



42. Nagaya N, Uetmatsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:487-92
43. Bustamante-Labarta m, Perrone S, de la Fuente RL et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiography* 2002; 15:1160-4.



## Hipertensión pulmonar en Pediatría

ANTONIO MORENO GALDÓ, MARÍA JESÚS DEL CERRO MARÍN

El espectro de la hipertensión pulmonar (HP) en el niño es variado y complejo: podemos encontrar prácticamente cualquiera de las etiologías de la clasificación de la OMS<sup>1</sup> y patologías específicas de la edad pediátrica, como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, o la asociada a enfermedades metabólicas, aunque sin duda el grupo más numeroso lo constituye el de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita.

Otro de los rasgos característicos de la HP en pediatría es la frecuencia con la que se presentan formas mixtas, con más de un mecanismo implicado (asociación de enfermedad cardíaca y respiratoria, o cardiopatías complejas con cortocircuito y enfermedad del corazón izquierdo, etc.) en las que la clasificación del enfermo resulta a menudo difícil.

La disponibilidad de nuevas medidas terapéuticas ha aumentado considerablemente el interés por la HP en pediatría. Aunque no existen tantas evidencias de sus beneficios en los niños como en los adultos, ya que no

se han realizado ensayos clínicos controlados, existen series pediátricas amplias que avalan sus efectos favorables. Sin tratamiento específico la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática tiene un pronóstico fatal con una supervivencia media en los niños de menos de 1 año<sup>2</sup>. La disponibilidad de los nuevos tratamientos y la organización de unidades específicas pediátricas para tratar a estos pacientes ha conseguido tasas de supervivencia superiores al 85% al año y al 70% a los 5 años<sup>3-5</sup>.

La historia natural de la HAP asociada a las cardiopatías congénitas tiene un rango de supervivencia diferente y variable, entre meses y décadas<sup>6</sup>.

### Definición

La definición actual de HP se basa en un concepto hemodinámico: cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, con presión sistólica mayor de 35 mmHg<sup>1</sup>.



Este concepto engloba en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades, cuyos mecanismos etiopatogénicos, curso clínico y pronóstico pueden ser diversos. Si a esta definición añadimos otros 2 datos hemodinámicos: la presión pulmonar enclavada (PCP) y la resistencia vascular pulmonar (RVP o resistencia arteriolar), podremos distinguir varias situaciones:

- PAPm aumentada con PCP normal (<15 mmHg) y RVP elevada (>3 Unidades Wood): elevación de la presión pulmonar causada por obstrucción progresiva de los pequeños vasos de la circulación pulmonar.
- PAPm aumentada y RVP normal con gasto pulmonar aumentado en los cortocircuitos izquierda-derecha o en situaciones de alto gasto sistémico y pulmonar, en las que la elevación de la presión no se acompaña (al menos inicialmente) de lesiones histológicas significativas en el lecho arterial pulmonar
- PAPm aumentada con elevación de la PCP en las enfermedades del corazón izquierdo.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la HP en los niños son inespecíficos y pueden ser diferentes de los adultos<sup>7-9</sup>. Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, sobre todo en los que se presentan con síncope, suele ser más corto que en los adultos, el diagnóstico clínico es difícil y con frecuencia se realiza de forma tardía en el curso de la enfermedad.

En los lactantes se puede manifestar con signos de bajo gasto cardíaco tales como cansancio en las tomas, vómitos, retraso ponderoestatural, taquipnea, taquicardia e irritabilidad. La presencia de síncope a esta edad puede simular convulsiones y en casos más graves muerte súbita abortada. El dolor torácico se puede manifestar en forma de espasmos del llanto.

Los lactantes y niños mayores con foramen oval permeable pueden presentar cianosis por cortocircuito derecha - izquierda.

En los niños mayores los síntomas más frecuentes son el cansancio fácil y la disnea de esfuerzo, y ocasionalmente el dolor torácico. La aparición de síncope con el esfuerzo es más frecuente en los niños que en los adultos.

En el examen físico se puede apreciar un segundo ruido cardíaco fuerte, un soplo sistólico de insuficiencia tricúspidea y menos frecuente un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Los edemas periféricos y otros signos de fallo ventricular derecho como hepatomegalia e ingurgitación yugular no son muy frecuentes en los niños pequeños, y son más propios de casos avanzados de larga evolución y en niños mayores de 10 años.

La acropaquia no es típica de HP, salvo algunos casos raros de larga evolución con hipoxemia crónica por cortocircuito derecha – izquierda a través de un foramen oval permeable.

## Estudios diagnósticos

### RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax, aunque algunas veces puede ser normal en los niños con HP, puede aportar claves muy útiles tanto para su sospecha (dilatación del cono pulmonar, dilatación de cavidades derechas, etc.) como para el diagnóstico etiológico<sup>10</sup>:

- Un aumento en el índice cardiorácico causado por dilatación de cavidades izquierdas y/o signos de redistribución o congestión venosa (fig. 1a), orientará a la presencia de una enfermedad del corazón izquierdo.
- Una cardiomegalia global acompañada de aumento en la vascularización pulmonar tanto central co-

mo periférica (plétora) es propia de las situaciones de HP con hiperflujo y resistencia vascular normal (fig.1b).

- En la HP con resistencia vascular aumentada podemos encontrar dilatación de cavidades derechas [aurícula derecha (AD) y ventrículo derecho (VD)], así como dilatación del tronco y las arterias pulmonares centrales, pero con isquemia periférica (fig.1c y 1d).
- La presencia de patología del parénquima pulmonar, malformaciones pulmonares o de la caja torácica orientará a la hipoxemia como etiología o factor coadyuvante de la HP (fig. 1e).

## ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es una herramienta fundamental, no sólo para el diagnóstico de sospecha de la HP, sino para estimar su gravedad, su repercusión en la función ventricular derecha y el seguimiento del enfermo<sup>10</sup>. Un estudio ecocardiográfico completo permitirá en muchos casos la clasificación etiopatogénica de la hipertensión, al excluir o confirmar la presencia

de enfermedad del corazón izquierdo, o cardiopatía congénita.

Sin embargo, la cuantificación de las cifras de presión pulmonar con esta técnica puede ser difícil o imprecisa (sobre o infraestimación), y no nos aporta información sobre las resistencias vasculares pulmonares. En el paciente pediátrico podemos emplear los mismos parámetros que en adulto, aunque con frecuencia y debido a la falta de colaboración del niño, durante la exploración ecográfica tendremos que priorizar y seleccionar aquellos más relevantes<sup>11-12</sup>.

Una morfología anómala del tabique interventricular (TIV) en telesístole en el plano paraesternal eje corto, es el primer indicador de HP significativa: un TIV tipo I (morfología normal) excluye HP grave; un TIV tipo II indica presiones igualadas en ambos ventrículos (presión sistémica en VD), y un TIV tipo III, presiones suprasistémicas en el VD (fig. 2). La cuantificación del grado de deformidad del ventrículo izquierdo (VI) se realiza mediante el índice de excentricidad, que puede realizarse en telesístole (relacion de presiones VI/VD) o en telediástole (precarga del VI).

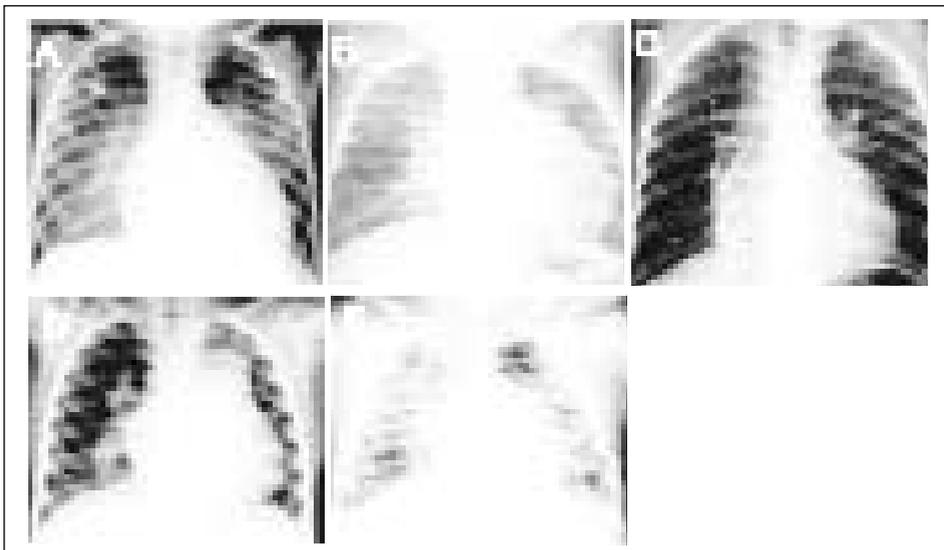
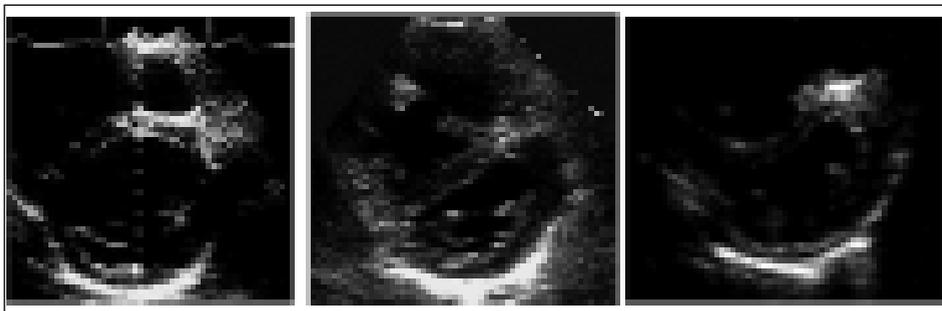


Figura 1.- Radiografía de tórax en diferentes situaciones de hipertensión pulmonar (descripción en el texto).



**Figura 2.** Izquierda: Tabique interventricular (TIV) tipo I (presión en ventrículo derecho menor que la del ventrículo izquierdo). Centro: TIV tipo II (presiones igualadas en ambos ventrículos). Derecha: TIV tipo III (presión suprasistémica en ventrículo derecho).

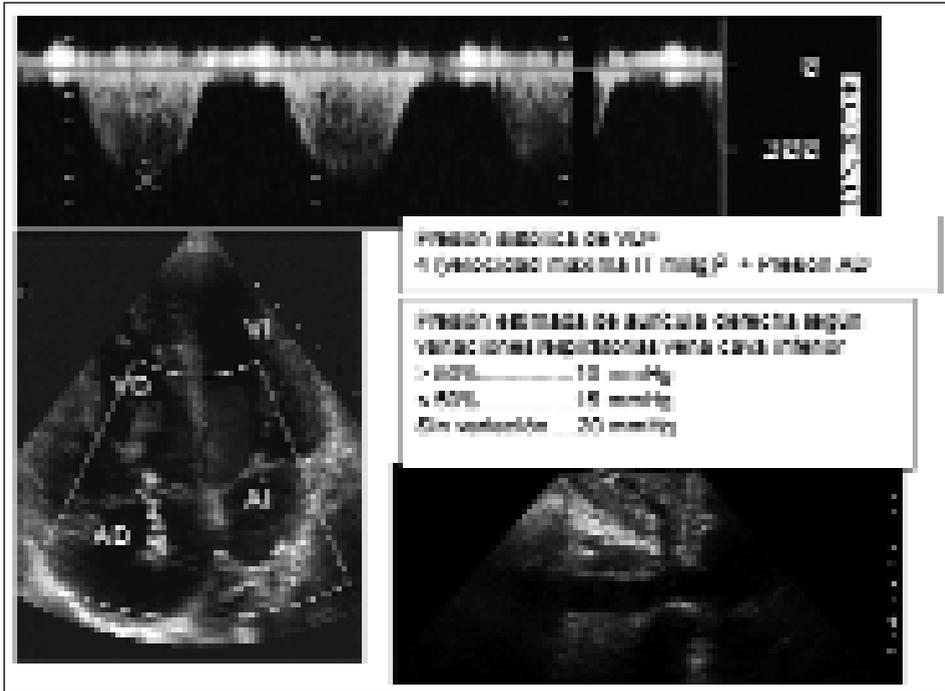
La cuantificación de la velocidad de la insuficiencia tricúspide permitirá, en ausencia de estenosis pulmonar, estimar la presión sistólica pulmonar mediante la ecuación de Bernoulli (fig. 3); habitualmente se utiliza para este cálculo una presión sistólica auricular derecha de 10 mmHg, constante que modificaremos tras el estudio de las variaciones respiratorias en el tamaño de la vena cava inferior en proyección subcostal (fig. 3).

Si existe insuficiencia pulmonar significativa (situación frecuente si el tronco pulmonar está muy dilatado) podremos calcular la presión pulmonar media (PAPm) y diastólica. En los casos en que no tengamos insuficiencia pulmonar o tricúspide significativa, podríamos emplear otros parámetros más indirectos, como los derivados del análisis de la morfología del flujo sistólico pulmonar. El estudio morfométrico de las cavidades derechas nos dará información sobre la gravedad de la HP y su repercusión en la función del VD: dilatación de cavidades derechas (que cuantificaremos midiendo el diámetro diastólico del VD y el área de la AD y calculando su "z score" según la superficie corporal), hipertrofia del VD, dilatación del tronco de la arteria pulmonar, área de la AD, etc. La estimación de la función ventricular derecha por ecocardiografía es compleja, siendo en la población pediátrica el TAPSE<sup>13</sup> (excursión sistólica de la válvula tricúspide) y la Dp/Dt (calculada en la curva dop-

pler de la insuficiencia tricúspide, si ésta es significativa), los mejor estudiados. La disfunción ventricular derecha, así como la presencia de derrame pericárdico, son hallazgos de mal pronóstico.

### CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo en el niño, al igual que en el adulto, es el "patrón oro" para la confirmación del diagnóstico de HP, y para establecer su gravedad<sup>10,12</sup>. Sin embargo, en la edad pediátrica para realizarlo es precisa la sedación del niño, lo cual, además de suponer un riesgo añadido en los pacientes con HP grave, hace que las determinaciones realizadas bajo estas condiciones no sean siempre "basales". Si durante la sedación el niño presenta hipoventilación y retención de CO<sub>2</sub>, las presiones y resistencias resultarán más elevadas. Por el contrario, si realizamos la exploración con anestesia general y ventilación mecánica con una FiO<sub>2</sub> superior a 0,21, obtendremos como "basales" unas presiones y resistencias probablemente inferiores a las que el enfermo presenta en su vida ordinaria (sin haber podido observar la primera respuesta al efecto vasodilatador del O<sub>2</sub> y la hiperventilación), y tras el test vasodilatador podríamos calificar como "no respondedor" a un paciente que ya presentó disminución de sus presiones.



**Figura 3.** Cálculo de la presión sistólica en el ventrículo derecho (VD) y arteria pulmonar a partir de la velocidad de la insuficiencia tricúspide (IT), y de la presión de aurícula derecha (AD) según las variaciones respiratorias en el tamaño de la vena cava inferior.

De hecho, no existen recomendaciones específicas sobre las condiciones en las que debe realizarse el cateterismo a estos pacientes: debemos procurar una sedación idónea para evitar la ansiedad y dolor, buscando a la vez las condiciones “más cercanas al estado basal”, utilizando la menor  $FI_{O_2}$  posible, monitorizando los niveles de  $PaCO_2$ , e interpretando los resultados obtenidos en el contexto de las condiciones de ventilación en las que se haya realizado la prueba.

Una vez obtenidas las determinaciones “basales” es práctica habitual realizar angiografías (en ventrículo izquierdo, aorta) para descartar defectos cardíacos congénitos que pudieran haber pasado desapercibidos en la ecocardiografía como ductus, comunicación inter-ventricular, o ventana aortopulmonar (más prevalentes

en la población pediátrica). La inyección en las arterias pulmonares (tener en cuenta que puede ser peligrosa y precipitar crisis de HP), puede ayudar a descartar anomalías como drenaje venoso pulmonar y las arteriografías pulmonares enclavadas darán información sobre el grado de obstrucción de los pequeños vasos pulmonares, descartando así mismo la presencia de trombos.

Durante el cateterismo, deberán determinarse, además de la presión pulmonar, el gasto y el índice cardíaco, la PCP, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, y la presión auricular derecha. Estos parámetros permitirán definir la gravedad de la HP (expresada como Índice de RVP =  $PAPm - PCP / \text{Índice cardíaco}$  en unidades Wood/ $m^2$ ), determinar factores de mal pronóstico (como la elevación de la presión en AD o un índice car-



diaco disminuido), e identificar aquellos casos en los que la HP se debe a elevación de la presión en cavidades izquierdas, en las que podría estar contraindicado no sólo el test vasodilatador agudo, sino también el tratamiento crónico con vasodilatadores.

En el paciente pediátrico, en el que las cifras de presión sistémica pueden variar de forma muy importante según la edad y dependiendo de las condiciones de sedación o anestesia en las que se realice el cateterismo, la gravedad de la HP se expresa por la relación entre la presión sistólica pulmonar y aórtica y la relación entre las resistencias vascular pulmonar y sistémica (RPa/Rsa). La existencia o no de cardiopatía con cortocircuito determinará tanto el sistema empleado para el cálculo del gasto cardiaco como los criterios empleados para definir un test vasodilatador positivo: en las HP sin cortocircuito (gasto pulmonar = gasto sistémico), el gasto cardiaco se realiza habitualmente por termodilución (con catéter de doble luz tipo Swan-Ganz), y cuando existe cortocircuito, emplearemos el principio de Fick (determinación de oximetrías en cavidades derechas, aorta y aurícula izquierda) para calcular la relación entre el gasto pulmonar y sistémico (Qp/Qs) y entre las resistencias pulmonar y sistémica (Rpa/Rsa). Para el test vasodilatador, el fármaco más estandarizado en el enfermo pediátrico es el óxido nítrico inhalado (entre 20 y 80 ppm); otros fármacos que pueden emplearse son el epoprostenol i.v. (aunque produce hipotensión sistémica), o el iloprost nebulizado. La definición de "respuesta positiva" al test en el niño sin cortocircuito es similar a la empleada en el adulto: disminución de la PAPm > 10 mmHg, y por debajo de 40 mmHg. Aunque en series iniciales se comunicó una proporción de niños con respuesta vasodilatadora positiva bastante elevada (42%)<sup>3</sup>, utilizando criterios más estrictos la proporción de positividad ha sido sólo del 7,4%<sup>5</sup>.

En los pacientes con cortocircuito, la definición de "respuesta positiva" es distinta, y no necesariamente

se acompaña de disminución en las cifras absolutas de presión pulmonar media, sino de un aumento en la relación entre flujo pulmonar y sistémico (Qp/Qs) y una disminución en la relación entre resistencias pulmonar y sistémica (Rpa/Rsa); si esta relación disminuye por debajo de 0,45 podría considerarse el cierre del defecto. Otro factor a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del estudio hemodinámico es la presencia o no de insuficiencia pulmonar o tricúspide graves (a veces en relación no sólo con la hipertensión pulmonar, sino con cirugías cardiacas previas): si hay regurgitación pulmonar grave, el valor de la PAPm será inferior incluso en grados intensos de enfermedad vascular, y si hay insuficiencia tricúspide grave (que puede además artefactar los resultados del gasto cardiaco determinado por termodilución), la presión en AD será superior a lo esperado para una determinada PAPm.

## MARCADORES BIOLÓGICOS

No existe aún un biomarcador ideal para la HP. El hecho de que sea un enfermedad infrecuente dificulta la realización de estudios en series amplias de pacientes que permitan su validación. Sin embargo, actualmente se encuentran en fase de investigación numerosos marcadores: péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP), troponinas, ácido úrico, endotelina, serotonina, ECA, óxido nítrico, cGMP, dímero D, norepinefrina, factor von Willebrand, alfa 2 antiplasmina, lipoproteína (a), trombotomodulina, y angiopoyetina.

De todos ellos, son los péptidos natriuréticos tipo B de los que disponemos de mayor información<sup>14</sup>. La función biológica del BNP, la hormona activa (el NT-ProBNP carece de actividad y posee diferente vida media y aclaramiento), secretada en la pared ventricular, es la de estimular la diuresis y natriuresis e inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático y favorecer la vasodilatación. A pesar de que ambos po-



seen elevada variabilidad biológica y sus niveles pueden estar influidos por factores fisiológicos (raza, edad, sexo, variaciones circadianas, ejercicio, cambios posturales), por la dieta (ingesta hídrica, ingesta de sodio, etc.) y por fármacos (corticoides, diuréticos, IECAs, agonistas y antagonistas adrenérgicos, etc.) diversos estudios han demostrado que cifras muy elevadas de estos péptidos (BNP >180 pg/ml o NT-ProBNP >1.400 pg/ml) pueden tener valor pronóstico. La elevación de la troponina T<sup>15</sup> indica un estrés excesivo en el VD y parece ser un marcador tardío de mal pronóstico, como factor de riesgo independiente de mortalidad.

En la población pediátrica, son escasos los estudios sobre el tema; van Aldaba y cols.<sup>16</sup> en 29 niños con HP grave demuestran una relación entre los niveles de ácido úrico y los parámetros hemodinámicos (PAPm, gasto cardíaco, y RVP), correlación entre los niveles de NT-ProBNP con la clase funcional y la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, así como valor predictivo para mortalidad de las cifras de NT-ProBNP >605 pg/ml, ácido úrico >0,32 mmol/l y de norepinefrina >1,68 nmol/L.

Lammers<sup>17</sup> y cols. han demostrado que la menor variabilidad de la frecuencia cardíaca se correlaciona con la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, y es un factor predictivo de mortalidad o necesidad de trasplante pulmonar.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) es una técnica reproducible, no invasiva para el paciente (escaso riesgo, ausencia de radiación) y que proporciona información relevante sobre la anatomía y función cardíaca, por lo que su papel en el estudio y seguimiento del paciente pediátrico con HP es creciente. A pesar de que aún no es posible realizar una estimación fiable de la resistencia vascular pulmonar mediante esta técnica, aporta información muy valiosa para definir la anatomía de las

cardiopatías congénitas, descartar la presencia de trombos intrapulmonares, y estudiar la función del ventrículo derecho. El posible valor diagnóstico o pronóstico de nuevos parámetros estudiados por RM, como la curvatura del septo interventricular en diástole y sístole<sup>18</sup>, la contrastación tardía del septo interventricular tras la administración de gadolinio i.v.<sup>19</sup>, o la relación entre la pulsatilidad de la arteria pulmonar y la respuesta al test vasodilatador son actualmente objeto de investigación.

## Diagnóstico etiológico de la hipertensión pulmonar

La evaluación diagnóstica no es muy diferente en los niños de los adultos, pero es esencial realizarla de forma completa. Además de las pruebas diagnósticas de la HP, los estudios deben incluir una analítica sanguínea con estudio de hipercoagulabilidad, hormonas tiroideas y autoanticuerpos, pruebas funcionales respiratorias, polisomnografía nocturna, gammagrafía y TC pulmonar.

La gammagrafía pulmonar en la HAP idiopática suele ser normal, pero puede mostrar defectos periféricos de perfusión pequeños no segmentarios<sup>9</sup>.

La TC de tórax es útil para descartar la presencia de enfermedades parenquimatosas pulmonares. En la HAP idiopática además de la presencia de cardiomegalia y aumento de tamaño de las arterias pulmonares, que en ocasiones pueden comprimir los bronquios, se pueden apreciar alteraciones intrapulmonares como vasos periféricos agrandados tortuosos, patrón en vidrio deslustrado, opacidades centrolobulillares, y áreas focales hiperlucentes<sup>20</sup>.

La biopsia pulmonar raramente está indicada, pero puede ser útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido con mala evolución o que persiste más allá del mes en la que se sospechan procesos no





tratables como la displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares<sup>21</sup> y también en los casos en los que existen dudas del diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar<sup>9</sup>.

## Formas específicas de hipertensión pulmonar en pediatría

### CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La cardiopatía congénita es la causa más frecuente de HP en la edad pediátrica, pero a diferencia de lo observado en la población adulta en la que la mayoría de los casos corresponden a cardiopatías con cortocircuitos simples (operados o no, y frecuentemente ya en situación de síndrome de Eisenmenger), el espectro de cardiopatías que producen HP en el niño es variado y complejo, siendo frecuente la implicación de más de un mecanismo (HP por cortocircuito asociada a patología del corazón izquierdo, por ejemplo). También son más prevalentes que en el adulto las cardiopatías complejas y la asociación de patología cardíaca y respiratoria. La nueva clasificación propuesta para la HAP asociada a cardiopatías se basa en la supervivencia y evolución muy distinta observada en estos distintos grupos:

1. S. de Eisenmenger (defecto no restrictivo no corregido, con cortocircuito invertido, derecha-izquierda).
2. HAP grave asociada a cortocircuito no restrictivo no susceptible de reparación (RVP elevadas).
3. HAP grave asociada a cortocircuitos pequeños y restrictivos.
4. HAP tras la reparación de la cardiopatía en ausencia de cortocircuito residual significativo.

Los enfermos con S. de Eisenmenger presentan en general mejor pronóstico que aquellos con HAP grave asociada a defectos restrictivos o cardiopatías ya reparadas, cuya evolución se asemeja más a la de la HAP idiopática<sup>22</sup>.

Los defectos cardíacos congénitos aparecen en el 8/1.000 de los recién nacidos vivos; de todos ellos, el 50-60% son cortocircuitos sistémico-pulmonares, que si no son reparados precozmente, conducirán al remodelado del lecho vascular pulmonar (inicialmente hipertrofia de la capa muscular, después lesión endotelial) y a la aparición de lesiones irreversibles, con una frecuencia que dependerá del tamaño del defecto, su localización (más frecuente en los cortocircuitos post-tricuspidéos que en los pretricuspidéos), de la asociación de hipoxia (D-transposición de grandes vasos con comunicación interventricular, en la que el desarrollo de lesiones irreversibles es muy precoz), así como de la asociación de otras malformaciones extracardíacas o cromosomopatías (los pacientes con S. de Down desarrollan S. de Eisenmenger en fases más precoces). Pero además, existe una gran variabilidad individual en la respuesta del lecho vascular pulmonar al hiperflujo, por la que el mismo defecto septal puede ser ya inoperable (Qp/Qs bajo y RVP elevada, o incluso ya con inversión del shunt, con S. de Eisenmenger establecido) en un paciente de 9 meses, o seguir manteniendo condiciones de operabilidad (Qp/Qs elevado, con RVP baja o moderadamente elevadas con RPa/Rsa <0,45) hasta edades mucho más avanzadas.

Otro de los enigmas relacionados con la HAP asociada a la cardiopatía congénita es el desarrollo tardío de HP grave en pacientes con cortocircuitos operados en la infancia. Hasta ahora, los estudios genéticos en HAP se centran en las formas idiopática y familiar; sin embargo, es posible la implicación de diferentes mecanismos genéticos en la HAP asociada a cardiopatías congénitas.



Uno de los temas más difíciles en el tratamiento de la HAP asociada a la cardiopatía congénita en la edad pediátrica es la toma de decisiones sobre si son aún o no operables los pacientes con cortocircuito que se presentan con resistencia vascular pulmonar límite (entre 3 y 6-8 UW/m<sup>2</sup>): en estos casos, el cateterismo tiene que ser particularmente minucioso para evaluar correctamente la RVP, y su respuesta al test vasodilatador. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas (inmuno-histoquímica en la biopsia pulmonar, estudio de células endoteliales circulantes<sup>23</sup>, etc.), será en el futuro de gran ayuda para la toma de decisiones en estas situaciones.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

La hipoxia alveolar crónica conduce al desarrollo de HP secundaria debido a la vasoconstricción pulmonar y la disfunción endotelial que conduce al remodelado vascular. En los niños puede ocurrir asociada a apneas obstructivas del sueño, enfermedades neuromusculares, enfermedades intersticiales, enfermedades obstructivas crónicas como la fibrosis quística, y en los lactantes a la displasia broncopulmonar. Aunque se desconoce la prevalencia de la HP asociada a la displasia broncopulmonar, se asocia con una mortalidad elevada y su diagnóstico es difícil dados los pocos signos clínicos que presenta que además se pueden confundir con los signos de la misma displasia<sup>24</sup>. Por ello se recomienda su despistaje sistemático mediante ecocardiografía, que algunos autores recomiendan al mes de edad y posteriormente cada mes en niños en ventilación mecánica o con FIO<sub>2</sub> >30% y otros cada 2-3 meses en los niños con displasia grave. También se debe sospechar en aquellos niños con requerimientos de oxígeno desproporcionados a la gravedad de la displasia y en aquellos con retraso de crecimiento a pesar de ingesta adecuada. Para su prevención es importante mantener una nutrición adecuada y una SaO<sub>2</sub> ≥94%

una vez pasado el periodo de riesgo de retinopatía del prematuro.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO**

Debido a la elevada reactividad de su árbol vascular los recién nacidos pueden desarrollar HP grave, con cortocircuito derecha-izquierda e hipoxemia, en relación con asfixia, aspiración meconial, sepsis o síndrome de distress respiratorio, precisando tratamiento con óxido nítrico inhalado y en ocasiones con oxigenación de membrana extracorpórea. Raramente puede ser la forma de presentación de una hipertensión pulmonar idiopática.

### **DISPLASIA ALVEOLO – CAPILAR**

La displasia alveolo - capilar con mala alineación de las venas pulmonar, es una forma mortal de HP que se presenta en el periodo neonatal o a veces en los primeros meses de vida. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia pulmonar o en la autopsia<sup>21</sup>.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES METABÓLICAS**

Se ha descrito la presentación de HP en lactantes con enfermedades metabólicas (hiperglicemia no cetósica, enfermedades mitocondriales)<sup>25</sup>. Dado que la HP puede aparecer antes que los síntomas propios de estas enfermedades de pronóstico fatal, es importante incluir el cribaje de estas metabolopatías en el protocolo de estudio de los lactantes con HP.

### **HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA**

En el periodo neonatal inmediato la hernia diafragmática congénita se asocia con hipoplasia pulmonar e HP





grave, con anomalías estructurales y funcionales de la circulación pulmonar, que en muchos casos se trata con éxito con óxido nítrico inhalado y se resuelve antes del alta hospitalaria. Se han publicado algunos casos de HP persistente a largo plazo. Kinsella y cols. describen una serie de 7 pacientes con edad mediana de 4 años (rango 3 meses a 12 años) con HP persistente, en algunos de los cuales encuentran también anomalías vasculares en el pulmón contralateral<sup>26</sup>.

## Tratamiento de la hipertensión pulmonar

### TRATAMIENTO CONVENCIONAL

El tratamiento convencional, siguiendo las mismas recomendaciones que en los pacientes adultos, tiene un papel importante en el manejo de la hipertensión pulmonar en niños, de acuerdo con una experiencia clínica amplia y un consenso médico general, aunque no existan estudios clínicos amplios<sup>27</sup>.

Si existe hipoxemia está indicada la administración de oxígeno durante todo el día o durante la noche, que en algunos niños puede disminuir algo la resistencia vascular pulmonar.

En caso de fallo ventricular derecho está indicada la administración de diuréticos y digoxina. En los lactantes con HP el aumento de la presión en aurícula derecha puede dificultar el drenaje de los linfáticos pulmonares produciendo un aumento de agua pulmonar, taquipnea y disnea y los diuréticos pueden ayudar en el tratamiento de estos síntomas y en el de la congestión hepática<sup>27</sup>. Los diuréticos se deben iniciar con cuidado, ya que estos pacientes son muy dependientes de la precarga para mantener el gasto cardíaco, pero se pueden llegar a necesitar dosis altas.

La anticoagulación con warfarina es de uso común en los adultos con HAP idiopática, en los que parece alar-

gar la supervivencia. En los niños no es tan usada y hay que tener en cuenta el riesgo de sangrado y la dificultad para ajustar la dosis. Algunos autores la indican sólo en caso de fallo ventricular derecho<sup>7</sup>. Otros autores utilizan la aspirina<sup>9</sup> o el dipiridamol en niños pequeños, aunque algunos opinan que estos fármacos antiagregantes plaquetarios no son efectivos en las zonas de bajo flujo en la que ocurre la trombosis in situ. En niños en situación crítica o con fallo ventricular derecho importante, en los que el ajuste de la dosis de warfarina es difícil, puede ser preferible la utilización de heparina de bajo peso molecular subcutánea.

En los niños, dado que tienen un árbol vascular más reactivo que los adultos, las infecciones respiratorias pueden tener consecuencias graves, por el desequilibrio ventilación–perfusión con hipoxemia importante, desencadenando crisis de HP o incluso un síndrome de distrés respiratorio del adulto, y se deben tratar de forma agresiva. Hay que ingresar en el hospital a los niños con neumonía y fiebre para minimizar las consecuencias del aumento de demandas metabólicas<sup>7</sup>.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe y la vacunación antineumocócica<sup>7</sup>. Se debe evitar también el estreñimiento ya que las maniobras de Valsalva pueden disminuir de forma transitoria el retorno venoso al lado derecho del corazón y precipitar el desarrollo de un síncope<sup>7</sup>.

## Tratamiento con fármacos vasoactivos (tabla 1)

### BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Los bloqueantes de los canales del calcio mejoran la supervivencia en los niños con HP que responden en la prueba vasodilatadora aguda en el cateterismo. En la serie de Barst y cols.<sup>3</sup> se observó una supervivencia del 97% a los 5 años en los niños con respuesta positiva a

**Tabla 1. Dosis de los fármacos vasoactivos para tratar la hipertensión pulmonar en niños**

Fármaco	Dosis		
	<b>Nifedipino</b>	1-2 mg/kg/día (repartido en 3 dosis)	
<b>Bosentan</b>	Peso	Primer mes	A partir 2º mes
	< 10 kg	1-2 mg/kg/12 h	2-4 mg/kg/12 h
	10 – 20 kg	31,25 mg/24 h	31,25 mg/12 h
	20 – 40 kg	31,25 mg/12 h	62,5 mg/12 h
	> 40 kg	62,5 mg/12 h	125 mg/12 h
<b>Sildenafil</b>	0,5-2 mg/kg/dosis cada 6-8 horas		
<b>Iloprost</b>	5-6 inhalaciones/día Niños mayores (I-Neb): 5 mcg/dosis Niños < 6 años (Omron U22) titular dosis (10 – 20 mcg/dosis)		
<b>Epoprostenol</b>	Inicio 2 ng/kg/min. Aumentar según respuesta a dosis de mantenimiento de 20 – 40 ng/kg/min (en ocasiones hasta 80-100 o dosis superiores con el desarrollo de tolerancia)		
<b>Treprostinil</b>	En transición de epoprostenos iv a treprostinil iv tener en cuenta que 1,25 – 1,75 ng/kg/min de treprostinil pueden ser equivalentes a 1 ng/kg/min de epoprostenol. Subcutáneo (dosis en adultos): dosis inicial 1,25 ng/kg/min. Titular la dosis según respuesta hasta dosis de mantenimiento de 20 - 80 ng/kg/min.		

los vasodilatadores. Sin embargo, el tratamiento pierde eficacia con el tiempo, y en el seguimiento realizado a los 10 años la supervivencia fue del 81% y sólo un 47% no precisaron otros tratamientos<sup>4</sup>.

### EPOPROSTENOL

El epoprostenol en infusión intravenosa continua es el tratamiento más efectivo de la HP en los niños. En la serie de Barst y cols.<sup>3</sup> de 31 pacientes sólo uno falleció (por hemorragia relacionada con el cambio de un catéter), 6 pacientes precisaron un trasplante pulmonar y 24 mejoraron con el tratamiento. La dosis media de

epoprostenol fue de 78 ng/kg/min al año de tratamiento, 116 ng/kg/min a los 2 años y 122 ng/kg/min a los 3 años. La supervivencia global de este grupo a los 4 años fue del 94%. En cambio, un grupo de 28 niños no recibió prostaciclina por no disponibilidad o no consentimiento familiar, aún cuando estaba indicado. La supervivencia en este grupo fue del 50 % al año, 43 % a los 2 años y 38 % a los 3 y 4 años.

En una publicación posterior de este grupo<sup>4</sup> en la que incluyeron 44 niños la supervivencia a los 1, 5 y 10 años fue del 97%, 97% y 78%, con un éxito del tratamiento (no éxitos, ni necesidad de tratamientos quirúrgicos).



gicos como septostomía auricular o trasplante) del 93%, 86%, y 60%, respectivamente.

En la serie de Lammers y cols.<sup>28</sup> se trataron con epoprostenol 39 niños de 4 meses a 17 años de edad (25 con HAP idiopática) con HP en clase funcional III y IV. Fallecieron 7 pacientes y 8 precisaron trasplante pulmonar. Veintiocho niños recibieron tratamiento combinado con fármacos orales. La dosis media de epoprostenol fue 29,6 ng/kg/min (rango 6–63 ng/kg/min). La supervivencia a los 1, 2 y 3 años fue de 94, 90 y 84%.

Los niños pueden necesitar dosis mucho mayores que los adultos. El tratamiento se inicia con dosis de 2 ng/kg/min que se va incrementando de forma progresiva. La dosis terapéutica eficaz inicial es variable, pero puede oscilar entre 20 y 40 ng/kg/min. Posteriormente los pacientes pueden ir desarrollando una tolerancia progresiva al tratamiento que puede hacer necesario ir aumentando la dosis que al año puede estar entre 50–80 ng/kg/min<sup>7</sup> y posteriormente a más de 100 ng/kg/min.

El inconveniente principal del epoprostenol es la necesidad de disponer de un acceso venoso central permanente, con el subsiguiente riesgo de infección, trombosis o malfuncionamiento del catéter. La interrupción brusca del tratamiento puede originar una crisis de HP y el fallecimiento del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes en los niños son las diarreas y el dolor abdominal. Otros efectos secundarios incluyen vómitos, dolor abdominal, cefalea, enrojecimiento cutáneo, hipotensión sistémica, mareos, y síncope<sup>5</sup>.

### TREPROSTINIL

Treprostinil, un análogo del epoprostenol con una vida media de 4 horas, se utiliza por vía subcutánea o intravenosa (se está desarrollando su administración nebulizada). Por vía subcutánea puede producir dolor y eritema alrededor del punto de infusión, lo que podría

limitar su empleo en niños pequeños<sup>6</sup>.

En niños se ha publicado una serie de 13 pacientes (edad media 11 años; rango 3–17) con HP en los que se realizó la transición de epoprostenol i.v. a treprostinil i.v. (a una dosis 1,25 – 1,75 la de epoprostenol). En el seguimiento de un año hubo 2 fallecimientos y 2 pacientes se cambiaron a otros tratamientos. Los efectos secundarios fueron similares a los del epoprostenol (cefalea, rash, diarrea, etc.), pero menos frecuentes<sup>29</sup>. La transición se justificaría por los beneficios farmacológicos del treprostinil (mayor vida media, conservación a temperatura ambiente y estabilidad en solución 48 horas).

La utilización de treprostinil podría considerarse en niños que han mejorado con epoprostenol y están clínicamente estables<sup>30</sup>. Puede ser necesario también aumentar la dosis de forma progresiva según la respuesta clínica, aunque no se dispone de unas guías estandarizadas en niños.

### ILOPROST

Iloprost es un análogo estable de la prostaciclina con una vida media de 20–25 minutos que se puede administrar por vía intravenosa o nebulizada. En niños se han publicado experiencias con iloprost nebulizado para la realización de una prueba vasodilatadora aguda<sup>31–33</sup> con efecto equivalente al del óxido nítrico, para el tratamiento de las crisis hipertensivas tras intervenciones de cirugía cardíaca<sup>34</sup>, y en el tratamiento crónico de la hipertensión pulmonar<sup>32</sup>.

En una serie de 22 niños (edad 4,5 a 17,7 años) con HAP idiopática (n=12) o secundaria a cardiopatías congénitas (n=10) a los 6 meses del tratamiento la clase funcional mejoró en el 35% de los pacientes, disminuyó en el 15% y no cambió en el 50%<sup>32</sup>. Durante el periodo de seguimiento 6 pacientes se deterioraron de los que 2 fallecieron y 4 tuvieron que iniciar epoprostenol. El tratamiento se mantuvo a largo plazo en el 64% de



los niños.

En ocho de 9 pacientes se realizó una transición con éxito de epoprostenol iv a iloprost nebulizado, fallecieron un paciente.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (36%), tos (23%), y mareo (14%), que generalmente mejoraron a los pocos días del inicio del tratamiento. En 2 pacientes fue necesario suspender el tratamiento por disnea relacionada con la aparición de broncoespasmo.

La dosis media utilizada de iloprost en este estudio fue de 5 µg (dosis efectiva administrada) con una frecuencia de 6 dosis al día, con descanso nocturno. Para la administración del iloprost se utilizaron los nebulizadores Prodose AAD® o I-Neb®. En la experiencia de uno de los autores (amg) el iloprost nebulizado se ha utilizado también en el tratamiento de niños menores de 5 años de edad con HAP idiopática, asociada a cardiopatías o secundaria a displasia broncopulmonar. Para ello se utiliza un nebulizador de flujo continuo, con mascarilla facial. La dosis habitualmente utilizada ha sido de 20 microgramos teniendo en cuenta que el sistema es menos eficiente ya que se pierde una parte de la dosis al medio ambiente y otra puede quedar retenida en la nariz. El fármaco ha sido bien tolerado siendo el efecto secundario más frecuente el eritema facial transitorio.

### **ANTAGONISTAS DE LAS ENDOTELINAS - BOSENTAN**

Bosentan es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, aprobado para su utilización en pacientes de 12 o más años de edad. Recientemente la Agencia Europea del medicamento ha aprobado la utilización de una formulación pediátrica de comprimidos dispersables en niños de 2 o más años de edad. Se han realizado estudios farmacocinéticos en niños que han establecido la dosis en niños a partir de 2 años<sup>35</sup>.

La eficacia en niños se ha evaluado en 2 series amplias de pacientes.

Rosenzweig y cols.<sup>36</sup> estudiaron 86 niños con HAP idiopática, asociada a cardiopatías congénitas o enfermedades del tejido conectivo con tratamiento con bosentan de forma aislada o asociada a prostanoides. El tratamiento se mantuvo en 68 pacientes (69%), se interrumpió en 5 (15%) y fallecieron 5 pacientes. La clase funcional mejoró en 46% de los pacientes y no se modificó en un 44%. La supervivencia a 1 y 2 años fue del 98 y 91% respectivamente. El riesgo de deterioro fue menor en los pacientes en clase I/II al inicio del tratamiento que en los que estaban en clase III/IV.

Maiya y cols.<sup>37</sup> estudiaron de forma retrospectiva 40 niños con HAP (20 idiopática y 20 secundaria; edad media 8,3 años [rango 0,6 - 16 años), en pacientes en clase III y IV, de forma aislada (25 niños) o asociado a epoprostenol iv (15 niños). En el grupo de HAP idiopática 19 niños (95%) se estabilizaron con el tratamiento con bosentan, aunque 12 (60%) requirieron para ello tratamiento combinado con epoprostenol. En los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria mejoró la clase funcional, la distancia recorrida en la prueba de caminar 6 minutos y la ganancia de peso.

Van Loon y cols.<sup>38</sup> estudian 10 niños con HAP asociada a cardiopatías, la mayoría de ellos con Síndrome de Eisenmenger. Con el tratamiento con bosentan se produjo una mejoría inicial, aunque a partir del primer año de tratamiento hubo un deterioro progresivo.

Se ha utilizado también el bosentan asociándolo al tratamiento con epoprostenol, en niños que se encontraban estables. La adición de bosentan permitió disminuir la dosis de epoprostenol y sus efectos secundarios en 7 de 8 niños y en 3 de ellos suspenderlo<sup>39</sup>.

El principal efecto secundario del bosentan es el aumento de las transaminasas, por lo que hay que monitorizarlas de forma mensual. En un estudio de vigilancia que incluyó 146 niños en tratamiento con bosentan, se





observó un aumento de transaminasas en 2,7% de los niños, en comparación con un 7,8% en los pacientes mayores de 11 años<sup>40</sup>.

Se han aprobado para el tratamiento de pacientes adultos inhibidores selectivos de la endotelina A, ambrisentan y siltasentan con los que no existe actualmente experiencia en niños.

### **SILDENAFILO**

Se han publicado varios casos clínicos<sup>41</sup> y algunas series cortas incluyendo entre 6 y 14 pacientes<sup>42,43</sup>, en los que se ha utilizado con éxito sildenafil en el tratamiento crónico de la HP idiopática o asociada a cardiopatías congénitas en niños. También se han publicado experiencias de la utilidad del sildenafil en la HP asociada con displasia broncopulmonar<sup>44</sup>, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido<sup>45</sup>, asociada a hernia diafragmática congénita<sup>46</sup>, y en el postoperatorio de cardiopatías congénitas<sup>47</sup>.

### **SEPTOSTOMÍA AURICULAR**

La realización de una septostomía auricular puede mejorar los síntomas y la calidad de vida en los niños con HP grave, especialmente en los que presentan sínco pes. La utilización de dispositivos fenestrados puede ayudar a mantener la permeabilidad de la comunicación auricular<sup>48</sup>.

### **TRASPLANTE PULMONAR**

En los casos de falta de respuesta al tratamiento con fármacos vasoactivos el trasplante pulmonar puede ser una opción<sup>49</sup>. El trasplante bipulmonar tiene una mejor supervivencia que el trasplante unipulmonar, estando indicado el trasplante cardiopulmonar en caso de fallo ventricular izquierdo asociado o cardiopatía congénita no corregible. Aunque también se están produciendo avances que mejoran el pronóstico del trasplante pulmonar la supervivencia del trasplante pulmonar a los 5 años es del 50-60% y a los 10 años del 30-40%<sup>50</sup>.



## Bibliografía

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
3. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
4. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. *Circulation* 2004; 110: 660-5.
5. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009;95:312–17.
6. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. *Arch Dis Child* 2005;90:92–8.
7. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 155–76.
8. Lang IM, Bonderman D, Kneuss M, Marx M. Paediatric pulmonary vascular disease. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:238–48.
9. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–5.
10. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(Suppl 1):14S–34S.
11. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127:1836–43.
12. Celermajer DS, Marwick T. Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *International J Cardiol* 2008;125:294–303.
13. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-9.



14. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
15. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844-8.
16. Van Albada ME, Loot FG., Fokkema R, Roofthoof MTR, Berger RMF. Biological Serum Markers in the Management of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Res* 2008;63: 321-7.
17. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009. Jan 26. [Epub ahead of print]
18. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology* 2007; 243: 63-8.
19. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26:1993-9.
20. Chaudry G, MacDonald C, Adatia I, Gundogan M, Manson D. CT of the chest in the evaluation of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:345-50.
21. Eulmesekian P, Cutz E, Parvez B, Bohn D, Adatia I. Alveolar capillary dysplasia: a six-year single center experience. *J Perinat Med* 2005;33:347-52.
22. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733-40.
23. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israël-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al. Circulating endothelial cells a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation* 2009;119:374-81.
24. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120: 1260-9.
25. del Toro M, Arranz JA, Macaya A, Riudor E, Raspall M, Moreno A, et al. Progressive vacuolating glycine leukoencephalopathy with pulmonary hypertension. *Ann Neurol* 2006;60:148-52.
26. Kinsella JP, Ivy D, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2005;29:123-8.
27. Wessel DL. Current and future strategies in the treatment of childhood pulmonary hypertension. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001;12: 289-318.
28. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739-43.
29. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hypertension from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol* 2007; 99:696-8.



30. Rosenzweig EB, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children: a medical update. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:288–93.
31. Halliöglu O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1007–9.
32. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161-9.
33. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:98-104.
34. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333-8.
35. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–82.
36. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:697–704.
37. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92:664–70.
38. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJM, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154:776–82.
39. Ivy DD, Doran A, Claussen L, Bingaman D, Yetman A. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004;93:943–6.
40. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200-4.
41. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
42. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
43. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-López C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:366-72.
44. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1082-6.