

Manipulación farmacológica del ductus arterioso

Parte I. Dilatación del ductus arterioso con prostaglandina E₁

MARIANO ITHURRALDE*
MARIA ALICIA GARCIA NANI*
RODOLFO NEIROTTI**
CARLOS SEARA*
Departamento de Pediatría,
Hospital Italiano de Buenos Aires.

* Sección Cardiología.
** Sección Cirugía Cardiovascular.

Este trabajo obtuvo el Premio Accésit de la SAC 1982.

Recibido para su publicación 10/1982
Aceptado 12/1982

Evaluamos en forma prospectiva en un grupo de pacientes, la posibilidad de manipular farmacológicamente el ductus arterioso. Prostaglandinas (Prostin E1 Upjohn) fueron empleadas en un intento de mantener el ductus permeable e inhibidoras de la síntesis de prostaglandinas (indometacina) se usaron para producir su cierre en recién nacidos pretérmino. El primer grupo consta de 16 recién nacidos a término con cardiopatías congénitas con obstrucción completa del flujo sanguíneo pulmonar y en los cuales su sobrevivencia dependía de la permeabilidad del ductus. Se empleó una infusión de PGE 1, 0,01 microgramo/kg/min, obteniéndose en todos ellos una elevación significativa de la PA O₂ ($P < 0,0001$) con una franca mejoría clínica y hemodinámica. El otro grupo consistió en 20 recién nacidos pretérmino con ductus arterioso permeable y en insuficiencia cardíaca. Se empleó indometacina a 0,2 mg/kg/dosis por vía intramuscular, obteniéndose el cierre permanente del mismo con desaparición de los síntomas hasta el alta en el 75% de los pacientes. En este grupo encontramos que el efecto de la indometacina estaba relacionado con la edad gestacional. En aquellos pacientes con más de 29 semanas tuvimos 87% de éxito y 20% de fracasos ($P < 0,01$). Y en aquellos menores de 29 semanas el éxito fue sólo de 15% ($P < 0,005$). Los efectos colaterales fueron mínimos en ambos grupos, predecibles y evitables. Se demuestra de este modo la factibilidad de manipular farmacológicamente el ductus con éxito, dilatándolo en cardiopatías cianóticas ductus dependientes o cerrándolo en pretérminos en los cuales el tratamiento conservador ha fracasado.

Consideraciones generales

En la cardiología infantil se ha observado desde años atrás un grupo de pacientes que, en el período neonatal, por defectos cardíacos con obstrucción completa o severa en la arteria pulmonar, estaban críticamente enfermos, y dependían del ductus arterioso para su sobrevivencia. Es sabido que el mismo, usualmente, comienza su cierre en las primeras horas o días después del nacimiento. El flujo pulmonar se reduce, provocando una progresiva hipoxemia y acidosis incompatible con la vida. Durante muchos años se buscaron diversas técnicas quirúrgicas, paliativas o correctoras, tendientes a aumentar el flujo pulmonar y evitar el deterioro del recién nacido.

Se ha demostrado, en pacientes portadores de atresia o estenosis pulmonar extrema con ductus arterioso permeable, que las prosta-

glandinas E₁ y E₂ (PGE₁ y PGE₂), infundidas en una vena periférica, dilatan el ductus.^{1,2}

Estos primeros aportes de la literatura estimularon a muchos centros cardiológicos infantiles a estudiar con más detalle el efecto de las PGE₁ sobre el ductus arterioso, así como sus acciones colaterales y aplicación en otras cardiopatías congénitas.

Historia y bioquímica de las prostaglandinas (PG)

Estas sustancias fueron descubiertas en el fluido seminal humano por Kurzrok y Lieb³ en 1930, cuando realizaban investigaciones sobre inseminación artificial. Similares observaciones fueron publicadas por Goldblatt.⁴

Estos agentes fueron redescubiertos en 1934 por Von Euler,⁵ en la glándulas vesicales de las ovejas, pensándose que eran lípidos, muy probablemente ácidos grasos, pudiendo ser parcialmente purificados con extracción con éter; de allí la designación con la letra "E" de una de las familias de las PG. También es interesante recordar que el autor originariamente las llamó "vesiglandinas" (1936)⁵ y solamente más tarde "prostaglandinas", su nombre actualmente aceptado.

Karin y Rao,^{6,7,8} han hecho recientemente una revisión más profunda de la perspectiva histórica de estas sustancias. La actividad biológica del fluido seminal y de los extractos de próstata ha sido reconocida durante muchos años. Ya en la China antigua el líquido seminal de jóvenes adultos era considerado de valor terapéutico en pacientes con úlcera gástrica (Chau, 1972).⁵ En algunas tribus de Africa del Norte la ingestión del semen del padre era utilizado para iniciar el trabajo de parto cuando éste estaba demorado (Harley, 1941).⁵

La actividad farmacológica de los extractos de próstata fue primariamente demostrada por Japelli y Scarfa en 1906,^{6,7,8} quienes observaron un aumento en la presión sanguínea del perro después de la inyección de glándula prostática de toro y de perro. En contraste, extractos acuosos de próstata humana producían una caída en la presión arterial del perro (Báttez y Boulet, 1913).⁵

Kurzrok y Lieb,³ en 1930, encontraron que el semen fresco alteraba la motilidad del útero

humano *in vitro*.

Unos años más tarde, Von Euler (1934 y 1935)⁵ y Goldblatt (1933 y 1935),⁴ independientemente, observaron la estimulación del músculo liso con extractos de fluido seminal humano, siendo el primero de los investigadores quien firmemente estableció que el efecto farmacológico del principio activo del fluido seminal era debido a una sustancia completamente nueva que llamó prostaglandina, en la creencia de que se originaba en la glándula prostática.

Ya cuando Eliasson, en 1959,⁵ comprobó que las PG se originaban en las vesículas seminales, su nombre había sido firmemente establecido. El trabajo no progresó sino hasta 1960,⁶ cuando los componentes purificados fueron cristalizados, su estructura determinada y diseñados los métodos de radioinmunoensayo para su determinación.

Las PG son un grupo de 20 ácidos grasos carbonados, siendo la biosíntesis y su acción farmacológica un tema sumamente complejo.^{10,11,12,13,14,15,16,17,18,19} La siguiente discusión intentará dar una visión simple de este problema.

Los precursores inmediatos son el ácido diomo-alfa-linoleico y el ácido araquidónico; éstos son primariamente de origen dietético,^{13,14} aunque existen cantidades importantes que pueden ser sintetizadas en mamíferos a partir del ácido linoleico. Estos ácidos grasos son almacenados como fosfolípidos y su primer paso para la síntesis de prostaglandina es su liberación por la acción de una fosfolipasa.

El ácido diomo-alfa-linoleico es activado por una cicloxigenasa y da origen a la PGE a través de los endoperóxidos PGG₁ y PGH₁.¹⁹ La PGE₁ es una sustancia fuertemente vasodilatadora e inhibe la agregación plaquetaria. Esta última propiedad se cree que es el resultado de la estimulación de la adenilciclase, siendo el AMP cíclico resultante inhibidor de la agregación plaquetaria.

El ácido araquidónico da origen a dos series de PGE y a una variedad de productos relacionados. El más importante de éstos parece ser el Tromboxane A₂ (TXA₂),¹¹ un poderoso agente vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria, y el Prostaciclín, un potente vaso-

dilatador y antiagregante plaquetario. Debido a esta acción antagónica se ha propuesto que estas dos sustancias juegan un rol en el control homeostático, en la agregación plaquetaria y en el flujo arterial.

Prostaglandinas y ductus arterioso

El concepto del empleo de PGE₁ para mantener permeable el ductus arterioso en recién nacidos proviene de trabajos que mostraron la gran actividad de las mismas sobre el músculo liso, hecho que era inusualmente dependiente de la concentración de oxígeno. Los experimentos *in vitro*,²⁰ con tiras de tejido ductal de cordero *in vivo*,^{21,22} demostraron que la PGE₁ relajaba significativamente este tejido aun a baja concentración de oxígeno, pero tenía poco efecto o casi ninguno después de la exposición al mismo.

En base a las consideraciones anteriores, y con el objeto de observar los resultados de la infusión de PGE₁, se estudió un grupo de pacientes con obstrucción al flujo pulmonar por estenosis pulmonar extrema y/o atresia pulmonar, ductus dependiente, asistidos en la Sección Cardiología Infantil del Hospital Italiano de Buenos Aires.

MATERIAL Y METODOS

Dieciséis pacientes fueron infundidos con PGE₁* desde el 25 de setiembre de 1979 hasta el 20 de mayo de 1982. Los niños tenían evidencias de obstrucción extrema o completa al flujo pulmonar. Sus edades, pesos y cardiopatías congénitas acompañantes se detallan en la Tabla 1. El diagnóstico fue confirmado por cateterismo cardíaco en todos los pacientes. La infusión se ajustó a un protocolo que debía ser cuidadosamente completado para cada paciente.

La PGE₁ fue infundida durante el cateterismo cardíaco en dos pacientes, mientras que en los restantes, debido a bases clínicas consistentes, que permitían sospechar el diagnóstico, la infusión fue realizada previa al estudio hemodi-

Tabla 1

Pte. N°	Diagnóstico	Edad (días)	Peso (g)
1	T. de Fallot EP extrema Ductus	2	3.000
2	TCGV - CIV AP - Ductus	2	2.800
3	AP - Hipo. VD Ductus	2	3.100
4	AP - Hipo. VD Ductus	1	3.200
5	" " "	1	2.800
6	EP extrema - Ductus	15	4.000
7	AP Hipo. VD - Ductus	2	2.900
8	AP Hipo. VD - Ductus	2	2.750
9	T. de Fallot AP - Ductus	2	2.020
10	VU - AP Ductus	1	2.900
11	TCGV - CIV AP - Ductus	2	3.300
12	AP - Hipo. VD Ductus	2	3.100
13	AP - Hipo. VD - Ductus	1	3.000
14	" " "	1	3.200
15	" " "	1	3.400
16	VU - AP - Ductus	2	2.900

Abreviaturas: TCGV: Transposición de grandes vasos. AP: Atresia pulmonar. Hipo.VD: Hipoplasia de ventrículo derecho. EP: Estenosis pulmonar. VU: Ventrículo único. CIV: Comunicación interventricular.

námico. La duración de la misma se prolongó desde 6 horas a 17 días.

Los parámetros por los cuales el ductus fue considerado permeable fueron:

1) Aumento significativo de la saturación (SATO₂) y de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂).

2) Aparición de soplo continuo en región infraclavicular izquierda.

3) Visualización del ductus arterioso durante el cateterismo cardíaco en forma directa o indirecta mediante la opacificación del tronco y ambas ramas de arteria pulmonar.

La infusión se realizó en una vena periférica en todos los pacientes, excepto en el N° 1, en

* La PGE₁ fue provista por Laboratorios Upjohn.

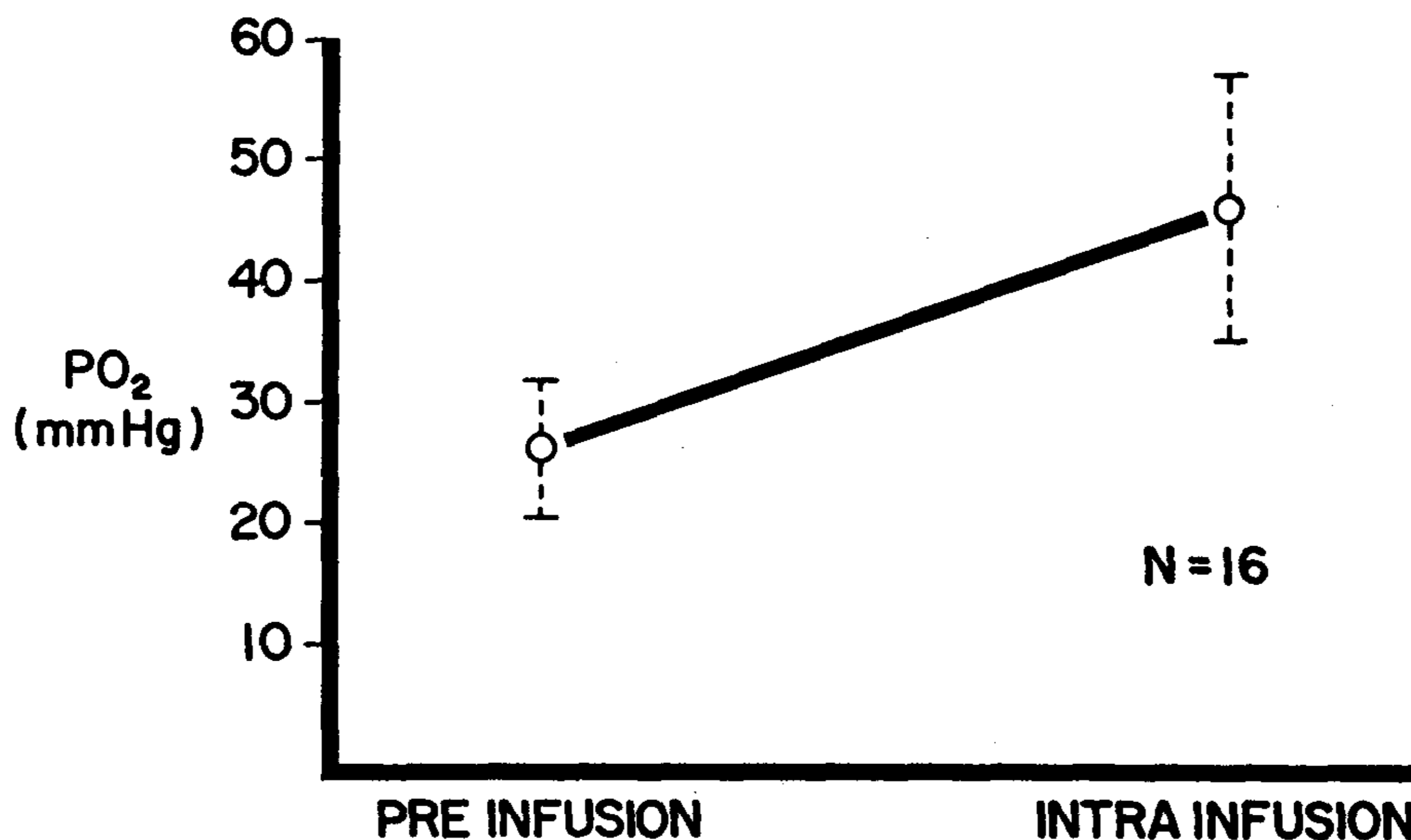


Fig. 1. PO₂ arterial antes y durante la infusión de PGE₁. La línea punteada representa la media \pm DS. La Δ PaO₂ es ampliamente significativa ($p < 0,0001$).

quien se efectuó en aorta ascendente. En todos los casos se infundió la PGE₁ a una dosis inicial de 0,1 microgramo/kg/min, calculada para 24 horas con bomba infusora.

RESULTADOS

En los 16 pacientes se obtuvo un aumento de la PaO₂ significativo. El promedio de las mismas fue desde $26,2 \pm 4,5$ mmHg en la preinfusión, hasta $46,3 \pm 11,3$ mmHg postinfusión (Fig. 1). Estas cifras son altamente significativas ($P < 0,0001$). El aumento mayor de la PaO₂ correspondió al paciente N^o 9, en el cual la misma fue de 22 a 68 mmHg.

Valores semejantes en porcentaje de aumento se obtuvieron en la SATO₂. Fueron notorias además las modificaciones hacia la normalidad del equilibrio ácido base.

Los efectos colaterales y su incidencia se detallan en la Tabla 2 y consistieron en: apnea, hipertermia, insuficiencia cardíaca y vasodilatación facial y general. El paciente N^o 3 presentó apnea seguida de paro cardíaco, del cual no fue posible recuperarlo, comprobándose luego, por punción ventricular, la presencia de una hemorragia cerebral masiva.

DISCUSION

El presente trabajo constituye la primera experiencia nacional en la dilatación del ductus arterioso con PGE₁ en niños con cardiopatía congénita cianótica ductus dependiente. Existen algunos aspectos a considerar con respecto a la administración de las mismas. Las referencias en la literatura^{1,23,24,25,26,27,28,29,30} relacionadas con la infusión de la droga tienen algunas coincidencias, pero también algunas discrepancias con nuestro trabajo. Está descrito (Freed y colaboradores)²⁸ el hecho de que la PGE₁ aparenta ser menos efectiva en aquellos pacientes que tienen una PaO₂ mayor de 30 mmHg. Estos valores sugerirían que el ductus arterioso se encuentra permeable, o que algún tipo de circu-

Tabla 2

Efectos colaterales	N ^o	%
Hipertermia	6	40 %
Apnea	5	33 %
Insuficiencia cardíaca	1	6,6%
Vasodilatación periférica	1	6,6%

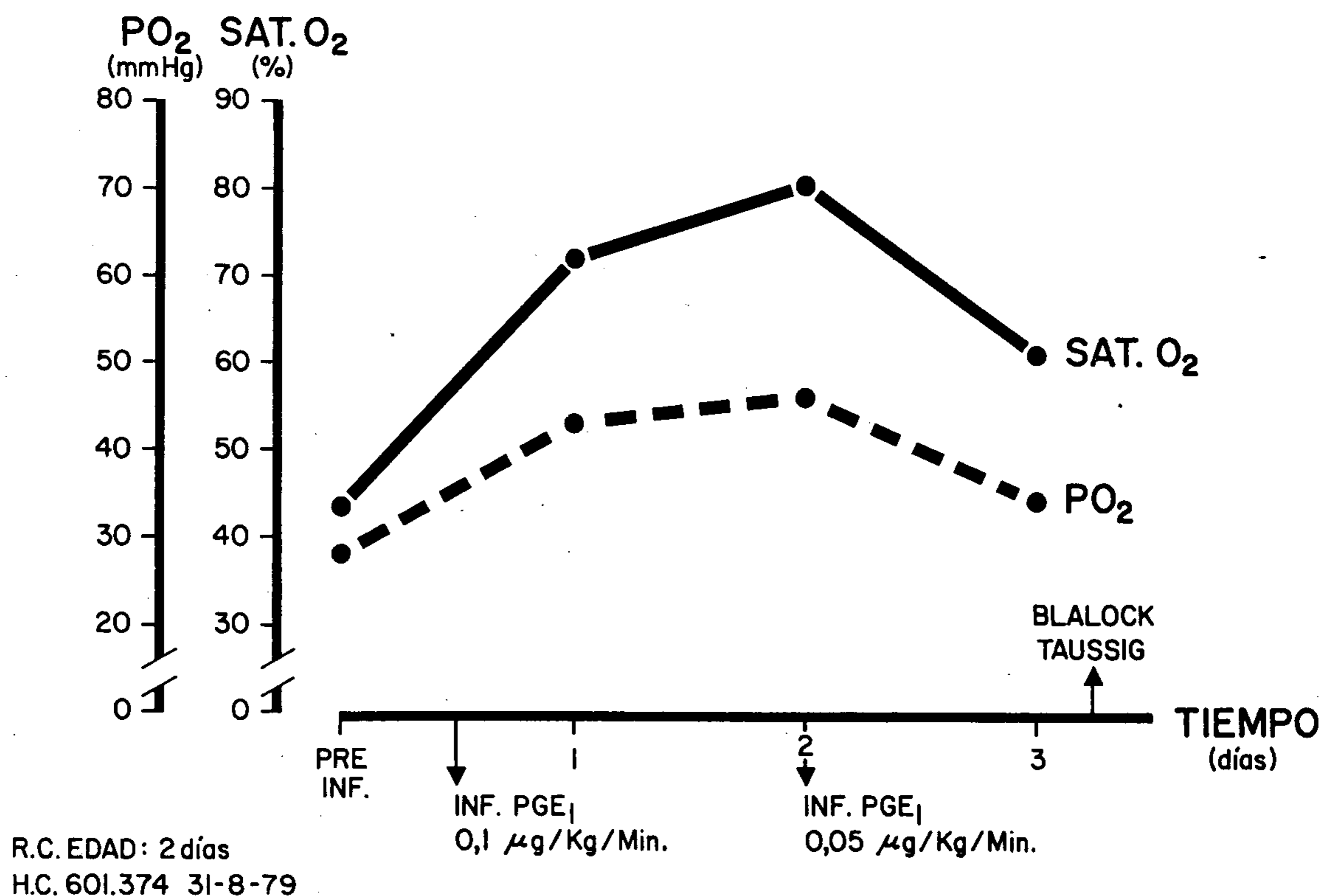


Fig. 2

lación colateral aortopulmonar mantendría un adecuado flujo pulmonar y una PaO₂ aceptable.

En nuestros pacientes la PaO₂ arterial promedio y/o aislada no fue superior a los 30 mmHg, por lo que no tenemos otra forma de demostrar que el ductus no responde a PaO₂ superiores a ese valor.

Además, Freed y colaboradores²⁸ observaron que la PGE₁ no es efectiva para dilatar el ductus más allá de las primeras 96 horas de vida, sosteniendo los autores que para esa edad ha completado su cierre anatómico o, por el contrario, se ha producido un cierre funcional irreversible.

En nuestros pacientes, el 94% eran menores de 96 horas de vida, pero en el N° 6, de 15 días, en quien el ductus fue demostrado permeable mediante el cateterismo cardíaco, la PGE₁ fue efectiva (aunque el aumento de la PaO₂ fue el menor de la serie). Esto nos permitiría discrepar con estos autores (Freed y colaboradores) en el sentido de que el ductus no responde más

allá de las 96 horas de vida,²⁸ pero también coincidir con ellos en que la respuesta en pacientes mayores de esa edad es sensiblemente menor.

Es muy importante además observar que la literatura, de aparición simultánea con el estudio de los primeros pacientes de este trabajo, indica que la droga requiere, para comenzar su efecto, a veces infusiones prolongadas.^{1,24,25,26,27,28} En el paciente N° 1, la infusión comenzó a efectuarse en la sala de cateterismo, una vez confirmado el diagnóstico, y a los 10 minutos de haberse infundido se obtuvieron las muestras de PaO₂ y SAT arterial, que eran en ese momento mayores que las de la preinfusión en forma manifiesta (Fig. 2).

En los primeros pacientes no se comenzó la administración de PGE₁ hasta que no existía la confirmación diagnóstica, por medio del cateterismo cardíaco, continuándose la infusión en la sala de cuidados intensivos. Consideramos

que este hecho se debió a la falta de experiencia del grupo.

Un mayor conocimiento de la droga y sus efectos colaterales, nos permitió indicarla antes del estudio hemodinámico, con beneficios importantes. El paciente llega a la sala de cateterismo en mejores condiciones, permitiendo además observar con más nitidez el ductus y las ramas de la arteria pulmonar, hecho muy importante ante la posibilidad de efectuar anastomosis subclaviopulmonares como técnica quirúrgica de elección. En general, en los pacientes que tienen atresia pulmonar, la droga puede infundirse por una vena periférica. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen algún mínimo pasaje pulmonar (EP extrema), es mandatorio infundirla por vía arterial, lo más próximo al extremo aórtico del ductus, ya que la PGE₁ se inactiva con un solo pasaje por el pulmón.^{31,32} Esto no es sencillo, debido a dificultades técnicas para mantener una vía arterial permeable.

El paciente Nº 1 es un ejemplo. El catéter fue introducido a través de la comunicación interventricular en la aorta ascendente y allí se comenzó la infusión con excelentes resultados. Durante las maniobras de fijación del catéter se observó un descenso de la PaO₂. Se constató que el mismo se encontraba en ventrículo derecho, y por lo tanto parte de la droga se dirigía hacia los pulmones y se inactivaba.

Creemos que este evento es una clara demostración de la sensibilidad del ductus ante la droga y la necesidad de mantener concentraciones adecuadas, ya que aun pequeñas cantidades inactivadas en el pulmón disminuyen su acción farmacológica.

La duración de la infusión fue muy variable, siendo lo ideal mantenerla por algunas horas o pocos días, a fin de mejorar al niño y planear la cirugía racionalmente.

Los trabajos de otros centros^{1,23,24,25,26,27,28,29,30} coinciden en demostrar promedios de infusión de 6 a 12 horas. En nuestros pacientes, si exceptuamos al Nº 8, el promedio de la infusión fue de 54 horas. Esto nos permite demostrar que la misma puede prolongarse más allá de lo descrito originariamente sin aparentes efectos colaterales indeseables. Esto fue confirmado más tarde por otros investigadores.³⁰

Se ha observado además que, comenzando la infusión con 0,1 microgramo/kg/min y mantenida ésta por algunas horas, puede luego disminuirse a 0,05 microgramos, sugiriendo que, una vez obtenida la dilatación del ductus con la dosis inicial, puede mantenerse el efecto en forma constante con dosis menores. El paciente Nº 8 constituye un ejemplo especial. La niña fue infundida por espacio de 48 horas, en el acto quirúrgico se efectuó una anastomosis subclaviopulmonar, existiendo ciertas dudas acerca de la permeabilidad de la misma. Temiendo que ésta no fuera funcionante, se prosiguió con la infusión en el postoperatorio. La paciente evolucionó bien, pero cada vez que se disminuía la dosis a menos de 0,03 microgramo/kg/min la PaO₂ descendía a niveles incompatibles con la vida. Planteada la posibilidad de que la anastomosis estuviera ocluida, y ante la negativa de los padres para una nueva operación, tuvo que suspenderse la infusión, falleciendo la niña a las pocas horas.

Este paciente constituyó el único en el cual la PGE₁ fue infundida luego de efectuada la anastomosis. En el resto de los casos, en que se efectuó anastomosis aortopulmonares de distinto tipo, las PGE₁ fueron suspendidas inmediatamente de finalizada la cirugía. Creemos que es importante detener la infusión en el acto quirúrgico, ya que el funcionamiento simultáneo del ductus podría originar un mecanismo de robo, disminuyendo el flujo y favoreciendo la oclusión de la anastomosis.

Las propiedades vasodilatadoras que la droga presenta provocan la aparición de efectos colaterales que son semejantes a los encontrados en series de otros autores^{27,28,33} (Tabla 2). Los más frecuentes son: apnea e hipertermia. Esta última es debida a vasodilatación periférica y no es deletérea, como fue demostrado en nuestros pacientes. En cambio, las apneas, presumiblemente secundarias a edema cerebral,³² pueden provocar el deterioro del niño con bradicardia y paro cardíaco. Es por ello que se recomienda que la infusión de PGE₁ y la atención de estos pacientes se realice donde sea posible brindar asistencia respiratoria mecánica. Lewis y colaboradores²⁷ han señalado que esta complicación es más frecuente en pacientes

menores de 2.000 gramos de peso.

La vasodilatación periférica es un efecto colateral poco frecuente y que generalmente se debe a sobredosis. Sin embargo, su aparición en algunas regiones es debida a que la infusión se efectúa selectivamente en algún territorio arterial. En el paciente N° 1 el extremo del catéter se dirigía directamente hacia la carótida derecha, por lo que el niño presentó una marcada vasodilatación y rubicundez en la mitad derecha de su rostro y cuello, que cedió rápidamente al retirar unos milímetros el mismo

hacia la aorta ascendente.

Por último, al dilatar el ductus arterioso se aumenta el flujo pulmonar, pudiéndose producir incremento excesivo del cortocircuito de izquierda a derecha que facilita la insuficiencia cardíaca izquierda. El paciente N° 14 presentó este cuadro, que fue rápidamente superado con la administración de digitálicos, diuréticos y la disminución de la dosis. En general, esta última medida es suficiente para atenuar los efectos colaterales.^{27,28,32}