en el 12,5%.

Habían sido tratados previamente con PGE<sub>1</sub> iv el 8 1,2%. Ingresaron en UVI con asistencia respiratoria mecánica (VM) 11 (34,3%), de éstos, 6, (59,5%) tenían TGA y en 5 de ellos (83,33%) hubo que realizar atrioseptostomía de Rashkind urgente.

Para valorar adecuadamente la eficacia de la medicación sobre el DA se analizaron un grupo de variables específicas en función de que fueran RN con CSDD o con CPDD, además de otras comunes a todos.

Los 14/32 RN (43,7%) portadores de CC-CSDD por OFS presentaban formas clínicas moderadas-severas de bajo gasto sistémico; los pulsos arteriales en miembros superiores fueron normales en 4, disminuidos en 7, tensos en 3 y ausentes en 0, en femorales eran normales en 3 disminuidos en 7 y ausentes en 4. La diuresis a las 24 horas de ingresar, fue normal en 7 y estaba disminuida en 7 (< de 2 cc/kg/hora) La creatinina en sangre, al ingreso, era menor de 0,6 mg/dl en 2 casos, entre 0,6 y 1,1 en 8, y mayor de 1 mg/dl en 4 casos. (Tabla I)

De los 18/32 (56,3) RN portadores de CC cianóticas con CPDD, 7/18 (38,8%) tenían OFP severa y 11/18 (61,1%) TGA; todos presentaban cianosis como síntoma principal siendo ésta severa en 8 (44,4%) moderada en 7 (38,8%) y leve en 3. (16,6%) La  $Pao_2$  en gases capilares era menor de 30 mm Hg en 8, entre 30 y 40 en 7, y menor de 45 en 3. El flujo arterial pulmonar, en la Rx simple de torax, estaba disminuido en 8 casos, (de forma severa en 5 y moderada en 3), era normal en 9, todos con TGA, 1 caso con congestión veno-capilar, padecía una atresia pulmonar asociada a una cardiopatía compleja con drenaje venoso pulmonar anómalo infradiafragmático (DVPATI) Tabla II

El DA en el ECO realizado al ingreso estaba permeable en 30/32 (93,7%) siendo grande en 16 casos (50%), de éstos el 50% eran RN con CSDD y 50% con CPDD, moderado en 8, (25%) pequeño en 6. (18,7%) y cerrado en 2, (6,25%) ambos eran RN con OFS y CSDD.

De los 26 RN que habían recibido tratamiento previo con  $PGE_1$  iv, el DA era pequeño en 4 (15,4%) y 1 (3,8%) lo tenía cerrado. Figura 1

La dosis inicial de  $PGE_2$  iv, en mcg/Kg/min, fue menor de 0,01 en el 28,1%, entre 0,01-0,03 en el 65% y mayor de 0,03 en un 6,2%; esta dosis, inicial, se disminuyó en un 62,5% hasta 0,001 mcg/kg/min, hubo que aumentarla hasta un máximo de 0,05 mcg/kg/min en el 21,8%, y se mantuvo sin cambios en el 15,6% enfermos. La duración del tratamiento fue en el 28,12% menor o igual a 7 días, entre 7 y 14 días en el 59,37% y mayor de 14 días en el 12,5%. Tablas III y IV

## RESULTADOS Y EVOLUCION

En los 14 RN con OFS, tras el tratamiento con PGE<sub>2</sub> iv, encontramos aumento de los pulsos arteriales en MS en el 28,5% y no se modificaron en el 71,4%. Los pulsos femorales mejoraron en el 64,2%, de éstos, en 4 casos estaban ausentes a su ingreso; no se modificaron en el 35,7%. Las tensiones arteriales sufrieron menos cambios. La diuresis, tras 24 horas de perfusión iv de PGE<sub>2</sub>, aumentó en el 71,4%, de éstos, el 50% había ingresado en oligo-anuria; se mantuvo normal en el 28,5% y no disminuyó en ningún caso. Los controles analíticos mostraron disminución de la creatinina en sangre en todos los enfermos. (Tabla III)

De los 18 RN con CC por OFP y CPDD. La Pao<sub>2</sub> capilar aumentó en el 88,8%, correspondiendo en un 90,9% a RN con TGA y un 85,7% RN con OFP, permaneció igual en el 5,5% y en 1 caso con TGA no se pudo valorar, por ser las muestras obtenidas de diferentes vías. El flujo pulmonar, en Rx simple de tórax, aumentó en el 72,2%, siendo este aumento en el 100% de los RN con OFP y en el 63,6% de los casos con TGA, se mantuvo sin cambios en el 27% 4 de ellos con TGA y 1 con OFP asociado a DVPATI. (Tabla IV)

Tras la perfusión de PGE<sub>2</sub> iv, el DA aumentó en un 26,6% de ellos, 6 tenían OFP y 2 OFS (se reabrió en los 2 casos que lo tenían cerrado); se mantuvo sin cambios en el 70%, de éstos, el 50% con CPDD y 50% con CSDD; disminuyó, (se cerró) en 1 caso con OFP (Figura 2)

Efectos secundarios: el 28,1% no tuvieron ningún efecto secundario. Presentaron varios efectos asociados el 31,2%, todos ellos fueron menores, siendo el edema parpebral el más frecuente encontrándose en el 43,7%; presentaron taqui-bradiarritmia el 34,3%, con máximas de 190 l/m y mínimas de 100 l/m, y febrícula en el 31,2%; tanto la febrícula como la taquicardia se normalizaron al disminuir la dosis, persistiendo el edema parpebral aun con dosis bajas. Ninguno presentó otros efectos secundarios atribuibles a la acción de las PGE y en ningún caso fue preciso suspender el tratamiento (Figura 3) No hemos encontrado complicaciones bioquímicas hematológicas (cénicas ni analíticas), gastrointestinales ni óseas, así como tampoco encontramos interferencias con otros tratamientos. Un caso presentó convulsión generalizada con dosis mínimas de PGE<sub>2</sub> iv; en la ecografía vascular cerebral presentaba trombosis del seno venoso longitudinal. Tablas III y IV

**Evolución:** (Tabla V) Recibieron tratamiento quirúrgico 28/32 (87,5%), el 89,3% de ellos, eran menores de 1 mes y 10,7%, menores de 3 meses. De los RN operados 16 (57,1%) tenían CC con CPDD, (5 por OFP y 11 con TGA) y 12 (42,8%) eran CC con CSDD. Tratamiento intervencionista, sólo, se hizo en 2 RN, 1 con OFP y 1 con OFS y asociado a cirugía 9 casos, (8 atrioseptostomía de Rashkind y 1 valvuloplastia aórtica ineficaz seguida de valvulotomía quirúrgica aórtica.) Con tratamiento médico exclusivo estuvieron 2 enfermos, 1 con OFP y 1 con OFS. Tabla V. Figura 4

De los 14 RN con OFS actualmente viven 8 (57,1%); de ellos 7 (50%) con cirugía y 1 (7,1%) con valvuloplastia aórtica a los 5 meses de edad. Murieron 6 (42,8%), con tratamiento quirúrgico

5/12 (41,6%) de éstos 3 tenían VIH, 1 Interrupción del istmo Ao asociado a estenosis Ao valvular y subvalvular severa y 1 con estenosis aórtica valvular severa, murió tras valvulotomía quirúrgica después de una valvuloplastia aórtica ineficaz a los 2 días de vida. Con tratamiento médico, esperando cirugía, murió 1/1 (100%) portador de un VIH.

De los RN con CC-CPDD actualmente viven 17/18 (94,4) de ellos 15/16 (93,7%) con tratamiento quirúrgico, 1 caso (6,25%) con valvuloplastia pulmonar neonatal eficaz y 1 caso (6,25%), portador de estenosis pulmonar moderada, solo tratamiento médico. De los 15 RN vivos con tratamiento quirúrgico, actualmente viven 14 (93,3%) de ellos 80% (4/5) con OFP y el 100% (11/11) de los casos con TGA. En los 4 RN con OFP se realizó derivación cavo-pulmonar en 1 caso, reconexión VD a tronco pulmonar en otro, y en 2 casos, fistula sistémico pulmonar. De los 11 RN con TGA se hizo corrección anatómica tipo Jatene en el 90,9% (10/11) y tipo Rastelli en 1 caso. La mortalidad quirúrgica para los RN con CPDD ha sido el 6,2% (1/16), era un caso complejo con OFP asociado a DVPAT infradiafragmático al que se le hizo corrección completa, muriendo durante la cirugía. La mortalidad global para este grupo fue del 5,6%. (1/18)

La mortalidad global ha sido del 21,8%(7/32), siendo de un 5,5% en el grupo de RN con CC cianóticas y del 18,7% para los RN con OFS. (Figura 5)

**CONCLUSIONES:** Tras el tratamiento con PGE<sub>2</sub>iv, en 32 RN con CC graves, el 96,8% consiguieron estabilizar su situación clínica y hemodinámica para su posterior tratamiento quirúrgico, intervencionista o médico.

Después de este estudio constatamos la eficacia de las PGE<sub>2</sub> iv para mantener y reabrir el ductus arterioso en los RN con cardiopatía congénita graves que cursan con obstrucción severa aórtica o pulmonar así como con trasposición de las grandes arterias (TGA) y necesitan del mismo para poder mantener, a su través, un adecuado flujo sistémico o pulmonar, logrando estabilizarlos antes de ser sometidos a otros tratamientos paliativos o correctores, médicos quirúrgicos o intervencionistas. Los efectos secundarios presentados han sido menores y todos fueron controlados al disminuir la dosis administrada

No hemos podido sacar conclusiones respecto a la relación entre eficacia y edad de inicio del tratamiento ya que el 82,1% había recibido PGE<sub>1</sub> iv previamente y el 93,7% lo tenían permeable al ingreso, los 2 casos (6,25%) que lo tenían cerrado al ingreso, se reabrieron permaneciendo pequeño en uno y grande en el otro. Solo un caso, con estenosis pulmonar severa que mostraba pequeño el DA al ingreso se cerró en la evolución, a pesar de reiniciar tratamiento con PGE<sub>1</sub> iv.

Al estudiar la relación entre permeabilidad del DA y cardiopatías encontramos que el 100% de los RN con CC cianóticas mantenían permeable el DA al ingreso, 2 de ellos sin tratamiento previo con PGE<sub>1</sub> iv, mientras que los RN con OFS, el 85,7% lo mantenían permeable al ingreso y el 14,2% estaba cerrado a pesar de que 1 había sido tratado con PGE<sub>1</sub>iv. Esto confirma el hecho, ya demostrado, de que las bajas tensiones de O<sub>2</sub> favorecen la permeabilidad del DA.

Sí parece existir relación entre la dosis administrada y el tamaño del DA; al estudiar ésta encontramos que con dosis menores de 0,1 mcg/kg/min solo aumenta el tamaño del DA en 2 casos (6,25%), permanece sin cambios en 6 casos (18,7%), y disminuyó en 1 caso (3,12%). Con dosis entre 0,01-0,03 mcg/kg/min aumentó en 7 (21,8%), quedó igual, grande, en 13 (38,2%) y disminuyó en 1 (3,1%). Dosis mayores de 0,03 mcg/kg/min no modificaron el tamaño del DA; de estos datos deducimos que la dosis inicial más eficaz, tras este estudio, estuvo entre 0,01– 0,03 mcg/kg/min. La dosis de mantenimiento osciló desde 0,03 a 0,001 mcg/kg/min. (24, 25, 28.).

En los controles ecocardiográficos no hemos encontrado, por el momento, datos directos ni indirectos que nos indiquen una diferencia significativa en los efectos sobre la presión pulmonar así como sobre el tamaño de las ramas pulmonares de las PGE<sub>2</sub> iv respecto a las PGE<sub>1</sub> iv, no obstante comprendemos la cortedad de la serie.

Por la acción de las PGE<sub>2</sub>, a nivel renal, aumentando la excreción de sodio y agua creemos son las de elección para el tratamiento de los RN con CC con CSDD, (7, 19, 20, 26, 28, 31.)

El coste medio con PGE<sub>1</sub> IV es de 22,10 euros por enfermo y día, mientras que la misma dosis de PGE<sub>2</sub> IV sería de 1,20 euros por enfermo y día. (Tabla VI)

Creemos importante esta comunicación debido, en primer lugar, a los buenos resultados obtenidos clínicamente y, en segundo lugar, por el hecho de que el uso de la PGE<sub>2</sub> IV reduce notablemente el costo en el tratamiento de estos enfermos, respecto a las PGE<sub>1</sub> con unos resultados superponibles.

En resumen, podemos decir que el conocimiento de las PGE y su aplicación terapéutica en RN con CC graves, con CPDD o CSDD ha supuesto el mayor avance en la terapéutica médica de la cardiología pediátrica de los últimos 20-30 años, consiguiendo disminuir la mortalidad en esta etapa de la vida, mejorando ostensiblemente los resultados quirúrgicos y médicos y aumentando las expectativas de vida de estos enfermos, algunos de los cuales morían prematuramente sin cirugía (formas severas de Ebstein neonatal) y actualmente, gracias a esta medicación pueden superar esta primera etapa de la vida tan crucial para ellos pudiendo muchos conseguir una vida y calidad de vida inesperadas antes de aparecer esta medicación. Tenemos conocimiento de que debido al elevado precio de la PGE<sub>1</sub> iv hay países que no tienen acceso a esta medicación por ello nos gustaría publicar este trabajo y animar a los Cardiólogos Pediatras, Neonatólogos e intensivistas a utilizarla.

## **LISTA DE ABREVIATURAS QUE APARECEN EN EL TEXTO Y TABLAS**

Aorta (Ao), Aorta ascendente (AoAsc) Arco Aórtico (ArAo), atresia Aórtica (AtAo), ácidos grasos esenciales (AGE), atresia Pulmonar (AtP), atresia Tricúspide (AtTr), Cardiopatías Congénitas (CC), Comunicación interauricular (CIA), Comunicación interventricular (CIV), Coartación aórtica (CoAo), Cardiopatías Congénitas Ductus Dependientes (CCDD), Circulación Pulmonar Ductus Dependiente (CPDD), Circulación Sistémica Ductus Dependiente (CSDD), Defecto del septo Aurículo-Ventricular (DSA-V), Ductus Arterioso (DA), Doble Salida del Ventrículo derecho (DSVD), Drenaje Venoso Pulmonar Anómalo total Infradiafragmático (DVPATI), Estenosis Aórtica Valvular (EaoV), Estenosis Aórtica subvalvular (EaosubV), Estenosis Pulmonar Valvular (EPV), Estenosis Pulmonar subvalvular (EpsubV), Foramen Ovale (FO), Interrupción del Istmo Aórtico (Int.Ist.Ao), Insuficiencia Valvular (Ins.V), Obstrucción al Flujo Arterial Pulmonar (OFAP), Obstrucción al Flujo Arterial Sistémico (OFAS), Prostaglandina E (PGE), Recién Nacido (RN), sin cambios (SC), Tratamiento Quirúrgico (TQx), Tratamiento Intervencionista (TInt), Tratamiento Médico (TMed), Trasposición de Grandes Arterias (TGA), Tronco Pulmonar (TP), Ramas Pulmonares (RP), Valvuloplastia balón(VB)Ventrículo Derecho Hipoplásico (VDH), Ventrículo Izquierdo Hipoplásico (VIH).

## BIBLIOGRAFÍA

1. VON EULER, V.S. **On the specific vasodilating and plain muscle stimulating substances from accessory genitalia in man and in certain animals.** J. Physiol. 1936, 88: 213-234.
2. LEWIS, A.J. and EYRE, P.: **Some cardiovascular and respiratory effects of prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> alpha in the calf.** Prostaglandins, 1971, 2, 55.
3. KELLEMAN A, BINIENDA Z, DING X.Y, RITTENHOUSE L, MITCHELL M., NATHANIELSZ P.V. **Prostaglandin production in the umbilical and uterine circulations in pregnant sheep at 129-136 days gestation.** J. Dev. Physiol. 1992, 17 (2): 63-67.
4. PIPER PJ, VANE JR, and WYLLIE JH, **Inactivation of prostaglandins by the lungs.** Nature, 1970, 225, 600.
5. OLLEY PM., COCEANI F, KENT G.: **Inactivation of prostaglandin E<sub>1</sub> by lungs of the foetal lamb.** Experientia , 1974, 30: 58.
6. VAN DER PLAETSEN L, THIERY M., AMY JJ, DE HEMPTINNE, and D: **Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> therapy on the cerebral cortex.** Lancet, 1974, 1: 1226.
7. TAKIZAWA T, IKEDA Y, ARISHIMA K., YAMAMOTO M., TOGASHI H., NAMBA Y, SOMIYA H., EGUCHI and : **Dilating effects of prostaglandin on the constricted ductus arteriosus in newborn rats.** J. Toxicol. Sci. 1995, 20 (1): 29-32.
8. COCCEANI, F. and OLLEY, P.M. **The response of the ductus arteriosus to prostaglandins.** Can. J. Physiol. Pharmacol., 1973, 51: 220-225.
9. ELLIOT RB, STARLING, M.B. and NEUTZE, J.M.: **Medical manipulation of the ductus arteriosus.** Lancet, 1975, 1: 40.
10. RADFORD, D.Y., BLOOM, KR., COCCEANI, F, FARIELLO, R. and OLLEY, PM.: **Prostaglandin E<sub>1</sub> for interrupted aortic arch in the neonate.** Lancet, 1976, 10: 95.
11. PETER, M., OLLEY, M.B., COCEANI, F. and BODACH, E. **A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations.** Circulation, 1976, 53: 728-731.
12. NEUTZE, J.M., STARLING, M.B., ELLIOT, R.B. and BARRALT-BOYES, B.G.: **Palliation of cyanotic congenital heart disease in infant with E-Type prostaglandins.** Circulation, 1977. 55: 238-242.
13. LEWIS, A.B., TAKAHASHI, M., and LURIE, P.R. **Administration of prostaglandin E<sub>1</sub> in neonates with critical congenital cardiac defects.** J. Pediatr., 1978, 93: 841-845.

14. CLYMAN, R.I.F., MAURAY, CH., ROMAN, A.M., RUDOLPH. **PGE<sub>2</sub> is a more potent vasodilator of the lamb ductus arteriosus than is either PGI<sub>2</sub> or 6-keto PGFa**, Prostaglandin, 1978, 16: 259-264.
15. COE, J.Y., RADLEY-SMITH, R. and YACOU, M.: **Management of the tricuspid atresia with orally administered prostaglandin E<sub>2</sub>**. J. Pediatr., 1982, 100: 496-497.
16. MORENO, T., BURGUEROS, M., HERRAIZ, I., QUERO, C., SÁNCHEZ, P.A., OMEÑACA, F. y MARTÍNEZ, A.: **Perfusión con prostaglandinas (PGE) en neonatos con cardiopatía severa**. Rev. Esp. Cardiol., 1978, 31: 335-338.
17. CLYMAN, R.I., C. BRETT, F., MAURAY: **Circulating prostaglandin E<sub>2</sub> concentrations and incidence of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome**. Paediatrics, 1980, 66: 725-729.
18. LINDA, A., LINDAY, MD. and MARY ALLEN ENGLE, MD.: **Prostaglandin treatment of newborns with ductal-dependent congenital heart disease**. Pediatric Annals, 1981, 10.
19. SHLEGEL, W., STEIN, W., TOUSSAINT, R., LÖSER, H., HILGEMBERG, F. and SCHNEIDER, H.P.G.: **Concentrations of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> in the cardiovascular system of infants with persisting patent ductus arteriosus**. Horm. Metabol. Res. 1983, 15: 377-379.
20. HERRAIZ SARACHAGA, J.I., NASCIMENTO SIMOES, L., CASANOVA GÓMEZ, M., CAZZANIGA BULLÓN, M. y QUERO JIMÉNEZ, M.: **Dilatación del ductus arterioso con prostaglandina E<sub>1</sub> en 32 neonatos con cardiopatía congénita**. Rev. Lat. Cardiol. 1983. 4: 359-368.
21. CABRERA, A., LEKUONA, I., SANTIAGO, M., PASTOR, E., LÓPEZ DE HEREDIA, Y., PALOMAR, S... MOLINUEVO, J., ZABALZA, I. y CABRERA, J.: **Las prostaglandinas en el neonato con cardiopatía grave**. An. Esp. Pediatr. 1987, 26, 4: 246-250.
22. SILOVE, E.D., COE, J.Y., SIHU, M.F. et AL.: **Oral prostaglandin E<sub>2</sub> in ductus-dependent pulmonary circulation**. Circulation, 1981, 63: 682-688.
23. SILOVE, E.D., ROBERTS, D.G.V. and DE GIOVANNI, J.V.: **Evaluation of oral and low dose intravenous prostaglandin E<sub>2</sub> in management of ductus dependent congenital heart disease**. Arch. of Disease in Childhood, 1985, 60: 1025-1030.
24. SILOVE, E.D.: **Pharmacological manipulation of the ductus arteriosus**. Arch. of Dis. Child. 1986, 61: 827-829.
25. THANOPOULOS, B.D., ANDREOU, A. and FRIMAS, C.: **Prostaglandin E<sub>2</sub> administration in infants with ductus-dependent cyanotic congenital heart disease**, Eur. J. Pediatr., 1987, 146: 279-282.

26. MCMAHON, P., GORHAM, P.F., ARNOLD, R., WILKINSON, J.C., HAMILTON, DI. **Pulmonary artery growth during treatment with oral prostaglandin E<sub>2</sub> in ductus dependent cyanotic congenital heart disease.** Arch. Dis. Child. 1983, 58: 187-189.
27. QUERO JIMÉNEZ, M.: **Tratamiento médico y por medio del cateterismo intervencionista del neonato grave con cardiopatía congénita.** Ann. Esp. Pediatr. , 1987, 27, 2: 83-85.
28. DANFORD. D.A., RAYBURN, W.F., MILLER, A.M, FELIX, G.L. and BUSSEY, M.E.: **Effects of low intravaginal doses of prostaglandin E<sub>2</sub> on the closure time of the ductus arteriosus in term newborn infants.** J. Pediatr. 1993, 122, 4: 632-634.
29. SHIRAI, M., MOTOYA, M., FUNAHASHI, H., MASAOKA, T., YAMAMOTO, M. ARISHIMA, K., AKAHORI, F., EGUCHI, Y.: **Protective effects of prostaglandin E<sub>2</sub> on the paraquat-induced constriction of the fetal ductus arteriosus in the rat.** J. Vet. Med. Sci. 1995, 57, 3: 497-498.
30. JARKOVSKA, D., JANATOVA, T., HRUDA, J., OSTADAL, B., SAMANEK, and M.: **Effect of prostaglandin E<sub>2</sub> in the ductus arteriosus in the newborn rat. An ultra structural study.** Physiol. Res. 1992, 41 (4): 323-330.
31. SMITH, G.C., MCGRATH, and J.C.: **Prostaglandin E<sub>2</sub> and fetal oxygen tension synergistically inhibit response of isolated fetal rabbit ductus arteriosus to nor epinephrine.** J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992, 17 (6): 861-866.