



A. C. N. P.

**Asociación Colombiana
de Neumología Pediátrica**

Guía No. 3

Hipertensión arterial pulmonar en niños

Guías de práctica
clínica 2010

Hipertensión arterial pulmonar en niños

Guía número 3

Guías de práctica clínica 2010

Autor: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

Primera edición

Editores:

Álvaro Posada Díaz

William Parra Cardeño

*Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio
sin la autorización escrita del autor*

ISBN 978-958-44-6418-7

www.neumopediatricocolombia.com

Impreso en Medellín, Colombia

Marzo de 2010

1000 ejemplares

Artes & Rayados Litografía

Introducción

Para la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) es un orgullo contribuir a la educación médica continuada de los médicos colombianos y de otros países que tendrán acceso a esta información a través de la *web*. Con esta segunda edición de nuestras guías buscamos mejorar el tratamiento de los niños afectados por enfermedades respiratorias.

En la primera edición de las guías editadas en 2003 se revisaron los siguientes temas: asma, bronquiolitis, fibrosis quística, laringotraqueítis, neumonía y tuberculosis. Para esta segunda edición actualizaremos los temas referidos y, además, cubriremos los siguientes temas: hipertensión pulmonar, oxigenoterapia, trastornos del sueño, guías dirigidas a padres de familia y comunidad sobre asma, fibrosis quística e infección respiratoria aguda.

Hemos desarrollado estas guías, según la técnica GRADE (Grading of Recommendation, Assesment, Development and Evaluation, por sus siglas en inglés), la cual ha sido recomendada por la Organización Mundial de la Salud como un sistema para evaluar y calificar la *evidencia* existente y de esta forma hacer recomendaciones en el cuidado de la salud.

Durante 2010 se hará la socialización y difusión de estas guías en las principales ciudades del país y en el marco del VIII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica, en Cartagena, del 18 al 21 de agosto.

En nombre de la Junta Directiva que presido quiero resaltar el esfuerzo de todos los pediatras neumólogos del país reflejado en la publicación de estas guías, por lo cual expreso mi reconocimiento y gratitud para cada uno de ellos, pues detrás de estas guías hay todo un trabajo arduo y muchas horas de sacrificio.

También damos el agradecimiento a la industria farmacéutica que ha financiado la impresión y publicación de este material, respetando sin ninguna interferencia y en forma ética nuestras opiniones.

Iván Guillermo Stand Niño
Presidente ACNP

Junta Directiva

2009 - 2011

Presidente
Iván Stand Niño

Vicepresidente
Jairo Guerrero Vásquez

Secretario
José Miguel Escamilla Arrieta

Tesorero
Juan Gabriel Arciniegas Jiménez

Vocales
Marina Manotas Villegas
Bertha Inés Agudelo Vega
Carlos Rodríguez Martínez

Fiscal
William Parra Cardeño

Hipertensión arterial pulmonar en niños

*Coordinadora: Rosalba Díaz Castro
Ángela María Cardona Gallego
María Eugenia Gama Rivera
Ángela María Pedraza Bernal
Ricardo Aristizábal Duque
Carlos Bonna Bermúdez*

La HAP (hipertensión pulmonar) es definida como un grupo de enfermedades, caracterizada por aumento progresivo en la RVP (resistencia vascular pulmonar). Hasta hace poco la HAP primaria era virtualmente una sentencia de muerte, con sobrevida escasa en niños, especialmente menores de un año, debido a las limitaciones en los métodos diagnósticos y en el tratamiento¹.

Afortunadamente durante las últimas décadas se ha visto un progreso significativo en comprender integralmente la HAP, Además, los avances tecnológicos han permitido mejorar el diagnóstico, evaluar la intensidad de la enfermedad de forma más precoz, a la vez que se dispone de mejores tratamientos que mejoran la calidad de vida, capacidad de ejercicio y la sobrevida de estos pacientes², aunque se requiere infraestructura y personal capacitado que los hacen muy costoso y poco asequible para países pobres³.

Esta guía intenta facilitar el uso de una nueva clasificación, hace una descripción breve de la causalidad, evaluación diagnóstica, seguimiento y, de manera principal, propone modelos de tratamiento basados en la *evidencia* para ser aplicados en pacientes con HAP.

Para su producción se hizo búsqueda por internet de guías de tratamiento elaboradas con metodología basada en la *evidencia* en inglés y español durante los últimos cuatro años en: NGC (National Guideline Clearinghouse), RIMA (Red Informática Médica) y FISTERRA.

Como solo se encontró una guía que incluía la población pediátrica (el panel de consenso del American College of Chest Physicians, ACCP), se tuvieron en cuenta otras guías y consensos aplicados a adultos, estudios clínicos aleatorizados y metanálisis sobre tratamiento de HAP en niños durante los últimos cinco años, en inglés y en español.

Para complementar se hizo búsqueda en MEDLINE, PUBMED y COCHRANE LIBRARY. Los términos utilizados fueron: *human, adult, child, pulmonary arterial hypertension; treatment and/or management and diagnosis and screening of pulmonary arterial hypertension; prostacilin, pulmonary vasodilators, endothelin-receptor antagonists, and phosphodiesterase inhibitors.*

Para la representación de la calidad de la *evidencia* y la fuerza de la recomendación se usó lo recomendado por el sistema GRADE.

Representación de la calidad de la *evidencia* científica y de la fuerza de las recomendaciones

Calidad de la <i>evidencia</i> científica	
Alta	A
Moderada	B
Baja	C
Muy baja	D
Fuerza de la recomendación	
Recomendación fuerte a favor de utilizar una recomendación	1
Recomendación débil a favor de utilizar una recomendación	2
Recomendación débil en contra de utilizar una recomendación	2
Recomendación fuerte en contra de utilizar una recomendación	1

Definición

Se define la hipertensión pulmonar (HP) como un desorden crónico debilitante de la vasculatura pulmonar caracterizada por aumento en la PMAP (presión media de la arteria pulmonar) con valor ≥ 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el ejercicio, con eventual falla ventricular derecha y con una presión en cuña normal < 15 mm Hg, e incremento en la resistencia vascular pulmonar.

Clasificación

En el tercer simposio mundial sobre hipertensión arterial pulmonar, efectuado en 2003 en Venecia (Italia), se analizó el impacto y la utilidad de la clasificación de Evian y se propusieron algunas modificaciones, con abandono de la clasificación antigua de "primaria" y "secundaria" porque agrupaba inapropiadamente entidades clínicas, sugiriendo similitud en la fisiopatología y tratamiento de enfermedades muy diferentes. Esta clasificación se conoce como Clasificación clínica de la

enfermedad hipertensiva pulmonar – Venecia 2003⁴:

1. Hipertensión pulmonar arterial

- 1.1 Hipertensión pulmonar arterial idiopática (HAPI) esporádica
- 1.2 HAPF (Hipertensión pulmonar arterial familiar)
- 1.3 Asociada a:
 - a. Enfermedad del colágeno
 - b. *Shunt* sistémico pulmonar congénito
 - c. Hipertensión portal
 - d. Infección por VIH
 - e. Drogas y toxinas (anorexígenos, otros)
 - f. Otros: enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías
- 1.4 Asociada a afectación capilar y venosa:
 - 1.4.1 Enfermedad venooclusiva pulmonar (esporádica y familiar)
 - 1.4.2 Hemangiomatosis pulmonar capilar
- 1.5 HPPN (Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido)

2. Hipertensión pulmonar venosa con afectación cardíaca izquierda

- 2.1 Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
- 2.2 Enfermedad valvular del lado izquierdo

3. Hipertensión pulmonar asociada a alteraciones del sistema respiratorio y/o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3 Desórdenes de hipoventilación alveolar
- 3.4 Exposición crónica a grandes alturas

- 3.5 Enfermedad pulmonar neonatal, Displasia broncopulmonar e hipoplasia pulmonar
 - 3.6 Displasia alveolocapilar
 - 3.7 Obstrucción de la vía aérea superior
 - 3.8 Anomalías en el desarrollo: trastornos neuromusculares, distrofias musculares
 - 3.9 Deformidad de la caja torácica: cifoescoliosis, distrofias torácicas
 - 3.10 Alteraciones respiratorias del sueño
- 4. HAPTEC (hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad crónica trombótica y/o embólica)**
- 4.1 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
 - 4.2 Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales
 - 4.3 Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, cuerpo extraño)
 - 4.4 Trombosis in situ
 - 4.6 Enfermedad de células falciformes
- 5. Otras**
- 5.1 Sarcoidosis
 - 5.2 Histiocitosis X
 - 5.3 Compresión de vasos pulmonares: adenopatías, tumores, parásitos, mediastinitis fibrosante
 - 5.4 Linfangiomatosis

La nueva clasificación de HAP diferencia entre hipertensión arterial pulmonar y otras causas conocidas de HP. Es el resultado de una extensa discusión y representa un consenso adaptado a la interpretación de la fisiopatología, tanto como a las diferencias y similitudes en la clínica. Obviamente, la clasificación clínica no excluye otras clasificaciones, como la basada en hallazgos histológicos o la funcional, que es la basada en la intensidad de los síntomas y se conoce como Clasificación NYHA/WHO sobre

el estado funcional de los pacientes con hipertensión pulmonar (2006)⁵⁻⁷:

- Clase I: pacientes sin limitación de la actividad física
- Clase II: pacientes con ligera limitación de la actividad física y comodidad en reposo. La actividad física normal produce disnea, cansancio, dolor torácico o presíncope
- Clase III: pacientes con limitación marcada de la actividad física y comodidad en reposo. La actividad física inferior a lo normal produce disnea, cansancio, dolor torácico o presíncope
- Clase IV: pacientes incapaces de efectuar cualquier actividad sin que ocurran síntomas de falla ventricular derecha. Los pacientes pueden tener disnea y/o cansancio en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Merece mención especial porque tiene características y estrategias de tratamiento únicas. Se define como un síndrome caracterizado por aumento en la RVP (resistencia vascular pulmonar), cortocircuito de derecha a izquierda a través del foramen o del ductus arterioso permeable e hipoxemia intensa, asociado a anomalías del parénquima pulmonar.

Ocurre en alrededor de 1 x 1000 nacidos vivos. Previamente a las nuevas modalidades de tratamiento, la mortalidad estaba en el rango de 30-50%. Puede ser idiopática o complicar una variedad de trastornos cardiorrespiratorios del neonato, incluyendo la enfermedad de membrana hialina, aspiración de meconio, asfixia neonatal, sepsis y hernia diafragmática.

La HPPN se considera como una falla en la adaptación de la circulación pulmonar fetal a las condiciones posnatales. Debido a su curso y evolución se piensa que tiene una causa prenatal, pero poco se conoce sobre el estímulo inicial. En la mayoría de casos es un estado transitorio y se puede lograr recuperación completa. Algunas veces ocurre en un lecho vascular pulmonar

anormal, con ausencia de factores tales como hipoxia, acidosis, hipercapnia e infección, por lo que tales casos son los que mejor se clasifican como circulación fetal persistente⁸.

Algunos neonatos asfixiados continúan con HAP aun después de corregir la causa, pues parece que la asfixia puede alterar la circulación y no hay vasodilatación a pesar de suministrar oxígeno.

Epidemiología

La frecuencia de hipertensión pulmonar, tanto en niños como en adultos, es desconocida. En HP hay mayor prevalencia de enfermedad cardíaca congénita en niños que en adultos. En contraste, la prevalencia de HAP asociada a trauma encefalocraneano, hipertensión portal, VIH y drogas/toxinas es más baja en niños que en adultos.

La incidencia es de 1-2 casos por 1.000.000 de personas de la población general¹. Aunque la enfermedad es rara, han aumentado los reportes de casos confirmados, sugiriendo que más pacientes tienen la enfermedad. En la niñez hay mayor frecuencia en mujeres, con relación 1,8:1. De otro lado, a niños que han muerto presumiblemente por síndrome de muerte súbita se les ha diagnosticado HAP en las autopsias.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y pruebas específicas. Desde el punto de vista práctico es un proceso secuencial que incluye cuatro etapas:

- Sospecha clínica de HAP
- Investigación de la HAP
- Clasificación clínica
- Evaluación (tipo, capacidad funcional y hemodinámica)

Sospecha clínica

La sospecha de que un paciente tenga HAP conlleva la necesidad de hacer historia clínica teniendo en cuenta los síntomas y signos.

Historia clínica

La historia clínica debe tener énfasis en posibles desencadenantes, como:

- Antecedentes neonatales
- Infecciones respiratorias recurrentes
- Neumopatías crónicas
- Uso de medicamentos, entre los que se incluyen supresores del apetito, anticonceptivos y metanfetaminas
- Viajes
- Vivienda en altura

En ella es necesario describir cómo se iniciaron los síntomas y su evolución, así como indagar sobre historia familiar de hipertensión pulmonar, de anomalías cardíacas u otras anomalías congénitas, alteraciones del sueño, enfermedades del tejido conectivo, y trombosis arterial o venosa.

Síntomas

Los síntomas son inespecíficos y se pueden confundir con los producidos por la enfermedad asociada. Incluyen:

- Disnea de esfuerzo sin otra causa aparente y cansancio fácil
- Ortopnea, causada por alteración en la entrega de oxígeno durante la actividad
- Dolor torácico con el ejercicio o el llanto frecuente en los lactantes, que se explica por la isquemia del ventrículo derecho con daño en el flujo coronario, debido a la hipertrofia del músculo y a las elevadas presiones diastólica y sistólica

- Palpitaciones
- Hemoptisis
- Náuseas y vómito
- Apetito escaso
- Falla en el crecimiento
- Anorexia
- Letargia
- Diaforesis
- Taquipnea, taquicardia e irritabilidad
- Convulsiones

La falla derecha es más común en menores de diez años. El síncope con el ejercicio o posterior al mismo indica GC (gasto cardíaco) muy restringido, que lleva a disminución del flujo sanguíneo cerebral.

Signos

Los signos corresponden a GC bajo:

- En niños mayores hay cianosis con el ejercicio, debido a cortocircuito a través del foramen oval. Si no se da el cortocircuito puede ocurrir síncope y muerte súbita
- Edema periférico
- Cianosis
- Ingurgitación yugular
- Hipertrofia ventricular derecha
- S2 reforzado
- Soplo sistólico de regurgitación tricuspídea o soplo diastólico de insuficiencia pulmonar
- Hepatomegalia
- Hipocratismo

El análisis de los signos se debe corresponder con la evaluación funcional usando la clasificación NYHA/WHO (vide supra), que es una herramienta útil porque monitoriza la progresión de la enfermedad y evalúa la respuesta al tratamiento.

Investigación diagnóstica

Para definir el diagnóstico se utilizan electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía Doppler color⁹, como se puede ver en la figura 1.

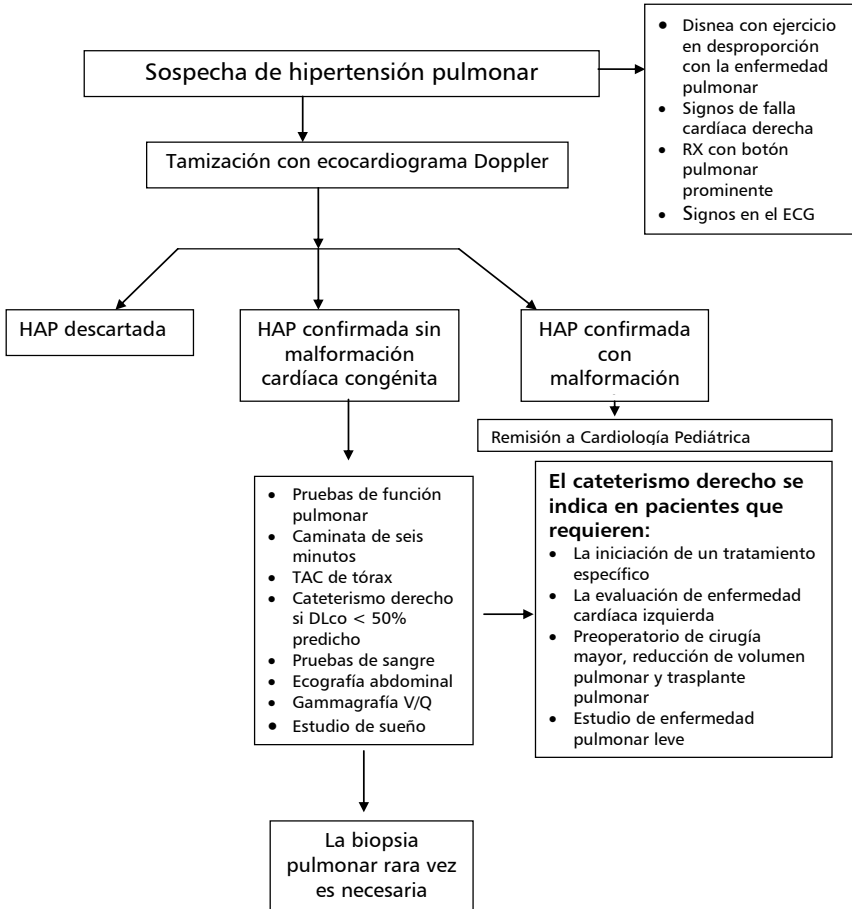


Figura 1. Diagrama de estudio en la hipertensión arterial pulmonar en niños

Fuente: elaborada con base en una ilustración de: Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RS. Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 2-22.

Electrocardiograma

En pacientes con sospecha de HAP este examen es poco sensible (55%) y poco específico (70%). Debe hacerse como tamización para descartar problemas anatómicos y arritmias. Con él se puede encontrar hipertrofia del ventrículo derecho y desviación del eje a la derecha.

El estudio electrocardiográfico contribuye a la información sobre el pronóstico durante la evolución porque la hipertrofia de la aurícula derecha se ha asociado a 2,8 veces mayor riesgo de muerte en un período de seis años¹⁰.

Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)

Radiografía de tórax

Este estudio se debe obtener en todos los pacientes con sospecha de HAP. Al igual que el ECG tiene poca sensibilidad y especificidad. Revela hallazgos que soportan el diagnóstico, como vasos pulmonares atenuados, como pulmonar prominente y agrandamiento del ventrículo derecho en radiografía lateral. Además, contribuye al diagnóstico de la enfermedad asociada.

Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)

Ecocardiograma Doppler color

El ecocardiograma Doppler es de gran utilidad¹¹:

- En pacientes con alta sospecha de HAP, en los que sirve para tamización. Es un método no invasivo y de alta disponibilidad,

que puede sugerir el diagnóstico. Es impreciso para determinar la presión comparada con los métodos invasivos

**Calidad de la *evidencia*:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)**

- En pacientes con sospecha de HAP sirve para evaluar el grado de presión ventricular sistólica derecha, así como si hay anomalías anatómicas como aumento del tamaño de la aurícula o del ventrículo, o efusión pleural

**Calidad de la *evidencia*:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)**

- En pacientes asintomáticos de riesgo alto determina el aumento de la presión en la arteria pulmonar

**Calidad de la *evidencia*:
muy baja (D). Recomendación: fuerte (1)**

- En pacientes con sospecha o certeza de HAP sirve para evaluar el grado de disfunción ventricular izquierda, tanto diastólica como sistólica, así como crecimiento del ventrículo izquierdo o enfermedad valvular cardíaca

**Calidad de la *evidencia*:
moderada (B). Recomendación: fuerte (1)**

- En pacientes con sospecha o certeza de HAP el ecocardiograma contrastado sirve para determinar si hay *shunt* intracardíaco

**Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: débil (2)**

Clasificación clínica

Para hacer la clasificación clínica se hacen pruebas de función pulmonar y estudios imaginológicos.

Pruebas de función pulmonar

Todos los pacientes con HAP mayores de cinco años (los menores no tienen la coordinación y la comprensión necesarias) deben tener pruebas de función pulmonar.

Con estas pruebas en pacientes con HAPI se ha reportado disminución de la CVF (capacidad vital forzada) y del VEF₁ (volumen espiratorio forzado al primer segundo), así como disminución de la DL_{co} (capacidad de difusión del monóxido de carbono).

**Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)**

En pacientes con HAP y esclerosis sistémica las pruebas de difusión con difusión de CO (monóxido de carbono) efectuadas periódicamente (cada 6-12 meses) pueden mejorar la detección de enfermedad vascular pulmonar o enfermedad intersticial pulmonar asociada.

**Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: débil (2)**

Métodos diagnósticos imaginológico

En pacientes con HAP la gammagrafía de V/Q (ventilación/perfusión) es útil si hay sospecha de enfermedad tromboembólica.

**Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)**

En pacientes con HAP la tomografía de tórax contrastada o la resonancia magnética nuclear no deben ser usadas para excluir la HAPTEC (HAP asociada a tromboembolismo crónico).

En pacientes con HAP ante una V/Q sugestiva de enfermedad tromboembólica debe hacerse angiografía pulmonar para confirmar el diagnóstico y determinar el acceso anatómico y la posibilidad de cirugía.

Evaluación

Para la evaluación son útiles las pruebas de sangre y las pruebas inmunológicas; la capacidad de ejercicio; los estudios hemodinámicos y otros estudios; así como biopsia pulmonar, evaluación genética y estudios de sueño.

Pruebas de sangre e inmunológicas

Hay pruebas selectivas en muestras de sangre que están indicadas en varias clases de HAP. Estas pruebas específicas se ordenan de acuerdo con la sospecha clínica. Las de uso corriente son:

- Hemograma
- Pruebas de función renal y electrolitos
- Perfil lipídico
- Pruebas de hemostasia: tiempo de protrombina; estudio de función plaquetaria; medición de antígeno Von Willebrand, factor V de Leiden, factores VII y VIII, antitrombina III, proteína C-S y anticardiolipina IgG/M
- Pruebas reumatológicas: anticuerpos antinucleares (anti ADN, Smith, centrómero), factor reumatoideo y complemento (C3, C4, Ch50)
- Anticuerpos antifosfolípidos
- Pruebas de función hepática
- Pruebas tiroideas

En pacientes con HAP no explicada se deben solicitar pruebas para descartar enfermedad de tejido conectivo e infección por VIH.

Capacidad de ejercicio

Para medir la capacidad de ejercicio son útiles la caminata de seis minutos y la prueba de ejercicio cardiopulmonar.

Caminata de seis minutos. Es una prueba sencilla para medir la capacidad de ejercicio submáximo, que es usada rutinariamente en enfermedad cardiovascular y pulmonar. Mide la distancia que una persona recorre en seis minutos al caminar sobre terreno plano y firme en forma constante, ininterrumpida y a su propio ritmo. La pueden llevar a cabo niños desde los cuatro años de edad¹¹; la distancia promedio caminada para niños de cuatro años es de 383 ± 41 m y para niños de once años es de 512 ± 41 m.

Es una prueba fácil de hacer, económica y reproducible. En ella se monitoriza la saturación y la frecuencia cardíaca antes de iniciar el ejercicio, durante y al terminar la prueba. En pacientes con HAP determina la clase funcional, brinda datos sobre la intensidad de la enfermedad, y su respuesta al tratamiento.

**Calidad de la evidencia:
alta (A). Recomendación: fuerte (1)**

Prueba de ejercicio cardiopulmonar. Es una prueba más específica, pero de mayor costo porque requiere infraestructura y personal especializado, así como entrenamiento del paciente. En ella se hace monitorización metabólica al medir consumo de oxígeno, umbral anaerobio y eficiencia ventilatoria.

Evaluación hemodinámica

Para hacer esta evaluación se utiliza cateterismo cardíaco. En pacientes con HAP el cateterismo derecho es necesario para confirmar la hipertensión, por lo que establece diagnóstico específico y determina la intensidad.

**Calidad de la evidencia:
alta (A). Recomendación: fuerte (1)**

En pacientes con HAP el cateterismo derecho se requiere para guiar la terapia. Una respuesta vasodilatadora (prueba de vasorreactividad) se considera positiva si hay una caída en la presión de la arteria pulmonar media ≥ 10 mm Hg. para llegar a una presión media de la arteria pulmonar ≤ 40 mm Hg, con aumento o no del gasto cardíaco. Es un examen costoso que requiere infraestructura y personal entrenado, por lo que no se dispone de él en todos los centros.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: débil (2)**

Otros estudios

Hay estudios que ayudan en los pacientes con HAP: biopsia

pulmonar, evaluación genética y los de sueño.

Biopsia pulmonar

En pacientes con HAP la biopsia pulmonar no debe ser un procedimiento de rutina, dado que aumenta la *morbimortalidad* especialmente cuando hay disfunción cardíaca derecha y por la baja probabilidad de cambiar los resultados obtenidos con las tamizaciones de rutina. Solo se recomienda cuando haya la necesidad de resolver interrogantes con el estudio del tejido pulmonar.

**Calidad de la evidencia:
baja (C). Recomendación: fuerte (1)**

Evaluación genética

Esta evaluación debe ser ofrecida a algunos pacientes con HAP. Los pacientes con HAPI o esporádica deben ser informados sobre la posibilidad de hacer consulta genética o llevar a cabo pruebas genéticas.

Estudios de sueño

En la evaluación del paciente con HAP se recomienda estudio para desórdenes respiratorios de sueño¹².

La polisomnografía se recomienda ante sospecha clara de apnea obstructiva o cuando la tamización es positiva.

La significación de desaturaciones nocturnas aisladas en la patogénesis de HAP es controversial. Es prudente hacer oximetría de sueño durante toda la noche en paciente con HP establecida e hipoxemia leve (60-70 mm Hg) durante el día. La desaturación con ejercicio no predice desaturación nocturna.

Tratamiento

Aunque no hay cura para la HAP idiopática con los nuevos tratamientos, se ha logrado mejoría hemodinámica, clínica y se ha prolongado la supervivencia^{13,14}.

Actualmente se dispone de varios medicamentos para pacientes con HAP intensa, con experiencia basada en estudios en adultos, estudios de los que se desprende la aplicación de algunos principios terapéuticos aun en niños muy pequeños.

Los nuevos tratamientos médicos parecen tener más éxito en los niños, pero con un curso de la enfermedad menos predecible. El algoritmo de tratamiento en los niños es similar al de los adultos, pero debe manejarse por un equipo interdisciplinario y experimentado, que cuente con diferentes grupos de apoyo.

Medidas generales¹⁵

Las medidas generales incluyen estrategias para limitar el impacto deletéreo de algunas circunstancias y agentes externos de pacientes con HAP, como en otras condiciones clínicas. El impacto de estas medidas no se ha aprobado científicamente y la recomendación se basa en opinión de expertos.

Prevención de infecciones

El pediatra tiene una función invaluable en el cuidado de niños con HAP. El lecho vascular pulmonar del niño tiene más reactividad que el del adulto, por lo que cualquier infección del tracto respiratorio altera la relación ventilación/perfusión con resultado catastrófico si no se trata adecuadamente.

Se recomienda en este grupo de niños la vacunación contra el virus de la influenza y contra el neumococo, además de su calendario de vacunación al día.

En caso de neumonía, el niño debe hospitalizarse para tratamiento antibiótico intravenoso y dar antipirético si hay temperatura mayor de 38 °C, para minimizar las demandas metabólicas. Estos pacientes también pueden requerir terapia intensa para las crisis de HAP.

Los pacientes que reciben epoprostenol intravenoso aplicado por medio de catéter y que tengan fiebre pueden tener una infección asociada a catéter.

Actividad física

No es claro por qué la actividad física puede tener un impacto negativo en la evolución de la HAP. Sin embargo, deben evitarse circunstancias que puedan agravar la enfermedad. El ejercicio debe ser guiado por el nivel de síntomas, solo para mantener un acondicionamiento muscular. Se debe evitar ejercicio después de comidas o en temperaturas extremas, así como la constipación, porque las maniobras de Valsalva pueden disminuir el retorno venoso derecho, lo que puede producir síncope.

Viajes y altitud

La exposición a grandes altitudes puede empeorar la situación clínica de pacientes con HAP, por lo que es necesario evitar grados leves de hipoxia hipobárica, que se da en altitudes entre 1500 y 2000 m. Los aviones comerciales tienen una presurización equivalente a altitudes entre 1600 y 2500 m, por lo cual debe considerarse oxígeno suplementario durante el viaje.

Eventos concomitantes

En el caso de niños con cardiopatías congénitas, la corrección quirúrgica a tiempo es curativa. El tratamiento incluye terapias para mejorar el desorden subyacente.

Se debe eliminar o reducir el origen de la obstrucción de vía aérea alta. Por ejemplo, se debe hacer tonsiloadenoidectomía en caso de obstrucción por hipertrofia de estas glándulas; dilatación coanal, en caso de estenosis de coanas; corrección quirúrgica para algunas anomalías mandibulares o de orofaringe y CPAP (presión positiva continua de la vía aérea) nasal para anomalías anatómicas complejas o difíciles de reparar o en colapsos funcionales.

En enfermedades pulmonares obstructivas o restrictivas e hipoventilación es imprescindible corregir la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis y concomitantemente hacer el tratamiento específico para cada enfermedad, removiendo posibles agentes agresores.

Se debe evitar el embarazo principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca congénita, HAP y síndrome de Eisenmenger, así como medicamentos que agraven la sintomatología como descongestionantes vasoactivos, antihipertensivos, bloqueadores β y agentes que interfieren con warfarina o potencien el grado de anticoagulación, como antiinflamatorios no esteroideos y anticonceptivos orales.

Tratamiento farmacológico

Se analizará el tratamiento farmacológico tradicional, así como los nuevos tratamientos.

Tratamiento farmacológico tradicional

Este tratamiento comprende oxígeno; diuréticos; anticoagulantes orales; glucósidos, antiarrítmicos, inotrópicos y nitratos; y vasodilatadores.

Oxígeno. La mayoría de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (excepto los que la tienen asociada a enfermedades

cardíacas congénitas) tienen solo grados leves de hipoxemia en reposo, debido a disminución de la saturación venosa mixta causada por gasto cardíaco bajo y alteración V/Q.

En ellos puede demostrarse desaturación con el ejercicio o durante el sueño por hipoventilación que los puede llevar a síncope o convulsiones hipóxicas. Esta desaturación es más frecuente en las horas de la madrugada y se pueden beneficiar de oxígeno suplementario.

Pacientes con obstrucción de vías aéreas superiores se benefician más de la combinación oxígeno y CPAP que con oxígeno solo, y los pacientes con síndrome de hipoventilación se benefician más con ventilación con presión positiva no invasiva o ventilación con presión positiva binivel. Si no la toleran, se puede proponer ventilación mecánica en casa a través de traqueostomía¹⁶.

La eficacia del suplemento de oxígeno para pacientes con desaturación nocturna y con el ejercicio, con PAO_2 diurna y en reposo de 60 mm Hg no es clara. Se recomienda trasladarse a un sitio de baja altitud sobre el nivel del mar.

La hipoxia alveolar frecuentemente ocurre en el grupo de pacientes con enfermedades parenquimatosas. El uso de oxígeno suplementario alivia la hipoxia y atenúa la HAP, por lo que todo paciente debe tener monitorización de saturación de oxígeno nocturno inicial o ante cualquier indicación clínica. Se considera crucial mantener oximetrías por encima de 90%. La duración del tratamiento con oxígeno en niños no se conoce.

Diuréticos. Los pacientes con falla cardíaca derecha descompensada desarrollan retención de líquidos, con aumento de presión venosa central, congestión abdominal, edema periférico y ascitis. En ellos los diuréticos son beneficiosos, aunque no se han hecho estudios clínicos controlados. Se recomienda la monitorización de electrolitos séricos y la función renal.

Anticoagulantes orales^{2,7}. Su recomendación está basada en hallazgos de estudios histopatológicos y en el hecho de que los pacientes con HAP tienen factores de riesgo para tromboembolismo venoso, como falla cardíaca y estilos de vida sedentarios. Además, tienen predisposición trombofílica y cambios trombóticos en la microcirculación pulmonar y en las arterias pulmonares elásticas¹⁷, así como estados de hipercoagulabilidad y disfunción del endotelio en algunos pacientes.

El uso en niños se basa en los resultados de estudios de pacientes con HAPI y en adultos con HAP asociada a tromboembolismo crónico. Se acepta en pacientes con clase funcional I, a menos que exista alguna contraindicación.

Glucósidos, antiarrítmicos, inotrópicos y nitratos. Los niños con falla cardíaca derecha pueden beneficiarse de la digital. La digoxina aumenta escasamente el GC y reduce los niveles de norepinefrina circulantes; sin embargo, no hay datos sobre el efecto de su uso a largo plazo.

Con su uso pueden ocurrir arritmias auriculares. En niños con HAP la sístole auricular contribuye con el 70% del gasto cardíaco, por lo que se requiere tratamiento intenso.

Vasodilatadores. Su uso se basa en la premisa de que la vasoconstricción está presente en grados variables y que aun pequeñas reducciones de la poscarga pueden producir mejoría sustancial en el GC del ventrículo derecho. Los cambios hemodinámicos con los vasodilatadores son impredecibles, por lo que se debe evaluar su respuesta con cateterización del VD antes de iniciar terapia oral prolongada.

El uso de vasodilatadores mejora la sintomatología en algunos pacientes y prolonga la vida en aproximadamente el 25% de ellos. En la mitad de los pacientes solo se mejora GC sin afectar

la PAP (presión arterial pulmonar) y en el otro 25% disminuye la presión sistémica sin alterar la PAP o el GC, por lo que se cree que estos pacientes tienen enfermedad vascular fija y que los vasodilatadores están contraindicados.

La recurrencia de HAP al discontinuar la droga puede ocurrir, por lo tanto el tratamiento es indefinido.

Los vasodilatadores más usados son BCC (bloqueadores de canales de calcio). Desde mediados de 1980 han sido los vasodilatadores más efectivos para el tratamiento de pacientes con HAP idiopática, con clasificación funcional (NYHA) I o II y sin falla cardíaca derecha.

Los efectos beneficiosos en pacientes con respuesta a las pruebas vasorreactivos se han hecho en estudios no controlados no ciegos, con nifedipino y diltiazem en dosis elevadas (nifedipino de acción prolongada 120-240 mg/d o diltiazem 20-40 mg/d).

La elección se basa en la frecuencia cardíaca basal del paciente (si hay bradicardia relativa: nifedipino; si hay taquicardia relativa: diltiazem). Aunque solo 20% de adultos responden, casi 40% de niños pueden tratarse efectivamente con estos medicamentos. Esta terapia requiere monitorización de FC, TA e intervalo PR, por la posibilidad de ocurrencia de bradicardia, hipotensión sistémica, edema pulmonar, falla ventricular derecha, bloqueo y muerte.

Han comenzado a usarse nicardipino y amlodipino. Se requieren reevaluaciones incluyendo prueba de vasodilatación de forma regular cada tres meses: en niños en los que en las subsecuentes pruebas no muestran respuesta o hay deterioro clínico con la terapia prolongada de los BCC se debe cambiar a epoprostenol IV¹⁸.

Con administración de BCC por tiempo prolongado se han encontrado resultados favorables en niños¹⁹. No se recomienda esta terapia para pacientes con HAP intensa.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: fuerte (1)**

Nuevos tratamientos

En este apartado se analizarán prostaciclina y sus análogos; trepostinil; beroprost; iloprost; NO (óxido nítrico); antagonistas de receptores de endotelina (bosentán, sitaxentán) e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil).

PGI₂ (Prostaciclina) y análogos de prostaciclina. La prostaciclina es producida por las células endoteliales. Su mecanismo de acción preciso no se conoce y es probable que sea multifactorial. Su efecto es vasodilatador sistémico y pulmonar mediante la producción de AMPc; citoprotector; antiproliferativo e inhibe la agregación plaquetaria. Tiene efecto en la remodelación de la vasculatura pulmonar.

La administración intravenosa a largo plazo disminuye la RVP más allá del nivel alcanzado en la prueba de vasodilatación, acción explicada por el efecto que tiene la prostaciclina sobre el crecimiento vascular, remodelación que puede restaurar las funciones alteradas de la microvasculatura pulmonar.

Epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 minutos) y mantiene concentraciones hasta por quince minutos. Necesita mantenerse refrigerado y disolverse en un *buffer* alcalino. Es estable a temperatura ambiente por solo ocho horas.

Se administra por vía intravenosa por medio de bomba de infusión portátil conectada a un catéter de Hickman, insertado en

la subclavia o yugular en dosis de 2 ng/kg/minuto incrementando cada quince minutos hasta que se consiga vasodilatación pulmonar o hasta que aparezcan efectos adversos (rubor; dolor en la mandíbula, espalda, extremidades o abdomen; náuseas y rara vez hipotensión). Hay riesgo de sangrado si concomitantemente se toman anticoagulantes.

Se han publicado resultados favorables en estudios no controlados de niños con HAPI e HAP asociada a enfermedades del colágeno, cardiopatías congénitas, enfermedad de Gaucher y HIV, así como en pacientes con HAP portopulmonar^{20,33}.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: fuerte (1)**

Trepostinil. Es un fármaco análogo de epoprostenol, que tiene una vida media más larga (tres horas), pH neutro y con suficiente estabilidad clínica para administrarse a temperatura ambiente, en soluciones fisiológicas por vía subcutánea con jeringas premezcladas por medio de bombas de microinfusión.

Sus efectos se han estudiado en adultos con ECC que muestran mejoría en la capacidad de ejercicio, así como en los eventos clínicos y hemodinámicas²¹. El efecto colateral más común es dolor en el sitio de infusión.

Se recomienda como agente de primera línea para pacientes con clase funcional de la OMS III y IV que no sean candidatos a BCC o que no responden a ellos²². El costo aproximado por año es de US \$89.000.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: débil (2)**

Beraprost sódico. Es un fármaco análogo de la prostaciclina, de presentación oral. Se absorbe rápidamente en condiciones de ayuno; su concentración pico se obtiene a los 30 minutos y la vida media es más larga que la de epoprostenol ($1,11 \pm 0,1$ h), Aumenta la flexibilidad de los glóbulos rojos, disminuye la viscosidad sanguínea, inhibe la agregación plaquetaria produce vasodilatación y disminuye la adherencia de plaquetas al endotelio.

Tiene 50% de la potencia de epoprostenol. Un ECC llevado a cabo en Europa encontró aumento en la capacidad del ejercicio en pacientes con HAPI después de tres meses de uso²³.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: débil (2)**

Iloprost. Es un fármaco análogo sintético de prostaciclina, químicamente estable, disponible para administración oral, intravenosa e inhalada.

La terapia inhalada tiene ventajas teóricas, porque actúa selectivamente en la circulación pulmonar. Después de una nebulización de iloprost se reduce la PMAP 10-20% por 45 a 60 minutos. Debido a su corta duración se requieren 6-12 inhalaciones/día.

El fármaco usado con óxido nítrico da mejor respuesta a la prueba de ejercicio a los seis meses, pero no hubo sinergismo en este estudio descriptivo²⁴.

En un metanálisis²⁵ en el que se evaluó la prostaciclina y análogos para pacientes con HAPI se concluyó que estos mejoran la clase funcional, la hemodinamia y la capacidad de ejercicio.

**Calidad de la evidencia:
moderada (B). Recomendación: fuerte (1)**

Óxido nítrico. Es un potente vasodilatador selectivo que activa la ciclasa de guanilato en las células de músculo liso vascular pulmonar, lo cual aumenta el GMPc (monofosfato cíclico de guanosina) disminuyendo la concentración de calcio intracelular y produciendo así relajación muscular.

En forma inhalada dilata selectivamente la circulación pulmonar disminuyendo RVP y PAP con efecto máximo a dosis de 40 ppm. El oxígeno potencia esta reducción sin afectar la circulación sistémica.

Este fármaco es efectivo en pacientes con muchas enfermedades relacionadas con hipertensión arterial pulmonar persistente del recién nacido y menos efectivo en aquellos con enfermedades parenquimatosas extensas, porque no alcanza la periferia pulmonar, sitio en donde ocurre la principal vasoconstricción.

La toxicidad directa del NO y su conversión a NO₂ puede darse en dosis bajas. Las concentraciones altas de NO pueden dañar el surfactante y también hay reportes de aumento en el tiempo de sangrado²⁶.

**Calidad de la evidencia:
alta (A). Recomendación: fuerte (1)**

*Antagonistas de receptores de endotelina*²⁷. La ET-1 (endotelina 1) es un péptido producido por las células del endotelio vascular

que es potente vasoconstrictor y mitógeno del músculo liso, cuya acción se hace mediante receptores.

La ET-1 se une a dos tipos de receptores: los de ET_A que se unen a las células de músculo liso y los de ET_B se localizan en músculo liso y células endoteliales. La estimulación de los receptores ET_B endoteliales promueve la depuración de ET-1, activación de NO y liberación de prostaciclina. Su aumento se ha demostrado en pacientes con HAP; sin embargo, no es claro si es causa o consecuencia. Entre los ARE (antagonistas de receptores de endotelina) hay antagonistas de los receptores de ET-1 que bloquean ambos receptores (bosentán) o solo ET_A (sitaxentán, ambrisentán).

Bosentán es un fármaco vasodilatador pulmonar no selectivo, antagonista de receptores ET_A y ET_B, de presentación oral. Ha mostrado mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional, variables hemodinámicas y ecocardiográficas, y tiempo de empeoramiento clínico.

Se ha propuesto como terapia transitoria en caso de complicaciones con epoprostenol, como sepsis asociada a catéter. Los efectos adversos descritos son anemia y toxicidad hepática con aumento de las aminotransferasas en 10% de los pacientes. La FDA aprobó su uso para mayores de doce años o mayores de 40 kg de peso.

Sitaxentán es un fármaco antagonista selectivo de los receptores ET_A que se usa por vía oral. Los riesgos asociados con los antagonistas de los receptores de endotelina incluyen hepatotoxicidad y teratogenicidad.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5. **Sildenafil** es un potente inhibidor selectivo de la FDE-5 (fosfodiesterasa-GMPc 5) que fue aprobado por la FDA en junio de 2005 para tratamiento de pacientes con HAPI con clase funcional II/III de la OMS.

Sildenafil ejerce su efecto farmacológico porque el aumento de este nucleótido produce efecto relajante y antiproliferativo sobre las células de músculo liso. Dado que la FDE-5 abunda en la circulación pulmonar y que la expresión genética y su actividad se encuentran aumentadas en pacientes con HAP crónica, sildenafil puede tener efecto preferencial sobre la vasculatura pulmonar.

Se usa 0,25-1 mg/kg/día en tres dosis. En los estudios se han encontrado efectos colaterales menores, como cefalea, congestión nasal y trastornos visuales.

**Calidad de la *evidencia*:
alta (A). Recomendación: débil (2)**

Terapia combinada. Ningún tratamiento es la panacea, a pesar de mejoría clínica, hemodinámica y funcional. Muchos pacientes permanecen sintomáticos con monoterapia y otros tienen mejoría inicial y luego tienen deterioro. La terapia combinada es una opción atractiva debido a los múltiples mecanismos fisiopatológicos presentes en la HAP.

Combinaciones de epoprostenol más bosentán mejoran levemente los parámetros hemodinámicas. Otra combinación estudiada es iloprost inhalado más bosentán, que es efectiva, aunque más costosa.

En pacientes con deterioro progresivo a pesar de tratamiento con prostanoides no parenterales la adición de bosentán o sildenafil da resultados favorables.

Procedimientos intervencionistas

Se analizarán la septostomía atrial y el trasplante cardiopulmonar.

Septostomía atrial

Los pacientes con HAP intensa con foramen oval permeable tienen sobrevida más larga, pues el defecto atrial permite un cortocircuito derecha-izquierda que a pesar de la desaturación arterial sistémica produce aumento de oxígeno sistémico y descompresión de las cavidades derechas, aliviando síntomas y signos de falla derecha.

La paliación de los síntomas por medio de septostomía atrial con balón se ha reportado en pacientes con enfermedad vascular pulmonar avanzada NYHA III y IV y en pacientes con síncope recurrente y falla cardíaca a pesar del tratamiento médico.

Trasplante cardiopulmonar

En las últimas décadas, el trasplante pulmonar de uno o de los dos pulmones y el cardiopulmonar han sido exitosos. La supervivencia de 3 y 5 años es de 55% y 45%, respectivamente.

El trasplante cardiopulmonar está indicado en pacientes con HAP con NYHA III y IV refractarios a tratamiento. Tiene algunas limitaciones: el número limitado de centros con experiencia, la escasa disponibilidad de donantes y la bronquiolitis obliterante que ocurre en 25-40% de pacientes. En niños candidatos se recomienda trasplante bilateral de pulmones.

Conclusión

La experiencia en niños ha demostrado que la terapia vasodilatadora crónica con bloqueadores de canales de calcio en los pacientes que tienen prueba de vasodilatación positiva es la primera opción; la infusión de prostaciclina y/o epoprostenol se recomienda para los casos moderados a graves o los no respondedores a BCC. El sildenafil y el bosentán son efectivos en pacientes con síntomas leves y moderados.

El tratamiento ha sido efectivo con respecto a la mejoría de los síntomas, mejoría hemodinámica y aumentar la sobrevida. Los nuevos desarrollos en el estudio de la biología vascular y la patobiología ayudarán a la aparición de nuevos medicamentos. El tratamiento adecuado de enfermedades crónicas desde la etapa perinatal es la mejor estrategia preventiva. En la figura 2 se expone un algoritmo de tratamiento para niños con diagnóstico de HAP.

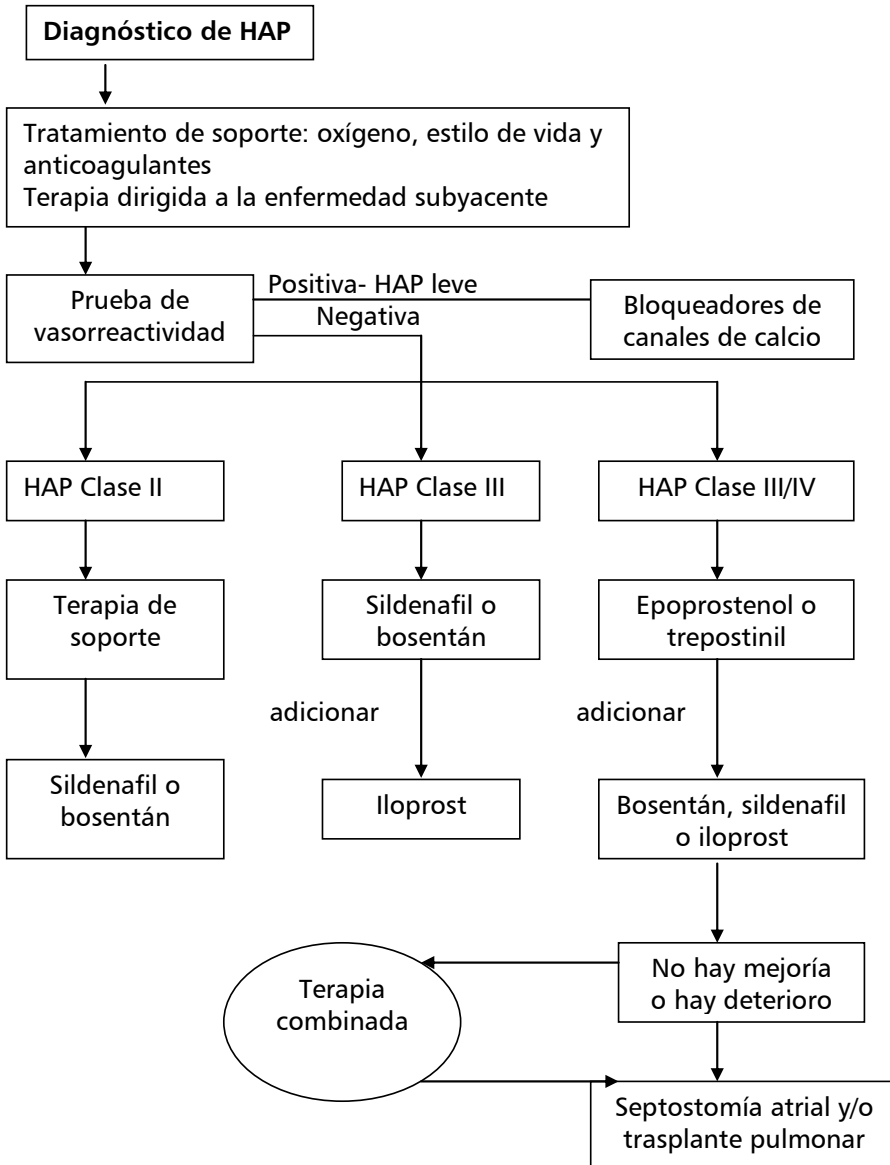


Figura 2. Algoritmo de tratamiento sugerido para niños con HAP

Fuente: elaborada con base en una ilustración de Widlitz A, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 173.

Referencias bibliográficas

1. Stuart Berguer, Girigia G. Kondury pulmonary hypertension in children: The Twenty – First Century. *Pediatr Clin North Am* 2006. 53: 961-987.
2. Berman E, Widlitz A and Barst R. Pulmonary Arterial Hipertensión in Children. *Pediatric Pulmonology* 38: 2-22 (2004).
3. Peacock A. treatment of pulmonary hypertension. Several options exist, but they are expensive y necessitate specialist care. *BMJ*.2003;326:835-836.
4. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S12.
5. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*.2003; 21: 163.
6. Guidelines Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial. *Chest* 2004; 126: 14-34.
7. Rashid, A. Pulmonary Hypertension in Children *Current Pediatrics* 2006, 16: 237-247.
8. Morin Frederick and Stenmark Kurt. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 151. 1995. P: 2010-2032.
9. Mc Croy, T. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 14-34.
10. Bossone E, Pacioco G, Iarussi D, et al. The role prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121(2): 513-8.
11. Lmmers A, Hislop A, Flynn Y and Hawoth S. The 6 minute walk- test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch. Dis Child* 2008; 93: 463-468.
12. Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 Jul; 126(1 Suppl): 72S-77S.
13. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilatador therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208.
14. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of cardiology. *Europ Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
15. Widlitz A, Barst R. pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003;21: 155-176.
16. Alam S, Palevsky H. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 91-115.
17. Pietra GG et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension 2004; 525-32.
18. Rich S Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
19. Barst S, Maistin G, Fishman AP. Vasodilatador therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
20. Badesch DB, Tapson VF, McGoan MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectro of disease: a randomized, controlled

- trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
21. Ouditz R, Schilz R, Barst R et al. Trepostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.
 22. Dunvar I, Lori C, Aimee D. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous trepostinil. *Am J Card* 2007; 99: 696-698.
 23. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V. et al, for beraprost study group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension pulmonary arterial . *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125.
 24. Peter C. Rimensberger, Isabelle Spahr-Schopfer, Michael Berner, Edgar Jaeggi, Afksendiyos Kalangos, Beat Friedli, Maurice Beghetti. Inhaled Nitric Oxide Versus Aerosolized Iloprost in Secondary Pulmonary Hypertension in Children With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2001; 103: 544-548.
 25. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostaciclina para la hipertensión pulmonar en adultos (revisión Cochrane traducida) En la *Biblioteca Cochrane plus*. 2007 número 4 Oxford: Update Software Ltd. Disponible en www.updateoftware.com.
 26. Bizarro M, Gross I. Óxido nítrico inhalado para el tratamiento postoperatorio de la hipertensión pulmonar en lactantes y niños con cardiopatía congénita (traducido).) En la *Biblioteca Cochrane plus*. 2007. número 4 Oxford: Update Software Ltd. Disponible en www.updateoftware.com.
 27. Liu C, Chen J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension (review). 2007 The Cochrane Library, issue 3.