

Clinical features and outcome of pediatric *Neisseria meningitidis* serogroup W135 infection: A report of 5 cases. *Clin Infect Dis* 2004;38(11):1635-7.

14. Wang J, Liu D, Yen JJ, Yu CJ, et al. Clinical features and outcome of sporadic W135 disease Taiwan. *BMC Infect Dis* 2006;6:7.

Hiperostosis cortical neonatal. Un efecto colateral de la administración prolongada de prostaglandinas E1

Neonatal cortical hyperostosis. A side effect of prolonged prostaglandin E1 infusion

Dra. Mariel A. Fernández^a y Dr. Enrique Gebara^a

RESUMEN

La infusión de prostaglandinas E1 (PGE1) es habitualmente administrada por tiempos cortos para mantener la permeabilidad del ductus arterioso en lactantes con cardiopatías congénitas. En pacientes a la espera de la cirugía cardíaca el tratamiento puede prolongarse. Pueden ocurrir efectos colaterales, en su mayoría reversibles con la supresión del tratamiento. La hiperostosis cortical es una complicación frecuente de la administración prolongada de PGE1.

Objetivo: Determinar la incidencia y gravedad de la hiperostosis cortical en neonatos que requieren infusión prolongada de prostaglandinas E1. Se estudiaron 61 recién nacidos con cardiopatías congénitas admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la Clínica Bazterrica, desde enero del 2006 hasta mayo del 2010. Cinco recién nacidos recibieron tratamiento prolongado con PGE1. Cuatro presentaron evidencia clínica y radiológica de hiperostosis cortical con elevados niveles séricos de fosfatasa alcalina. Diagnosticar esta entidad permitirá evitar estudios complementarios innecesarios o la suspensión de la cirugía cardíaca.

Palabras clave: hiperostosis cortical, prostaglandinas E1, recién nacidos, cardiopatías congénitas.

SUMMARY

Prostaglandin E1 (PGE1) infusion is usually administered for short periods to maintain patency of ductus arteriosus in infants with cyanotic heart disease. Prolonged therapy may be necessary while patients are awaiting surgical treatment. Several side effects occur at the onset of the treatment, most of them reversible once the treatment is discontinued. Cortical hyperostosis is a frequent complication of prolonged PGE1 infusion.

Objective is to determine the incidence and severity of cortical hyperostosis in newborn requiring prolonged prostaglandin E1 infusion. 61 newborn babies were admitted in the Neonatal Intensive Care Unit at Bazterrica Clinic, Buenos Aires City, from January 2006 to May 2010. Five newborn received prolonged PGE1 therapy defined as a longer-than-one-week treatment. Four of them had radiologic evidence of cortical hyperostosis and elevated serum alkaline phosphatase. Accurate and rapid diagnosis of this condition is critical to reduce unnecessary laboratory tests and to avoid cardiac surgery canceling.

Key words: cortical hyperostosis, prostaglandin E1, neonates, congenital heart disease.

INTRODUCCIÓN

La infusión continua de prostaglandinas E1 (PEG1) se utiliza con frecuencia con el objetivo de mantener la permeabilidad del ductus arterioso en pacientes con cardiopatías congénitas que depende del ductus.

El tiempo de empleo es generalmente breve, menor de una semana, hasta la cirugía cardíaca. En recién nacidos de bajo peso, en infecciones perinatales, o en aquellos que deben esperar la derivación a centros terciarios para la cirugía correctora o a la espera de la donación de órganos para el trasplante cardíaco, la infusión de prostaglandinas E1 puede prolongarse varias semanas o meses.^{1,2}

Se han descrito efectos adversos por el uso breve de prostaglandinas, como también por el empleo prolongado, definido como aquel con duración mayor a 7 días,^{1,2} en su mayoría de carácter reversible con la supresión del tratamiento.^{3,4}

La hiperostosis cortical (HC) es el efecto colateral más frecuentemente observado por su uso prolongado.^{1,2,5}

Desde enero del 2006 hasta mayo del 2010 ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de la Clínica Bazterrica 61 cardiopatías

a. Servicio de Neonatología. Clínica Bazterrica. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Mariel A. Fernández
vanemar@ yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 14-9-10
Aceptado: 5-1-11

congénitas, de las cuales 5 recibieron PGE1 por más de 7 días; 4 de los 5 lactantes presentaron hiperostosis cortical. El paciente que no presentó lesiones óseas recibió tratamiento con PGE1 durante 12 días. Presentamos las características de los pacientes con infusión prolongada de PGE1 que desarrollaron HC; se evaluaron edad al inicio del tratamiento y su duración, dosis, huesos afectados, movilización de la fosfatasa alcalina sérica

y evolución (*Cuadro 1*). Todos fueron varones de más de 36 semanas y 2500 g de peso; los pacientes 1 y 3 presentaron buena evolución general con mejoría de la sintomatología luego de un mes de la suspensión de PGE1 y mejoría radiológica pasados dos meses sin tratamiento. El paciente 2 falleció poscirugía correctora y el paciente 4 tuvo mala evolución general con fallo multiorgánico y óbito al sexto mes de vida.

CUADRO 1. Características de los pacientes con infusión prolongada de prostaglandinas E1 e hiperostosis cortical

N° paciente	Edad de comienzo del tto con PGE1	Dosis máxima de PGE1 (γ/kg/min)	Dosis de mantenimiento de PGE1 (γ/kg/min)	Duración del tto con PGE1 (días)	Inicio de la hiperostosis cortical (días desde el comienzo del tto con PGE1)	Diagnósticos asociados	Huesos afectados y síntomas relacionados	FAL sérica (al inicio del tto con PGE1) UI/L	FAL sérica (pico máximo durante el tto con PGE1) UI/L	Evolución clínica de la hiperostosis cortical
1	21 días	0,5*	0,02	62	24	39 semanas, TCGV, endocarditis fúngica y varios episodios de sepsis bacteriana.	clavículas, huesos largos de MS y MI. Edema de MS y MI. Hipertricosis, vaciado gástrico lento.	573	4269	remisión muy lenta de los de los síntomas postsuspensión del tto con PG, con mejoría radiológica luego de 90 días sin tto.
2	3 horas	0,05	0,025	76	19	36 semanas, HCI, cerclaje de la arteria pulmonar al 3 ^{er} día vida.	clavículas, huesos largos de MS y MI. Edema de MI. Vaciado gástrico lento.	830	4414	fallece a los 76 días poscirugía correctora inmediata.
3	40 horas	0,05	0,015	35	25	40 semanas, TCGV, 2 episodios de sepsis bacteriana.	huesos largos de MS y MI en forma asimétrica.	554	2842	mejoría de los síntomas luego de 1 mes sin tto con PG y mejoría radiológica luego de 70 días sin tto con PG.
4	2 horas	0,05	0,02	97	54	37 semanas, HCI, cerclaje de la arteria pulmonar al 2° día de vida.	clavículas, huesos largos de MS y MI. Vaciado gástrico lento	714	3640	lesiones óseas mejoradas luego de 2 meses de suspendido el tto con PG; mala evolución general, fallece a los 6 meses de vida.

tto: tratamiento; PG: prostaglandinas E1; FAL: fosfatasa alcalina; TCGV: transposición completa de grandes vasos; HCI: hipoplasia de cavidades izquierdas; MS: miembros superiores; MI: miembros inferiores.

*: dosis administrada en la Unidad Neonatal que derivó el paciente.

DISCUSIÓN

Desde que Elliott, en 1975, utilizara prostaglandinas en cardiopatías congénitas cianóticas para mantener la permeabilidad del ductus arterioso, se inició una terapéutica paliativa que, gracias a su manipuleo farmacológico, permitió adecuar mejor el momento quirúrgico de estos niños.^{6,7}

Los efectos adversos comunicados con el uso breve incluyen fiebre, apneas, hipotensión arterial, exantema, temblores, diarrea, alteraciones plaquetarias, convulsiones, trastornos en la alimentación, distensión abdominal, hipotonía, letargia y hematuria.¹ Se ha descrito también hiperplasia y lobulación de la mucosa gástrica con alteraciones en la alimentación.⁹ La complicación más frecuente del tratamiento prolongado es la HC.^{1-3,8}

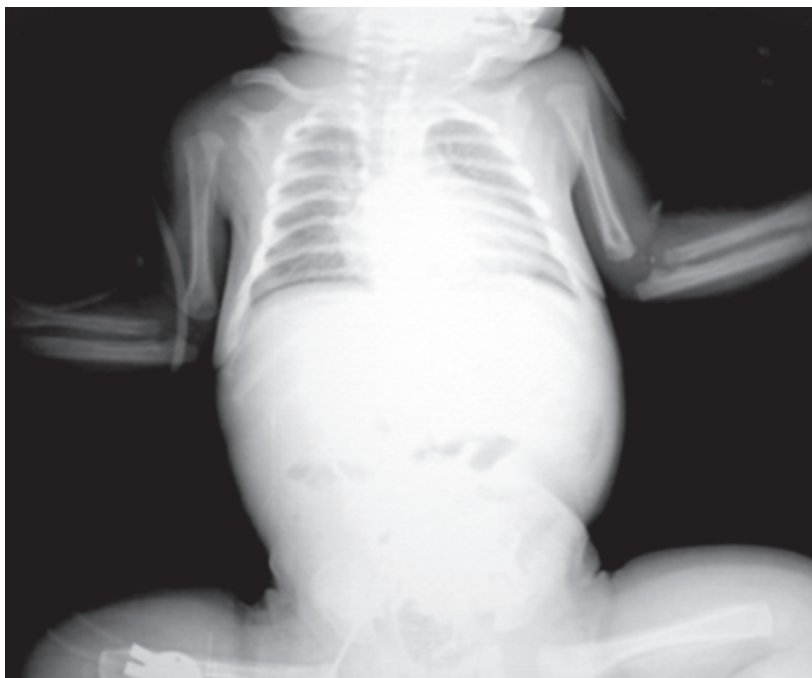
Las prostaglandinas promueven la osteogénesis y poseen una notable actividad osteoclástica y osteoblástica.^{1,10} Administradas por vía endovenosa se inactivan principalmente por el pasaje en la circulación pulmonar. Las prostacilinas o PGI 2 no son inactivadas por el pulmón y constituyen un modulador fisiológico del tono vascular, que se opone a la acción de los vasoconstrictores. En el pulmón se inicia el proceso oxidativo de PGE1 por las enzimas 15-OH prostaglandina deshidrogenasa y $\Delta 13$ reductasa de prostaglandinas, catalizadoras de esta pérdida de actividad biológica.¹⁰

En los lactantes con cardiopatías congénitas y cortocircuito de derecha a izquierda que dependen del ductus arterioso y de las prostaglandinas E1 para mantener la hemodinamia, parte de la sangre saltea el pulmón llevando a una actividad prolongada de PGE1. Esta actividad mantenida en el tiempo sería la responsable de la hiperostosis cortical. Sin embargo, el mecanismo de producción de la HC secundaria a PGE1 no está aún bien definido.^{1,2,4,11}

Los cambios histológicos incluyen una rápida formación de tejido óseo primitivo con engrosamiento de la membrana perióstica, resorción ósea en la superficie cortical externa y neoformación en la superficie cortical interna.⁴

Los cambios del periostio se inician entre los 20 y 70 días de tratamiento, pero también se han comunicado a partir de los 9 y 11 días.^{1,12,13} Los huesos largos son los más afectados. Este compromiso de las extremidades, que es bilateral y simétrico, afecta solo la diáfisis. También se pueden incluir clavículas, costillas, escápulas, falanges y estar ensanchadas las estructuras craneanas sin cambios en la circunferencia cefálica.¹ La mandíbula no es afectada.^{1,8} Algunos pacientes presentan edema duro e inflamación de partes blandas con ensanchamiento de falanges, muñecas, tobillos y trazos faciales groseros con reborde supraorbitario prominente e hipertriosis.^{1,14}

FIGURA 1. Engrosamiento cortical (hiperostosis) leve de clavículas y huesos largos



El paciente 1 (Figuras 1, 2 y 3) presentó el mayor compromiso radiológico y clínico, pero no recibió el tratamiento más prolongado. El 100% de nuestros pacientes afectados presentaron un aumento de la actividad de FAL, con el pico máximo coincidente con la mayor expresión radiológica de la periostitis (Gráfico 1). La FAL puede ser utilizada como un marcador de HC inducida por prostaglandinas.¹ Woo et al., hallaron en 86 niños con tratamiento prolongado con PGE1, que el 62% presentó HC, el 42% de los cuales se afectó con menos de 30 días de infusión y, que, con más de 60 días, el 100% eran afectados. Se observó variabilidad de efectos en pacientes que recibieron la misma dosis.² En nuestros pacientes, las dosis de PGE1 fueron de 0,015-0,05 γ /kg/min, con excepción del paciente 1, que nos fuera referido a los 22 días de vida habiendo recibido durante 24 h 0,5 γ /kg/min. El paciente 2 fue el que desarrolló HC en forma más temprana, a los 19 días de tratamiento. El paciente 3 presentó los registros más bajos de FAL y menor tiempo de exposición a PGE1, así como también menor compromiso clínico y radiológico. Los pacientes 1, 2 y 4 presentaron alteración en el vaciamiento gástrico, con necesidad de alimentación mediante sonda transpilórica, aun luego de suspendido el tratamiento con PGE1.

La hiperostosis produce dolor óseo y de partes blandas, edema de extremidades e irrita-

bilidad, por lo que el tratamiento del dolor es obligado.² Las lesiones óseas pueden persistir semanas o meses, habiéndose informado hasta 9 meses después de suspendida la medicación endovenosa con PGE1.^{3,13}

Se deben descartar sepsis, osteomielitis, celulitis, sífilis, neoplasias, escorbuto e hipervitaminosis A y D.^{1,2,5,12} La enfermedad de Caffey o hiperostosis cortical infantil es muy infrecuente, de origen desconocido, comienza en promedio a las 9 semanas de vida (aunque puede ser intraútero) y produce edema de partes blandas, con posterior engrosamiento del hueso subyacente y limitación de la movilidad; la mandíbula es la afectación más frecuente, pero puede haber lesión asimétrica de otros huesos. La imagen radiológica es muy similar a la HC, pero no debe estar presente el antecedente de infusión prolongada de prostaglandinas.¹⁵

CONCLUSIONES

La hiperostosis cortical es el efecto colateral más frecuente de la infusión prolongada de PGE1 y apareció en el 80% de nuestros pacientes. Todos ellos presentaron importante movilización de FAL. La incidencia se relaciona con el tiempo de administración y las dosis, por lo que deberán usarse las mínimas posibles para disminuir, además, otros efectos colaterales. No hay estudios

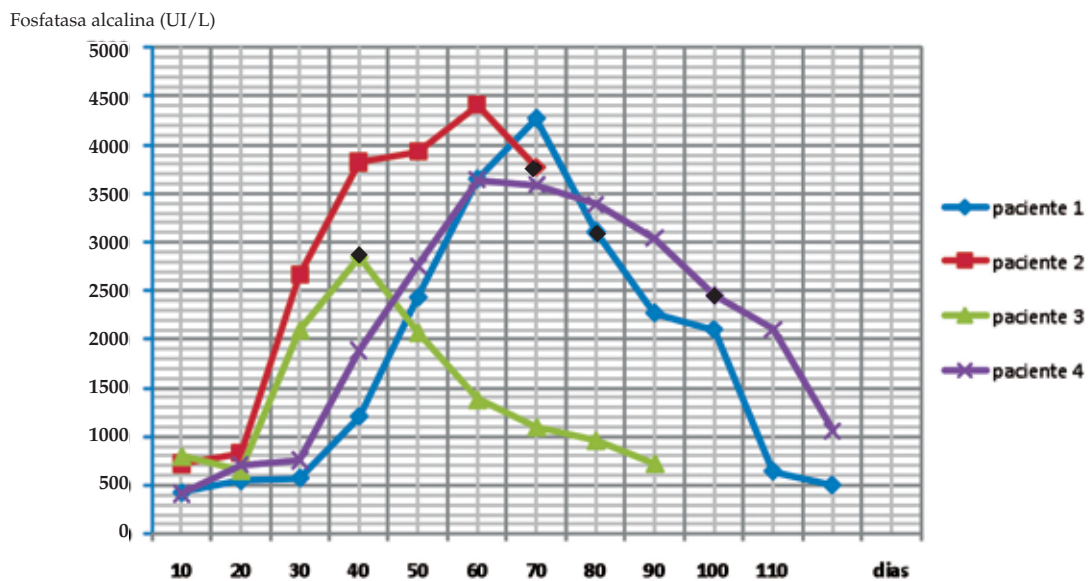
FIGURA 2. Engrosamiento cortical (hiperostosis) con compromiso moderado de huesos largos y clavículas



FIGURA 3. Engrosamiento cortical (hiperostosis) con compromiso grave de huesos largos (la elevación perióstica es mayor que el grosor de la cortical adyacente)



GRÁFICO 1: Evolución de los valores de fosfatasa alcalina en relación a los días de vida de los 4 pacientes que presentaron hiperostosis cortical. Nótese el punto \blacklozenge en cada curva, que indica la suspensión de prostaglandinas



complementarios que confirmen la HC; se arriba al diagnóstico por la presentación clínico-radiológica en pacientes tratados en forma prolongada con PGE1.

Se deberá iniciar tratamiento antibiótico hasta descartar procesos infecciosos. Una vez reconocida la HC es importante iniciar tratamiento del dolor y reducir estudios complementarios innecesarios, así como evitar postergar las cirugías cardíacas programadas en estos niños.

El neonatólogo que asiste a recién nacidos que requieren PGE1 por más de dos semanas deberá controlar imágenes de huesos largos y la actividad de la fosfatasa alcalina sérica, así como también evaluar los trastornos en la alimentación, que pueden o no acompañarse de hiperplasia de la mucosa gástrica en estudios radiológicos.

El pediatra deberá tener en cuenta que los cambios óseos pueden persistir durante semanas o meses después de suspendido el tratamiento con PGE1. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Nardoo AM, Shringari S, Garg M, Al-Sowailam AM. Prostaglandin induced cortical hyperostosis in neonates with cyanotic heart disease. *J Perinat Med* 2000;28(6):447-452.
2. Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical Hyperostosis: a complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. *Pediatrics* 1994;93(3):417-420.
3. Host A, Halken S, Andersen PE Jr. Reversibility of cortical hyperostosis following long-term prostaglandin E1 therapy in infants with ductus-dependent congenital heart disease. *Pediatr Radiol* 1988;18(2):149-153.
4. Jorgensen HR, Svanholm H, Host A. Bone formation induced in an infant by systemic prostaglandin E2 administration. *Acta Orthop Scand* 1988;59(4):464-466.
5. Velaphi S, Cilliers A, Beckh-Arnold E, Mokhachane M, et al. Cortical hyperostosis in an infant on prolonged prostaglandin infusion: Case report and literature review. *J Perinatol* 2004;24(4):263-265.
6. Elliot RB, Starling MB, Neutze JM. Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet* 1975;1(7899):140-142.
7. Pitlick P, French JW, Maze A, Kimble KJ, et al. Long-term low-dose prostaglandin E1 administration. *J Pediatr* 1980;96(2):318-320.
8. Ueda K, Saito A, Nakano H, Aoshima M, et al. Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 1980;97(5):834-836.
9. Babyn P, Peled N, Manson D, Dagan O, et al. Radiologic features of gastric outlet obstruction in infants after long-term prostaglandin administration. *Pediatr Radiol* 1995;25(1):41-3 discussion 44.
10. Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Lipid-Derived Autacoids: Eicosanoids and platelet activating factor. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 2006:653-670.
11. Estes K, Nowicki M, Bishop P. Cortical hyperostosis secondary to prostaglandin E1 therapy. *J Pediatr* 2007;151(4):441.e1.
12. Kalloghlian AK, Frayha HH, de Moor MM. Cortical hyperostosis simulating osteomyelitis after short-term prostaglandin E1 infusion. *Eur J Pediatr* 1996;155(3):173-174.
13. Kaufman MB, EL-Chaar GM. Bone and tissue changes following prostaglandin therapy in neonates. *Ann Pharmacother* 1996;30(3):269-274.
14. Jureidini S, Chase NA, Alpert BS, Vanderzalm T, Sheneflet RE. Soft tissue swelling in two neonates during prostaglandin E1 therapy. *Pediatr Cardiol* 1986;7(3):157-160.
15. Ludman A, Bravo M, Moguillansky S. Hiperostosis cortical infantil. Enfermedad de Caffey. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(4):360-361.