

Efectos secundarios de la prostaglandina E1 en el manejo del síndrome de corazón izquierdo hipoplásico en espera de trasplante cardíaco

S. Caballero, I. Torre, B. Arias, D. Blanco, J.I. Zabala¹, M. Sánchez Luna

Resumen. Los recién nacidos con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SHCI) que se incluyen en programa de trasplante cardíaco precisan perfusión continua de prostaglandina E1 durante un tiempo prolongado, dando lugar a la aparición de diversos efectos secundarios.

Objetivo: Estudio de los efectos secundarios derivados del uso de PG E1 en recién nacidos con SHCI en espera de trasplante cardíaco.

Pacientes y métodos: Quince recién nacidos con SHCI incluidos en programa de trasplante cardíaco desde enero de 1993 a agosto de 1996. Todos recibieron perfusión continua de PG E1 vía endovenosa desde el diagnóstico de su cardiopatía.

Resultados: Trece pacientes fueron trasplantados, falleciendo 6 en quirófano. Sobreviven 7. Dos pacientes fallecieron encontrándose en espera de trasplante. Todos presentaron efectos secundarios derivados de la perfusión continua de PG E1 a corto plazo, como febrícula e irritabilidad, pero ninguno presentó pausas de apnea. Los efectos secundarios de hiperostosis cortical e hiperplasia antral se objetivaron en 13 (83,3%) y 12 (80%) casos, respectivamente, pero en todos los casos trasplantados se demuestra regresión de la hiperplasia antral a partir de los 6 meses y de la hiperostosis cortical a partir de los 12 meses.

Conclusiones: La PG E1 fue eficaz en mantener la permeabilidad del conducto arterioso; los efectos secundarios derivados del tratamiento fueron bien tolerados; la aparición de hiperostosis cortical e hiperplasia antral se relacionaron con la duración de la perfusión y desaparecieron semanas después de suspender la administración de PG E1.

An Esp Pediatr 1998;48:505-509.

Palabras clave: Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico (SHCI); Prostaglandina E1 (PG E1); Trasplante cardíaco.

SIDE EFFECTS OF PROSTAGLANDIN E1 IN THE MANAGEMENT OF HYPOPLASTIC LEFT HEART SYNDROME WHILE WAITING FOR A CARDIAC TRANSPLANT

Abstract. *Objective:* Newborns with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) included in the heart transplant program depend on continuous prostaglandin E1 (PGE1) perfusion for a prolonged period of time, which can result in various side effects. The objective of this study was to analyze the side effects derived from the use of PGE1 in newborns with HLHS who are awaiting heart transplantation.

Patients and methods: Fifteen newborns with HLHS included in a cardiac transplant program between January 1993 and August 1996 were studied. All received continuous endovenous perfusion of PGE1 from the time of diagnosis of the cardiopathy.

Results: Thirteen patients were transplanted, with 6 dying in the operating room. Seven survived. Two patients died while waiting for a transplant. All presented short term side effects derived from the continuous perfusion of PGE1, including a slight fever and irritability. However, none of them presented apnea pauses. Cortical hyperostosis and antral hyperplasia were observed in 13 (83.3%) and 12 (80%) cases, respectively, but in all transplanted cases regression of the antral hyperplasia was seen after 6 months and regression of the cortical hyperostosis was seen after 12 months.

Conclusions: PGE1 was effective in maintaining the permeability of the ductus arteriosus. The side effects derived from the treatment were well tolerated. The appearance of cortical hyperostosis and antral hyperplasia is related to the duration of the perfusion and these disappear in the weeks following the suspension of PGE1 treatment.

Key Words: Hypoplastic left heart syndrome. Prostaglandin E1. Cardiac transplant.

Introducción

En 1973⁽¹⁾ se comenzó a utilizar la prostaglandina E en el tratamiento de recién nacidos con cardiopatía congénita ductus dependiente, con el fin de mantenerlos con vida hasta poder realizar cirugía paliativa o correctora, aprovechando su potente efecto vasodilatador que alcanza al músculo liso de la pared ductal.

En el SHCI, la PG E1 es esencial para asegurar el flujo sistémico desde el territorio pulmonar a través del conducto arterioso⁽²⁾. Desde 1985⁽³⁾ el trasplante cardíaco neonatal viene siendo una alternativa terapéutica posible y real frente a otras actitudes como cirugías correctoras o abstención terapéutica.

La limitación de donantes por razones de edad y peso hace que el tiempo de espera se prolongue en ocasiones hasta 4 ó 5 meses. El mantenimiento de la perfusión de prostaglandinas durante todo ese tiempo es vital para el paciente y da lugar a la aparición de efectos secundarios a corto plazo (febrícula, pausas de apnea...) y otros a más largo plazo: hiperplasia de la mucosa antral e hiperostosis cortical.

Presentamos nuestra experiencia en la administración de PG E1 en el manejo pretrasplante de recién nacidos diagnosticados de SHCI y los efectos secundarios, a corto y largo plazo, observados durante el tratamiento.

Servicio de Neonatología, ¹Cardiología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.

Correspondencia: Dra. Sylvia Caballero Martín. Servicio de Neonatología.

Hospital General Universitario «Gregorio Marañón».

C/ Doctor Esquerdo, 46. 28007 Madrid.

Recibido: Septiembre 1997

Aceptado: Marzo 1998

Pacientes y métodos

Desde enero de 1993 a agosto de 1996 hemos incluido en el programa de trasplante cardíaco neonatal a 15 recién nacidos diagnosticados de SHCI, 9 varones y 6 mujeres. El peso medio al nacimiento fue de 3.123,3 g (4.000-2.770 g).

Otros 8 pacientes con SHCI no se incluyeron en programa de trasplante ni recibieron otro centros tipo de cirugía por diferentes causas. De los pacientes incluidos en programa de trasplante, 13 fueron remitidos de otros donde se inició la perfusión de PG E1 en las primeras 12-24 horas tras sospecha clínica de cardiopatía congénita ductus dependiente, excepto dos casos que fueron diagnosticados al 5º día tras iniciar clínica de insuficiencia cardíaca estando en su domicilio. Dos habían sido diagnosticados intraútero y el manejo se inició en el período neonatal inmediato.

Todos los pacientes obtuvieron trasplante, excepto dos que fallecieron en espera de trasplante.

La administración de PG E1 se mantuvo hasta el trasplante en todos los casos, excepto en uno en el que fue necesario colocar a los 60 días de vida un dispositivo tipo «stent» para asegurar la permeabilidad del conducto arterioso, siendo suspendida posteriormente la perfusión de PG E1 hasta el trasplante.

La PG E1 se administró siempre que fue posible por vía intravenosa a través de catéter epicutáneo periférico con punta localizada en territorio de vena cava superior. Ocasionalmente, y de forma transitoria, fue necesario utilizar un catéter central vía yugular interna o femoral con punta localizada en la entrada de aurícula derecha.

La perfusión se diluyó en suero glucosado al 5% y se administró mediante bomba de infusión continua a dosis de 0,05-0,02 µg/kg/min en fase de mantenimiento. En cuatro casos fue necesaria dosis de carga a 0,1 µg/kg en una hora al inicio del tratamiento. La duración media de la perfusión de PG E1 fue de 52,6 días (5-131 días) con dosis acumulada media de 2.965 µg/kg de peso (360-8.064 µg/kg). El tiempo medio de espera de trasplante fue de 52,6 días (5-131 días), llegando 13 pacientes vivos al trasplante y falleciendo en quirófano 6. Sobreviven 7 niños con edad comprendida entre 5 y 3 1/2 años.

Se realizaron los siguientes controles: ecocardiografía 2D Doppler semanal para valorar permeabilidad del ductus, función miocárdica, suficiencia de la comunicación interauricular y, a partir del segundo mes de espera de trasplante, se valoraron también las resistencias vasculares pulmonares; radiografía de tórax según situación hemodinámica, permitiendo al mismo tiempo objetivar signos radiológicos de hiperostosis cortical (formación ósea en periostio de forma laminar y simétrica en diáfisis de huesos largos de miembros superiores y costillas); radiografía de huesos largos ante sospecha de hiperostosis cortical complicada; ecografía abdominal a partir de la primera semana de vida y después cada 1-2 semanas según la situación del paciente, siendo los criterios ecográficos de hiperplasia antral: elongación del canal pilórico, signo de la doble burbuja y plie-

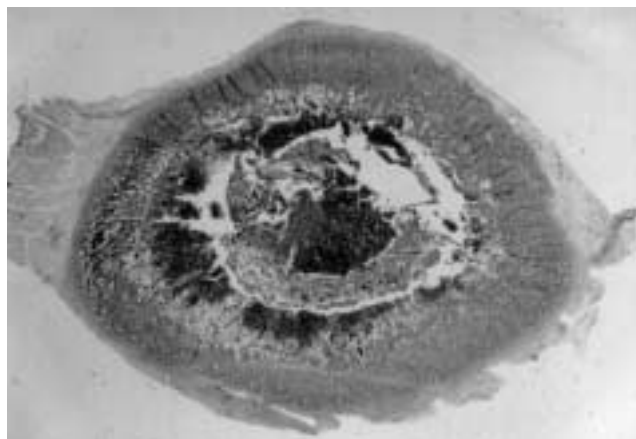


Figura 1. Imagen anatomopatológica de hiperostosis cortical en metacarpo (paciente 7 que murió durante el trasplante tras 75 días de tratamiento con prostaglandina E1).

gues de la mucosa antral prominentes con aspecto polipoides o papilar; ecografía cerebral o TAC craneal en valoración inicial y controles periódicos ecográficos, según exploración neurológica; hemograma y bioquímica cada 10 días o antes si lo requería la situación clínica del paciente.

Resultados

Efectos secundarios (Tabla I):

1. Hipertermia: en todos los casos se objetivó febrícula menor de 38,5°C durante los primeros días después de iniciado el tratamiento con PG E1. En 6 niños persistió febrícula menor de 37,5 °C una media de 30 días en ausencia de infección. En todos los casos se realizó despistaje de infección mediante recogida de cultivos en diferentes localizaciones.

2. Pausas de apnea: en ningún caso se objetivaron pausas de apnea, aunque en 4 casos fue necesaria ventilación mecánica en las primeras horas de vida hasta estabilización hemodinámica.

3. Irritabilidad: se manifestó en todos los casos, siendo más llamativa en los primeros 3-5 días de iniciado el tratamiento.

4. Hiperostosis cortical: a partir de las 4-5 semanas de iniciado el tratamiento se observaron imágenes radiológicas compatibles con hiperostosis cortical en 13 casos (86,6%). La localización corresponde a las zonas óseas visibles en radiografías de tórax que eran las que se realizaban de forma periódica. No se realizaron de forma rutinaria radiografías de huesos largos de miembros inferiores, salvo en un caso que presentó a los 37 días de vida edema y dolor a la manipulación en miembro inferior izquierdo, objetivándose una fractura lineal patológica en la diáfisis femoral sin desplazamiento que no precisó reducción y se manejó de forma conservadora. Todas las radiografías sugestivas de hiperostosis cortical fueron valoradas por el mismo radiólogo. En uno de los casos que falleció durante el trasplante se demostró también afectación en otras localizaciones (huesos largos de miembros inferiores, metacarpians, etc.) en el estudio anatomopatológico.

Tabla I Efectos secundarios

Caso	Fiebre	Apneas	Irritabilidad	Hipercortical (pico FA)	Hiperantral	Dosis (*) media mantenim.	Dosis acumulada (**)
1 (5)	+	-	+	-	-	0,05	360
2 (70)	++	-	+	+ (972)	+	0,05	5.040
3 (46)	+	-	+	+ (204)	+	0,05	3.300
4 (51)	+	-	+	++ (-)	+	0,03	2.200
5 (65)	++	-	+	+ (1.190)	+	0,05-0,03	3.880
6 (48)	+	-	+	-	-	0,05-0,03	2.240
7 (75)	++	-	+	++ (651)	+	0,03	3.240
8 (23)	++	-	+	+++ (1.923)	+	0,03-0,02	1.160
9 (114)	++	-	+	+ (1.017)	+	0,023	2.280
10 (69)	+	-	+	+ (381)	+	0,023	1.690
11 (88)	+	+	+	++	+	0,03	1.296
12 (112)	+	-	++	+++ (5.894)	+	0,05	8.064
13 (46)	+	-	-	++ (896)	+	0,03	1.987
14 (131)	+	-	+	++	+	0,03	5.660
15 (29)	++	-	+	+ (1.262)	+	0,05	2.088

(): días de perfusión de PG E1 que coincide con tiempo de espera, excepto en caso 2 con tiempo de espera 100 días (30 días con dispositivo tipo stent ductal). (*): dosis media mantenimiento: µg/kg/minuto. (pico FA): valor máximo de fosfatasas alcalinas en UI.
(**): dosis acumulada: µg/kg de peso.

En los demás casos la clínica fue poco llamativa con dolor a la manipulación requiriendo sólo ocasionalmente analgésicos orales.

Las cifras de fosfatasas alcalinas se elevaron en todos los casos que presentaron hiperostosis cortical con una cifra media de 1.439 UI (204-5.894 UI).

En todos los pacientes trasplantados que sobrevivieron y que actualmente tienen más de 12 meses de vida se demostró regresión de las imágenes radiológicas en controles posteriores.

5. Hiperplasia mucosa antral: 12 de los 15 pacientes (80%) manifestaron vómitos alimenticios estando en nutrición mixta oral/enteral por sonda nasogástrica entre las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento con PG E1. No se asoció a otros síntomas gastrointestinales y los controles ecográficos abdominales rutinarios realizados previamente habían sido normales en todos los casos. Se realizó estudio radiológico gastrointestinal con contraste baritado en un caso, a los 4 meses de vida, que mostraba hiperperistaltismo gástrico con canal pilórico elongado y signo de la doble senda. La ecografía abdominal se realizó en todos los casos por el mismo radiólogo. En el estudio anatomopatológico de uno de los casos que fallecieron se demostró elongación del canal pilórico y formación de pliegues a ese nivel sin hipertrofia de la musculatura antropilórica.

En todos los casos se mantuvo la pauta de nutrición mixta oral/enteral por sonda nasogástrica asociando en 11 casos (73,3%) cisapride oral previo a las tomas con resolución del cuadro clínico, excepto un caso que no se logró aceptable tolerancia de la nutrición oral/enteral.

Las ecografías realizadas tras el trasplante se normalizaron a partir de los 6 meses de vida en todos los casos.

Discusión

La PG E1 fue eficaz en mantener la permeabilidad del ductus en todos los pacientes, menos uno que precisó colocación de un dispositivo tipo «stent» ductal. Los efectos secundarios derivados de su empleo se manejaron fácilmente con tratamiento médico y fueron bien tolerados. Aquéllos que aparecen a corto plazo (febrícula, irritabilidad, hipertermia...) han sido ampliamente descritos en la literatura⁽⁴⁾, no sólo en pacientes pediátricos, sino también en adultos en los que se empleó la PG E1 por otras indicaciones⁽⁵⁾.

La febrícula se presentó desde los primeros días de iniciado el tratamiento con PG E1 en todos los pacientes de nuestra serie y plantea siempre diagnóstico diferencial con una posible infección en neonatos con mayor susceptibilidad por la aplicación de técnicas invasivas precisamente en esos primeros días de vida. Ello obliga a realizar controles analíticos, e incluso, iniciar tratamiento antibiótico en algunos casos, teniendo en cuenta además el probable efecto inmunosupresor de la PG E1^(6,7) al activar los linfocitos T supresores e inhibir la interleuquina-2 cuando se utiliza a largo plazo⁽⁸⁾.

El mecanismo de acción a nivel óseo por el que la PG E1 y sus metabolitos inducen la aparición de hiperostosis cortical se ha demostrado claramente *in vitro*. Estimula la resorción ósea y su formación a lo largo de la superficie del endósteo^(9,10). Parece que son también necesarias para la producción del factor activador de osteoclastos por los leucocitos periféricos⁽¹¹⁾. Este estímulo de la osteogénesis también ha sido documentado *in vivo* en varias series⁽¹²⁻¹⁶⁾. Sin embargo, no se ha encontrado relación entre esta actividad a nivel del endósteo y los cambios en el periosteo de estos pacientes.

La localización de la hiperostosis cortical en nuestros pacientes fue simétrica, en diáfisis y más frecuente en clavículas, costillas y huesos largos de miembros superiores. La falta de controles radiológicos diferentes a las radiografías de tórax, que son las realizadas de manera rutinaria, no descarta otras localizaciones también típicas, como huesos largos de miembros inferiores que sí se demostró en un caso complicado con fractura patológica del fémur derecho, y en otro caso por estudio necrópsico.

El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con PG E1 y la aparición de los hallazgos radiológicos sugestivos de hiperostosis cortical fue entre 4 y 7 semanas y coincide con la descrita por otros autores^(13,15,16).

La aparición de efectos secundarios derivados del empleo prolongado de PG E1 (hiperostosis cortical e hiperplasia antral) ha sido también evidenciada en adultos pero no de forma tan acusada⁽¹⁷⁾. Ello podría explicarse por una menor degradación de la PG E1 por sus enzimas (15-OH deshidrogenasa y delta-13 reductasa) que tiene lugar en las células reticuloendoteliales⁽¹⁸⁾ de múltiples tejidos incluyendo el bazo, riñón, tejido adiposo, intestino, hígado, testículos y principalmente el pulmón⁽¹⁹⁾. En los recién nacidos con cardiopatía en los que existe un importante cortocircuito derecha-izquierda a través del conducto arterioso o el foramen oval, este aclaramiento se ve considerablemente disminuido a nivel pulmonar. Además, las dosis empleadas en los recién nacidos con cardiopatías congénitas ductus dependiente son mucho mayores, 10 a 100 veces, que las empleadas para otras indicaciones en los adultos⁽⁵⁾. La concentración de PG E1 en sangre podría ser lo suficientemente alta como para inducir más fácilmente la aparición de estos efectos secundarios en neonatos.

Los efectos de la PG E1 sobre el tracto gastrointestinal se traducen en una proliferación de toda la mucosa gastrointestinal, aunque es especialmente llamativa en la región gástrica antral donde son más grandes las células secretoras de moco en las que induce elongación y dilatación de la capa foveolar^(20,21). Estos cambios de la mucosa gastrointestinal también fueron descritos en adultos que recibieron PG E1 como tratamiento de úlceras pépticas; sin embargo, los cambios no eran tan llamativos ni la clínica tan manifiesta⁽¹⁷⁾. La utilización de dosis más bajas y una farmacocinética no alterada por problemas cardíacos como ocurre en los recién nacidos tratados explicarían estas diferencias.

Las imágenes ecográficas permiten descartar una estenosis hipertrófica de píloro caracterizada por engrosamiento de la pared pilórica que en la hiperplasia antral inducida por PG E1 no aparece. La elongación del canal antropilórico con aspecto polipoide o papilar de la mucosa gástrica son los hallazgos característicos. En nuestra serie no encontramos relación entre la aparición y grado de la hiperplasia antral y la hiperostosis cortical con mayor dosis acumulativa, como describen otros autores^(12,20,22), aunque sí parece influir el tiempo total de perfusión y el nivel máximo de fosfatasas alcalinas en el caso de la hiperostosis cortical. De cualquier modo, creemos, como otros autores⁽¹²⁾, que debe existir una cierta sensibilidad individual del paciente a la

droga que determine una mayor o menor severidad de los efectos secundarios.

Otros efectos derivados del aumento de la actividad secretora intestinal y de la acción sobre la musculatura lisa intestinal también se describen en estos pacientes en relación con la PG E1 como es la diarrea, que suele mejorar disminuyendo la dosis⁽²²⁾. Sin embargo, la aparición de otra patología gastrointestinal, como la enterocolitis necrotizante, no parece estar directamente causada por el uso de prostaglandinas en estos pacientes. Existen múltiples factores que concurren en estos pacientes y que son reconocidos como de alto riesgo para el desarrollo de una enterocolitis necrotizante: hipoxemia, vías umbilicales, nutrición enteral, cateterismo cardíaco, asfisia perinatal. Todos ellos favorecen la isquemia mesentérica que ya padecen por su propia cardiopatía y que podría agravarse por el aumento del cortocircuito sistémico-pulmonar a través del conducto arterioso cuando las resistencias pulmonares se mantienen bajas y se utiliza PG E1⁽²³⁾.

En nuestra serie sólo dos casos presentaron clínica e imágenes radiológicas compatibles con colitis necrotizante a las 2-3 semanas de iniciado el tratamiento con PG E1 con dosis de mantenimiento a 0,03 µg/kg/min. Los controles periódicos realizados tras el trasplante muestran desaparición de las imágenes ecográficas de hiperplasia antral y de los cambios radiológicos de hiperostosis cortical en huesos largos a las pocas semanas tal y como describen otros autores⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La efectividad del tratamiento con PG E1 en el SHCI para mantener el conducto arterioso abierto está claramente relacionado con la precocidad en el inicio del tratamiento en el período neonatal inmediato, la ausencia de interrupciones en la perfusión y, una vez abierto el conducto arterioso, intentar mantener la mínima dosis necesaria para disminuir los efectos secundarios.

En resumen, consideramos que la perfusión de PG E1 es eficaz en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterioso en pacientes con SHCI en espera de trasplante cardíaco; los efectos secundarios son bien tolerados con tratamiento médico y, finalmente, la hiperostosis cortical e hiperplasia antral se relacionan con el tiempo de perfusión de PG E1 y son reversibles a las pocas semanas de suspender el tratamiento.

Bibliografía

- 1 Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973; **51**:220.
- 2 Biley L, Gundry S, Razzouk A, Wang N. Pediatric heart transplantation: issues relating outcome and results. *J Heart Lung Transplantation* 1992; **11**:S267-S271.
- 3 Bailey LL, Nehlsen-Cannarella SL, Concepcion W, Jolly WB. Baboon-to-human cardiac xenotransplantation in a neonate. *JAMA* 1985; **245**:3321-3329.
- 4 Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circulation* 1981; **64**:893-898.
- 5 Cattral MS, Altraif I, Greig PD, Blendis L, Levy GA. Toxic effects of intravenous and oral prostaglandin E therapy in patients with liver disease. *Am J Med* 1994; **97**:369-373.

- 6 Nehlsen-Cannarella S. Neonatal immune system: immune engineering. *J Heart Lung Transplantation* 1991; **10**:835-836.
- 7 Emery JR. Strategies for prolonged survival before heart transplantation in the neonatal intensive care unit. *J Heart Lung Transplantation* 1993; **12**:S161-S163.
- 8 Goodwin JS, Webb DR. Regulation of the immune response by prostaglandin. *Clin Immunol Immunopathol* 1980; **15**:106-122.
- 9 Chyun YS, Raisz LG. Stimulation of bone formation by prostaglandin E2. *Prostaglandins* 1984; **27**:97-103.
- 10 Nefussi JR, Baron R. PG E2 stimulates both resorption and formation of bone in vitro: differential responses of the periosteum and the endosteum in fetal rat long bone cultures. *Anat Rec* 1985; **211**:9-16.
- 11 Yoneda T, Mundy GR. Prostaglandins are necessary for osteoclast-activating factor production by activated peripheral blood leukocytes. *J Exper Med* 1979; **49**:279-283.
- 12 Woo K, Emery J, Peabody J. Cortical hyperostosis: a complication of prolonged prostaglandin infusion in infants awaiting cardiac transplantation. *Pediatrics* 1994; **93**:417-420.
- 13 Ueda K, Saito A, Nakano H y cols. Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E1 in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr* 1980; **97**:834-836.
- 14 Drvaric DM, Parks WJ, Wyly JB y cols. Prostaglandin-induced hyperostosis. *Clin Orthop* 1989; **246**:300-304.
- 15 Host A, Halcken S, Andersen PE. Reversibility of cortical hyperostosis following long-term prostaglandin E1 therapy in infants with ductus-dependent congenital heart disease. *Pediatr Radiol* 1988; **18**:149-153.
- 16 Gardiner JS, Zauk AM, Donchey SS, McInerney VK. Prostaglandin-induced cortical hyperostosis. *J Bone Joint Surg* 1995; **77-A**:932-936.
- 17 Tytgat GNJ, Offerhaus GJA, Van Minnen AJ, Everts V, Hensen-Logmans CC, Samson G. Influence of oral 15(R)-15-methyl prostaglandin E2 on human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1986; **90**:1111-1120.
- 18 Sinclair S, Levy G. Eicosanoids and the liver. *Ital J Gastroenterol* 1990; **22**:205-213.
- 19 Moncada S, Flowers RJ, Vane JR. Prostaglandins, prostacyclin and thromboxane A2. En: Gilman AG, Goodman LS (eds). *The Pharmacological basis of therapeutics*, 6ª edition. New York: MacMillan Publishing Company, 1980; 672-673.
- 20 Peled N, Dagan O, Babyn P, Silver MM, Barker G, Hellman J, Scolnik D, Koren G. Gastric-outlet obstruction induced by prostaglandin therapy in neonates. *New Engl J Med* 1992; **327**:505-510.
- 21 Mercado-Deane MG, Burton EM, Brawley AV, Hatley R. Prostaglandin-induced foveolar hyperplasia simulating pyloric stenosis in an infant with cyanotic heart disease. *Pediatr Radiol* 1994; **24**:45-46.
- 22 Babyn P, Peled N, Manson D, Dagan O, Silver MM, Koren G. Radiologic features of gastric outlet obstruction in infants after long-term prostaglandin administration. *Pediatr Radiol* 1995; **25**:41-43.
- 23 Singh GK, Fong LV, Salmon AP, Keeton BR. Study of low dosage prostaglandin: usages and complication. *Eur Heart J* 1994; **15**:377-381.