

# Hipertensión Arterial Pulmonar. Manifestaciones clínicas y tratamiento con sildenafil en niños. Revisión de literatura y análisis de 11 casos

*Pulmonary Arterial Hypertension. Clinical manifestations and treatment with sildenafil in children: Literature review and Analysis of 11 cases*

Hugo Juárez Olguín<sup>1,2</sup>, Eduardo Liquidano Pérez<sup>1</sup>, Arturo Roldan Arce<sup>3</sup>, Stephanie Rubi Pérez Saldaña<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría (INP), México D.F., México.

<sup>2</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>3</sup>Servicio de Cardiología, INP.

Enviado: 07/08/2013 Recibido: 14/10/2013

## Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que consiste en la elevación de la presión de los vasos que llevan sangre a los pulmones, padecimiento con altos índices de mortalidad. Sildenafil es una opción terapéutica para tratar HAP en niños, ya que al relajar los vasos sanguíneos de los pulmones permite que la sangre fluya con facilidad a esa zona. El propósito del presente trabajo es analizar el comportamiento clínico de sildenafil en niños, cómo avance de un estudio a largo plazo llevado a cabo en nuestro Hospital. Además, en esta revisión se analizan las intervenciones derivadas del conocimiento fisiopatológico y la presentación clínica de los pacientes diagnosticados con HAP, con el propósito de mejorar la estrategia terapéutica basada en la evidencia obtenida en el Instituto Nacional de Pediatría. Hasta el momento se han estudiado 11 niños con HAP, con rango de edad y peso de 0.5 a 15 años y de 3 a 27 kg, que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento de sus padres o tutores. Los pacientes han mostrado una adecuada evolución clínica, se les lleva un seguimiento en promedio cada dos meses asimismo ninguno ha mostrado efectos adversos que pongan en riesgo su vida.

**Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar, Insuficiencia cardíaca, Enfermedades congénitas, Disfunción endotelial, Sildenafil

## Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a sickness that consists of elevation in pressure of vessels through which blood flows to the lung with high rate of mortality. Sildenafil has been used to treat PAH in children for the fact that it relaxes the blood vessels and thereby permits pulmonary blood flow with ease. The purpose of the present work was to analyze the clinical behavior of children with PAH treated with sildenafil as a progress of a long study carried out in our Hospital. Moreover, the interventions derived from physiopathological knowledge and clinical presentations of patients diagnosed with PAH are analyzed in this review with a view of providing vital information which could lead to its early diagnosis and management based on the evidence obtained from National Institute of Pediatrics. Until now, we have studied 11 children with PAH who accepted to participate in the study with the consent of their parents or guardians. The ages and weights of the children ranged from 0.5 to 15 years and from 3 to 27 kg. With an average follow-up of once in every two months, the patients have shown to have a good clinical evolution without adverse effects that could put their life at risk.

**Keywords:** Pulmonary arterial hypertension, cardiac insufficiency, congenital disease, endothelial dysfunction, sildenafil

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como la existencia de una presión arterial pulmonar (PAP) media mayor de 25 mm Hg en condiciones de reposo o de 30 mm HG durante el ejercicio<sup>1</sup>. La definición HAP requiere además como condición, la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm HG<sup>2</sup>. Hasta el momento se desconocen las causas exactas de la elevación de presión arterial y el desarrollo de hipertensión, pero se sabe con certeza que es causada por un estrechamiento de los vasos que riegan los pulmones<sup>3,4</sup>. Aunque la incidencia es relativamente baja, por ello hay desconocimiento de la misma incluso entre los propios médicos es relativamente fácil de confundir con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cualquier otro trastorno que provoque dificultad respiratoria<sup>2</sup>. Actualmente no existe una incidencia de esta patología registrada en nuestro país, pero se reporta en la literatura que ocurre en 0.5 a 1.5 casos por cada 1000 nacidos vivos en Estados Unidos de Norteamérica e Inglaterra, la mortalidad oscila entre 10 y 50%, dependiendo del factor desencadenante de la HAP.

La mayor parte de las veces aparece asociada a cardiopatías congénitas, y la mitad de los pacientes no viven más de dos o tres años tras su diagnóstico si no reciben tratamiento oportuno<sup>5,6</sup>.

Existen diferentes tipos de HAP por su etiología; la HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda, la HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia, la HP debida a enfermedad tromboembólica pulmonar (TEP) y finalmente causas misceláneas de HP<sup>5,7</sup>.

Una de las principales dificultades es que los síntomas de la HAP se desarrollan gradualmente. Cuando aparecen los síntomas pueden haber transcurrido un periodo de evolución de la HAP de dos a cinco años. Casi todos los pacientes sintomáticos con HAP independientemente de su causa, experimentan disnea, la poca tolerancia al ejercicio puede también ser expresada como una sensación de fatiga por parte del paciente. La ortopnea puede estar presente en los pacientes con HAP de origen precapilar o poscapilar. La disnea paroxística nocturna sin embargo suele presentarse en pacientes con hipertensión venosa pulmonar.

El dolor anginoso con arterias coronarias normales ocurre en un tercio de los pacientes con HAP. El síncope puede ocurrir en un tercio de los pacientes, especialmente en niños por la presencia de arritmias auriculares o ventriculares. Raramente los pacientes con HAP pueden desarrollar ronquera (síntoma de Ortner) debido a la compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo secundario a la dilatación de la arteria pulmonar<sup>8</sup>. Esto permite conocer la

progresión de la enfermedad. La respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico<sup>9</sup>. La tolerancia al ejercicio (disnea) debe ser clasificada en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de la enfermedad. La New York Heart Association (NYHA) clasificó a estos pacientes en relación con su capacidad para el esfuerzo en cuatro grandes grupos (Tabla 1)<sup>10</sup>. Esta clasificación se basa principalmente en valoraciones clínicas subjetivas y carece de implicaciones terapéuticas obvias. También se puede valorar a través de un protocolo de esfuerzo, o bien, por medio del reto con caminata de 6 min. Esto permite conocer la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico<sup>11</sup>.

La HAP puede afectar a diversas poblaciones de pacientes y causar morbilidad y mortalidad significativas. En particular, los lactantes y niños con cardiopatía congénita que requiera reparación quirúrgica pueden presentar crisis hipertensivas pulmonares potencialmente mortales en el período postoperatorio<sup>12</sup>.

### Hipertensión Arterial e Hipertensión Pulmonar

Existen muchas similitudes entre la presión arterial y la presión pulmonar, lo que las hace distintas es que la presión pulmonar es precisamente la presión alta en la arteria pulmonar, generalmente las personas que padecen hipertensión pulmonar cuentan con una casi perfecta presión arterial, mas sin embargo los síntomas son en general muy parecidos<sup>13</sup>.

Se denomina presión sanguínea a la fuerza con la cual el corazón bombea la sangre a través de las arterias<sup>14</sup>. Esta presión depende del volumen de sangre y la resistencia de las arterias a su paso. Las arterias de pequeño calibre limitan el flujo de sangre. En general, a mayor volumen de sangre expedida por el corazón y menor diámetro de las arterias, es más elevada la presión arterial, lo que significa que el músculo cardiaco debe trabajar con mayor fuerza para bombear la misma cantidad de sangre<sup>15</sup>. Los médicos consideran que la presión normal en un individuo es de 120/80 mmHg, cuando las cifras son mayores a 140/90 mmHg, durante un gran período, se considera a la persona como hipertensa. Las causas por las cuales se presenta esta enfermedad se identifican en uno de cada 20 casos<sup>16</sup>.

### Diagnóstico

#### Caracterización de HAP

La sospecha clínica de HAP parte de un síntoma (disnea, angina, síncope de esfuerzo) o hallazgo clínico (congestión venosa sistémica). Puede partir también de un hallazgo radiológico, electrocardiográfico o ecocardiográfico. Una vez con la sospecha, debe seguirse un proceso diagnóstico ordenado, que permite establecer la potencial causa de la HAP. El ecocardiograma permite establecer si existe afección cardíaca (valvular o miocárdica) como causa de HAP<sup>17</sup>. Este mismo estudio permite demostrar la existencia o no de un defecto septal congénito. Junto con

la radiografía de tórax, las pruebas de función respiratoria (PFR) permiten establecer la existencia o no de neumopatía (obstructiva o restrictiva) como causa secundaria de hipertensión pulmonar. El estudio polisomnográfico estará indicado solamente en el caso en que existan estigmas clínicos que sugieran apnea del sueño (somnolencia diurna excesiva, ronquidos característicos policitemia etc.).

La confirmación diagnóstica y la potencial solución quirúrgica en este padecimiento pueden obtenerse con la angiografía pulmonar y/o con la tomografía helicoidal. La historia clínica completa y la pruebas serológicas específicas confirmarán la etiología de la HAP en los casos con enfermedades de la colágena o por infección por VIH. El diagnóstico de HAP idiopática se establece por la exclusión de todas las formas secundarias de HAP. Invariablemente, el proceso diagnóstico termina con la realización de un cateterismo cardíaco derecho (CCD) que confirma el diagnóstico, establece su severidad y la potencial reversibilidad de la HAP a través del reto farmacológico agudo.

Dada su gravedad, el diagnóstico precoz resulta clave. Existen pruebas, estudios y exploraciones dirigidas a buscar las causas de esta afección y otras que sirven para descartar patologías pulmonares. La presión sanguínea, por ejemplo, se incrementa ante el exceso de sodio debido a un mecanismo natural que se encarga de eliminar lo que está de más. Cuando la presión aumenta, se incrementa también la excreción renal con la intención de expulsar el sodio que no se necesita.

**Identificación de HAP**

**En sujetos sanos: Presión arterial pulmonar media (PAPm) 10-15 mmHg**

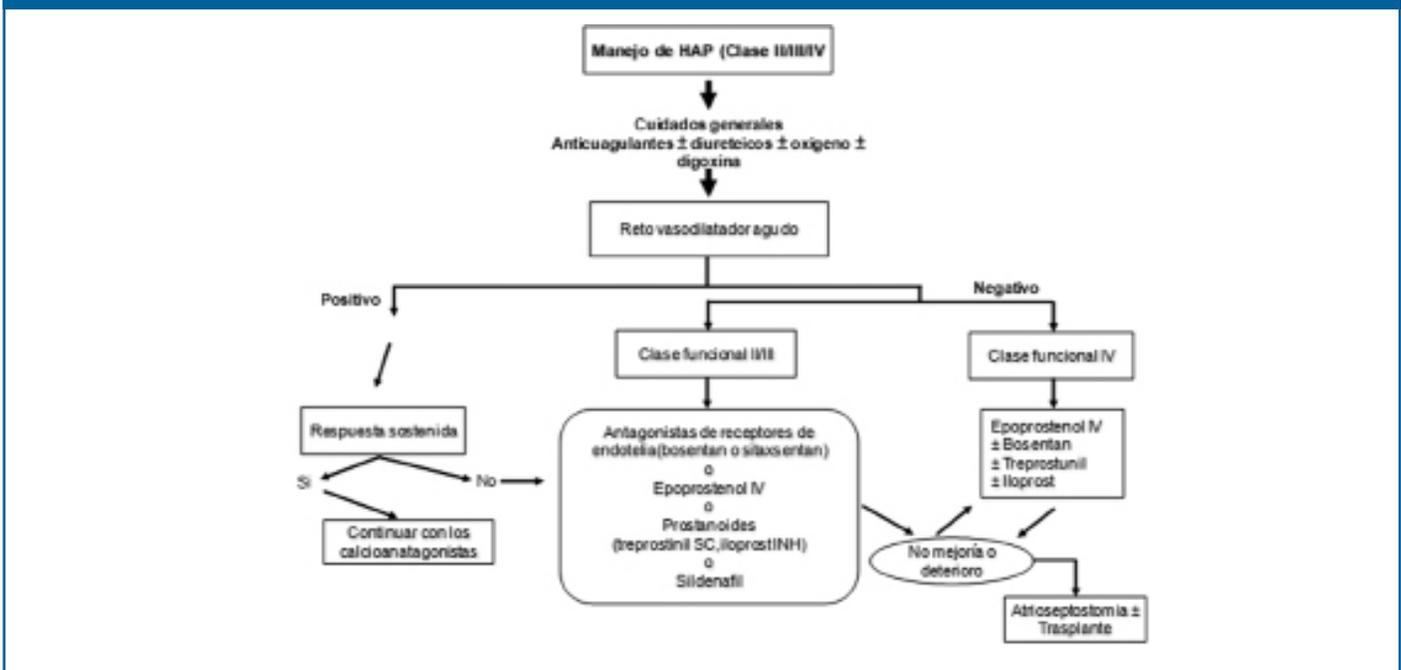
(Relación entre la presión sistólica y diastólica). En pacientes con HAP: PAPm cuando >25 mm HG en reposo ó >30 durante ejercicio. Las mediciones son hechas por cateterismo cardíaco derecho (CCD). De acuerdo al ejercicio la Organización Mundial de la Salud ha elaborado una clasificación de HAP, que además se utiliza para iniciar el tratamiento correspondiente (Tabla 1)<sup>4</sup>.

**Tratamiento**

En cuanto al tratamiento, desde que se empezó a profundizar en las funciones de la capa endotelial de las arterias, a partir de la década de los 90, se han producido importantes novedades terapéuticas que han concluido en el desarrollo de fármacos que intentan corregir los desequilibrios celulares que generan la enfermedad. De acuerdo con el tipo de HAP, el clínico inicia el tratamiento correspondiente siguiendo el esquema presentado en la Figura 1.

Aunque no hay soluciones definitivas, hay tratamientos muy efectivos. Uno de los más empleados son los vasodilatadores, al estar probado que el 20% de los pacientes tratados con ellos reducen de forma eficaz su presión pulmonar<sup>18</sup>. La prostaciclina intravenosa es el vasodilatador más valorado en la actualidad, aunque los efectos secundarios asociados a la forma de administración de este tratamiento (una bomba conectada a un catéter que el paciente tenía que portar las 24 horas del día) están impulsando la investigación de nuevas fórmulas de administración que mejoren la inicial<sup>19</sup>. Durante estos años también se han desarrollado tratamientos que, en lugar de trabajar

Figura 1. Tratamiento del HAP de acuerdo con el tipo de HAP. Solo se utiliza tratamiento para el HAP tipo II-IV.



sobre la dilatación de los vasos, inciden en la inhibición de los agentes que los estrechan<sup>20</sup>. El Ventavis (Iloprost) que se utiliza de forma inhalada probablemente sea el primer medicamento aprobado en México para HAP.

### **Sildenafil**

#### **Inhibidores de Fosfodiesterasas.**

Recientemente se ha introducido el uso de sildenafil en niños para tratar la HAP, ya que al relajar los vasos sanguíneos de los pulmones permite que la sangre fluya con facilidad a esa zona<sup>21,22</sup>. Las células endoteliales pulmonares producen óxido nítrico (ON) que vasodilata. El ON se une a los receptores de la enzima guanilato ciclasa, lo que deriva en niveles aumentados de monofosfato de guanosina cíclica (cGMP), llevando a una relajación muscular suave (vasodilatación)<sup>23,24</sup>. Sildenafil aumenta el efecto del óxido nítrico al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE5), la cual es responsable de la degradación del cGMP por la semejanza que tiene con la molécula de cGMP<sup>25</sup>. En consecuencia, el óxido nítrico activa a la enzima guanilato ciclasa, lo que da lugar a concentraciones mayores de cGMP, ocasionando la relajación del músculo liso, favoreciendo el flujo de sangre<sup>26</sup>.

Son cuando menos dos los estudios controlados realizados con este fármaco para el tratamiento de los pacientes con HAP. En el más reciente tres diferentes dosis de sildenafil fueron utilizadas (20, 40, y 80 mg tres veces al día) y los resultados, al menos en la caminata de los 6 minutos efectivas y superiores al placebo.

Reportes de estudios en adultos indican que el sildenafil se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, con biodisponibilidad absoluta aproximadamente del 40% (límites de 25 a 63%). Las concentraciones plasmáticas máxima alcanzan al cabo de 30 a 120 minutos (promedio 60 minutos) después de la administración del medicamento por vía oral en ayunas<sup>27</sup>. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva y fatal para la cual no existe un tratamiento curativo. En los últimos años ha ocurrido un avance muy grande en el conocimiento de los mecanismos íntimos del daño vascular característico de la enfermedad<sup>28</sup>. Actualmente sigue siendo una enfermedad rara, frecuentemente, se encuentra subdiagnosticada, aun cuando, en este momento, tenemos un mayor conocimiento de su fisiopatología<sup>29</sup>.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico en niños con hipertensión pulmonar para ver si el sildenafil les es útil. México, al igual que varios países de Latinoamérica está también participando.

#### **Tratamiento basado en la evidencia**

Como puede verse en lo anteriormente señalado, las opciones farmacológicas son varias. En el reciente simposio mundial sobre la HAP, se establecieron las bases para el tratamiento actual basado en la evidencia, misma que fue establecida dependiendo de la evidencia derivada de dos

(evidencia A), o de un (evidencia B) estudio clínico controlado. Cuando la evidencia provenía de ensayos clínico no-controlados o de consenso de expertos, se adjudicó evidencia C. Dos puntos son importantes. Primero, la tabla ha sido modificada en la base de la evidencia muy reciente con el sildenafil. En nuestra opinión esta intervención tiene ahora evidencia A. Segundo, debe señalarse que el costo económico de la mayoría de estas intervenciones es elevado y posiblemente con poca aplicación en nuestro medio<sup>30,31</sup>.

#### **Análisis de casos**

El servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría es el encargado del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con hipertensión arterial pulmonar. Los pacientes son referidos a nuestro servicio por presentar sintomatología de hipertensión pulmonar; así también como menores que presentan enfermedad pulmonar obstructiva, restrictiva o mixta, enfermedades de colágeno y parasitarias que involucran el pulmón y las anemias hemolíticas crónicas, entre otras. En aquellos pacientes referidos se realiza una historia clínica detallada y una exploración física cuidadosa para el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. Se realiza electrocardiograma y radiografía de tórax para ayudar a reforzar la impresión clínica de la hipertensión pulmonar. El eco cardiograma es un estudio fundamental para el diagnóstico y seguimiento clínico de los pacientes con HAP. En aquellos pacientes que no tenemos la etiología de la HAP se envía a diferentes servicios para su valoración; así como el servicio de gastroenterología para descartar enfermedad por reflejo gastroesofágico, neumología para descartar patologías pulmonares, entre otros. Se establece el diagnóstico definitivo de HAP mediante catéteres o cardíaco, donde se realiza un estudio completo de la hemodinamia pulmonar.

En el Instituto Nacional de Pediatría se realiza la prueba de caminata de 6 minutos para establecer el estado funcional de los pacientes y su pronóstico, así como para medir la respuesta terapéutica. Se lleva un seguimiento de la enfermedad así como de la respuesta al manejo mediante la consulta externa de Cardiología cada 4 meses, donde se evalúa la condición física del paciente, su estado general y en ocasiones se solicitan estudios (radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma).

Actualmente se lleva a cabo un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, clínico del uso adecuado de sildenafil. Hasta el momento se han estudiado 11 niños con HAP, con rango de edad y peso de 5 a 15 años y de 3 a 27 kg, que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento de sus padres o tutores. Los pacientes ingieren una formulación extemporánea a partir de sildenafil (Viagra) desarrollada en nuestro laboratorio<sup>32</sup>. Las características de los pacientes tanto demográficas como fisiológicas (relacionadas con su enfermedad) se presentan en la tabla 2 y tabla 3.

**Tabla 1. Clasificación funcional en la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (WHO).**

Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación en la actividad física.

Clase II. Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física; están sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase III. Pacientes con hipertensión pulmonar con limitación marcada de la actividad física; sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase IV. Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardíaca derecha y síncope. La disnea o fatiga pueden estar aún presentes en reposo. La incomodidad se encuentra presente por cualquier grado de actividad física.

La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. Modificado de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)

**Tabla 2. Características demográficas de los pacientes con HAP incluidos en el estudio de sildenafil**

PAC	EDAD	SEXO	PESO (kg)	TALLA (cm)	DIAGNÓSTICO	OTRO PADECIMIENTO
1	5m	M	5.5	60	HAP	Derivación veno pulmonar
2	6a 9m	M	6.5	115	HAP	Retraso psicomotor
3	6a 2m	M	15	100	HAP	ERGE
4	10a 5m	M	18	113	ICV, HAP	CIA con triatrium
5	2a 8d	M	7.9	90	HAP	Epilepsia, Sx Down
6	6a 3m	M	11.8	98	HAP, ICV	Trombosis de vena porta, síndrome portopulmonar
7	1a 5m	M	8.9	74	HAP	ERGE, Displasia pulmonar, hipotiroidismo
8	15a	F	26	148	HAP	Retraso psicomotor
9	12a 4m	F	18	112	HAP	ERGE, CIA, retraso psicomotor
10	3 a 6m	M	12	102	HAP	Sx Down
11	4 a 8 m	M	14	119	HAP	

**Tabla 3. Signos vitales de los pacientes con HAP durante el estudio de sildenafil**

PACIENTE	FC	TA Sist	TA Diast	FR	TEMP
1	144.6	83.8	58.8	43.1	36.7
2	99.9	88.7	59.3	22	36.7
3	122.4	91.2	57.5	23.4	36.1
4	108.7	90	68.8	19.7	36
5	131.2	88.7	58.7	43	36.5
6	98.7	80.7	52.1	20.3	36.5
7	128	85	50	56.8	36.1
8	99	101.4	60	21.7	35.9
9	101	87.5	53.7	17.9	34.5
10	100	70	60	22	36.5
11	95	70	55	19	36.3

Algunos pacientes presentan datos de desarrollo disminuido tanto en peso como en talla. Sin embargo su participación en el estudio fue autorizada además de su padre o tutor por su médico cardiólogo quien acompaña al paciente durante el estudio, además de cumplir con el resto de los criterios para participar en el estudio.

Durante el estudio los pacientes fueron monitoreados por ECG no habiendo ninguna alteración importante en sus parámetros cardiográficos.

Todos los pacientes reciben 1 mg/Kg de sildenafil en capsulas preparadas ex profeso en nuestro laboratorio. El paciente recibe una dosis individualizada de acuerdo a su peso, ingiriendo el polvo diluyendo la dosis en 5 ml de agua y se administrará con ayuda de una jeringa por vía

bucal. Esta dosis se ha estado administrando en los casos que para monitoreo que hemos asistido farmacológicamente, se optará por la presentación en capsulas, ya que es la preparación que les hacemos llegar a los pacientes antes mencionados y que luego de ser aceptados para el estudio continuarán con su tratamiento.

Los datos obtenidos en los pacientes incluidos fueron: edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal. Estado nutricional del paciente (clasificación de peso para la talla según Gómez<sup>33</sup>. En los casos respectivos, clasificar el tipo de HAP.

Afección renal o hepática. Hora, minutos de la última administración del medicamento. Historia de administración del medicamento. Toma de medicación concomitante.

**E**l citrato de sildenafil es un potente vasodilatador cuyo uso más conocido es para el tratamiento de la disfunción eréctil. No obstante, se ha extendido también su uso para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, tanto en adultos como en niños. A pesar de lo anterior el medicamento ya se usa en el INP a dosis respuesta, por tanto es de gran interés el poder tener una estimación más exacta de cómo se comporta el medicamento<sup>34</sup>.

En los niños con HAP en medicamentos utilizado ocupa un espacio diferente debido a las condiciones fisiológicas de los pacientes quienes por lo general son de bajo peso y talla. Por lo anterior, los esquemas de tratamiento deberán ajustarse tomando en cuenta los parámetros de cada población, ello contribuirá en la medida de lo posible a evitar una intoxicación por niveles elevados.

En niños las dosis fueron de 1 mg /kg administrando dosis totales de hasta 25 mg.

Sildenafil se elimina principalmente por metabolismo hepático (principalmente el citocromo P-450 3A4) y se convierte a un metabolito activo con propiedades similares al compuesto original, sildenafil. En adultos la concentración máxima de sildenafil es de aproximadamente 200 ng/ml<sup>35</sup>. En nuestro estudio dichas concentraciones máximas fueron alrededor de 550 ng/ml, lo cual indica una elevación considerable de las concentraciones aun cuando se usaron dosis similares a las administradas en adultos. Relacionando las dosis administradas los adultos ingieren cantidades alrededor de 0.5 a 1 mg /kg con dosis totales hasta de 100 mg. En adultos se ha reportado la presencia de cefalea, insomnio, mareo<sup>36</sup>. Aunque en estudios clínicos, se ha demostrado que sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas, que originan disminuciones transitorias de la presión arterial. Los esquemas de tratamiento deberán ajustarse tomando en cuenta los criterios clínicos de evolución de la enfermedad de cada población, ello contribuirá en la medida de lo posible a evitar una intoxicación por niveles elevados. Además, los eventos adversos encontrados en el presente estudio fueron transitorios y con intensidad de leve a moderada como cefalea en dos casos y dolor abdominal e hipotensión en un caso, mostrando seguridad aunque es muy prematuro tomarlo como conclusión definitiva que asegure su eficacia y seguridad.

## Referencias

1. Sandoval ZJ. Hipertensión arterial pulmonar. Archivos de Cardiología de México. 2006; 76 Supl2, 69-75.
2. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43:405-475.
3. Rich S. Classification and clinical features of pulmonary hypertension. In: Peacock A, and Rubin LJ (eds) Pulmonary Circulation 2<sup>nd</sup> Edition. Arnold. London 2004: 147-153.
4. Banjar HH. Causes of pulmonary hypertension among children. Curr Pediatr Res. 2013; 17:31-36.
5. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension, Mechanisms of disease. N Engl J Med. 2004; 351:1655-1665.
6. Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. Rev Port Cardiol. 2004; 23:273-281.
7. Rubin LJ, Badesch DB. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. Ann Int Med. 2005; 143:282-292.
8. Bronicki RA, Baden HP. Pathophysiology of right ventricular failure in pulmonary hypertension. Pediatr Crit Care Med. 2010; 11(S2):15-22.
9. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2008; 51:1527-1538.
10. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43:5S-12S.
11. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43:81S-88S.
12. Banjar H. Review of management guidelines of pulmonary arterial hypertension in the pediatric population. Pulm Vasc Res Instit. 2010; 2:100-113.
13. Rubenfire M, Bayram M, Word ZH, Pulmonary hypertension in the critical care setting: Classification, pathophysiology, diagnosis and management. Crit Care Clin. 2007; 23:801-834
14. Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005:959-987.
15. Kulik TJ. Pathophysiology of acute pulmonary vasoconstriction. Pediatr Crit Care Med. 2010; 11(S2):10-14.
16. Fraidenburg D, Yuan J. Current and future therapeutic targets for pulmonary arterial Hypertension. High Alt Med Biol. 2013; 14:134-143.
17. Mullen MP. Diagnostic strategies for acute presentation of pulmonary hypertension in children: Particular focus on use of echocardiography, cardiac catheterization, magnetic resonance imaging, chest computed tomography, and lung biopsy. Pediatr Crit Care Med. 2010; 11(S2):23-26.
18. Adatia I, Shekerdemian L. The role of calcium channel blockers, steroids, anticoagulation, antiplatelet drugs, and endothelin receptor antagonists. Pediatr Crit Care Med. 2010; 11(S2):46-52.
19. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165:800-804.
20. Olcwski H, Simonneau G, Galie N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002; 347:322-329.

21. Karatza AA, Bush A, Magee AG. Safety and efficacy of sildenafil therapy in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005; 100:267-273.
22. Ghofrani HGN, Torbicki A. Tratamiento con citrato de sildenafil para la hipertensión arterial pulmonar. *N Eng J Med.* 2005; 353:21-48.
23. Kass DA, Takimoto E, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res.* 2007; 75:303-314.
24. Pastelin HG, Del Valle ML, Tenorio LFA, Torres NJC. Participación del óxido nítrico en la fisiopatología cardiovascular. *Gac Med Mex.* 2007; 143: 5.
25. Namachivayam P, Theilen U, Warwick WB, Cooper SM, Penny DJ, Shek-erdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric. *Am J Resp Crit Care Med.* 2006; 174:1042-1047.
26. Cannon BC, Feltes TF, Kennard FJ, Grifka RG, Riddle EM, Kovalchin JP. Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: Factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26:565-569.
27. Aschmann YZ, Kummer O, Linka A, Wenk M, Asola A, Bodmer M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in a patient treated with human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 130-134.
28. European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30:2493-2537.
29. Uranga I, Barrueta OI, Oribe IM, Lertxundi AE, Corcostegui BS, Iglesias LA, Ibañez SA. Tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Farm Hosp. (Madrid)* 2004; 28:275-285.
30. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: American College of Chest Physicians (ACCP) evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2004; 126:1S-91S.
31. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Treatment of pulmonary arterial hypertension with sildenafil: From pathophysiology to clinical evidence. *J Cardiothoracic Vasc Anesth.* 2006; 20:722-735.
32. Ramirez Mendiola B, Rivera Espinosa L, Chavez Pacheco JL, Osnaya H, Flores Perez C, Juarez Olguin H, Flores Perez J. Stability, uniform content and therapeutic efficacy of sildenafil extemporaneous capsules. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2012; 6:162-168.
33. Gómez F. Desnutrición. *Bol Hosp Infant Mex* 1946; 3:543-551.
34. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2005; 99:91-95.
35. Lema LR. Experiencia clínica con inhibidores de la PDE-5 en hipertensión pulmonar. *Rev Insuf Cardíaca.* 2007; 4:163-167.
36. Mikhail GW, Prasad SK, Li W, et al. Clinical and haemodynamic effects of sildenafil in pulmonary hypertension: acute and midterm effects. *Eur Heart J.* 2004; 25:431-436.