

Introducción a la patología cardiovascular en la edad pediátrica	338	Farmacoterapia cardiovascular	344
Cardiopatías congénitas	338	Cardiopatías congénitas	344
Cardiopatías adquiridas	339	Cardiopatías adquiridas	345
Arritmias y trastornos de la conducción	341	Arritmias	349
Insuficiencia cardíaca	342	Insuficiencia cardíaca	350
Hipertensión arterial	343	Hipertensión arterial	352
Hipertensión pulmonar	343	Hipertensión pulmonar	354
Síncope	344	Síncope	355
Hipercolesterolemia	344	Hipercolesterolemia	355
		Aspectos prácticos de la atención farmacéutica en la patología cardiovascular en el paciente pediátrico	356
		Bibliografía	357

INTRODUCCIÓN A LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA (1-4)

Cardiopatías congénitas

Las cardiopatías congénitas (CC) son lesiones anatómicas de una o varias de las cuatro cámaras cardíacas, de los tabiques que las separan o de las válvulas o tractos de salida (zonas ventriculares por donde sale la sangre del corazón). Aproximadamente 8/1.000 recién nacidos vivos padecen este problema.

Hay más de 50 tipos de lesiones pero con mucha frecuencia se combinan varias en un mismo niño y ciertos nombres de cardiopatías engloban realmente varias anomalías (p.e., la tetralogía de Fallot). Sin embargo, no existe necesariamente una relación directa entre el número de lesiones asociadas y la gravedad del caso (1).

La insuficiencia cardíaca (IC) congestiva, la cianosis o el shock pueden ser las formas más graves de ponerse de manifiesto una CC en el neonato y en el lactante. La edad de presentación supone un dato muy importante que ayuda tanto a enfocar el diagnóstico como a dirigir las

medidas terapéuticas más adecuadas en cada caso. Las cardiopatías dependientes del ductus se suelen presentar de forma brusca y en la primera semana de vida, bien por cianosis grave, bien en una situación de shock cardiogénico; resulta fundamental en ambos casos el tratamiento con prostaglandinas. Las que producen IC congestiva se presentan gradualmente a partir del final del primer mes, como consecuencia de la caída de las resistencias vasculares pulmonares que tiene lugar tras el parto, y se benefician más del tratamiento inotrópico y diurético.

Existen tres niveles en los que puede producirse un cortocircuito de sangre I-D o viceversa: ductus arterioso, a nivel auricular o ventricular.

En función de su anatomía y fisiopatología, las CC se pueden clasificar en (2):

- Lesiones obstructivas puras: estenosis valvulares, coartación de aorta e interrupción del arco aórtico.
- Lesiones con aumento del flujo pulmonar (*shunt* I-D; el 50% de las CC): ductus arterio-

so persistente, comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), canal auriculoventricular y ventana aortopulmonar. Los defectos cardíacos que producen una circulación excesiva por el lecho vascular pulmonar a causa de *shunt* I-D se manifiestan por IC congestiva y sobrecarga de volumen de las cavidades izquierdas.

- Lesiones con disminución del flujo pulmonar (*shunt* D-I): tetralogía de Fallot, atresia pulmonar con CIV o con septo íntegro, atresia tricúspide y anomalía de Ebstein. Son lesiones caracterizadas por una disminución de flujo sanguíneo pulmonar que cursan con un mayor o menor grado de hipoxemia y cianosis. La mayoría precisa una fuente de flujo pulmonar adicional y en muchos casos mantener el ductus permeable tras el nacimiento.
- Lesiones cianóticas complejas: ventrículo derecho de doble salida, ventrículo único, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, transposición de grandes arterias, drenaje venoso anómalo total de venas pulmonares y truncus arterioso.

Cardiopatías adquiridas

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Es una vasculitis sistémica desencadenada por un agente infeccioso. Constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en los países desarrollados. Afecta principalmente a niños pequeños, con un pico máximo de incidencia a los 1-2 años de edad.

La enfermedad se presenta como una vasculitis sistémica con especial predilección por las arterias coronarias. Más raramente puede existir pancarditis con afectación de la conducción auriculoventricular, disfunción miocárdica, derrame pericárdico y/o afectación valvular. A medio y largo plazo pueden originarse aneurismas coronarios, cicatrización y fibrosis de las arterias coronarias con formación de trombos y estenosis postaneurismáticas.

El curso clínico de la enfermedad puede dividirse en tres fases: aguda (primeros 10 días), subaguda (11-25 días tras el inicio) y de convalecencia (hasta que los marcadores inflamatorios regresan a la normalidad); cada una se caracteriza por síntomas y signos típicos. La afectación cardíaca puede tener lugar:

- En la fase aguda: pueden aparecer taquicardia, ritmo de galope, cardiomegalia, alteraciones en el ECG, derrame pericárdico y disfunción VI. Las alteraciones coronarias se observan inicialmente al final de la primera a la segunda semanas de enfermedad.
- En la fase subaguda: se desarrollan aneurismas de las coronarias (20% de los pacientes), IC congestiva e infarto de miocardio.

El diagnóstico es clínico (no existe ninguna prueba patognomónica de la enfermedad) y el tratamiento debe ser precoz, en los primeros 10 días de evolución, para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios. En el 15-25% de los casos se producen aneurismas coronarios que causan infarto agudo de miocardio (menos del 5%). Éstos suelen remitir en el plazo de 1 año en casi el 50% de los pacientes.

MIOCARDITIS AGUDA

Es una inflamación miocárdica caracterizada por la presencia de infiltrados inflamatorios y áreas de necrosis de causa no isquémica. Los virus son los agentes causales más frecuentes. La respuesta inmune del paciente desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

La sintomatología inicial suele ser inespecífica; puede debutar con síntomas de IC y/o arritmias. El modo de presentación depende de la edad del paciente y de la naturaleza aguda o crónica de la infección. En ocasiones puede ser precursora de una miocardiopatía dilatada idiopática.

La identificación precoz de la enfermedad puede mejorar significativamente el pronóstico y

los casos graves pueden precisar trasplante cardíaco urgente.

PERICARDITIS AGUDA

Es una inflamación aguda del pericardio con acumulación de líquido en la cavidad pericárdica.

En la edad pediátrica la mayor parte de las veces es de etiología infecciosa, en concreto, por infección vírica (adenovirus, enterovirus y parvovirus B19).

La forma de presentación depende fundamentalmente de la etiología, de la velocidad de producción del líquido pericárdico, del volumen de éste y de la afectación del miocardio. El dolor torácico supone el síntoma principal y suele ser un dolor pleurítico, agudo y punzante que aumenta con la inspiración y el decúbito. En casos graves puede producirse taponamiento cardíaco cuando el líquido se acumula rápidamente en el saco pericárdico y la presión intrapericárdica impide el llenado ventricular, causando una disminución del gasto cardíaco. En la exploración física es característica la presencia de roce pericárdico y/o de tonos apagados.

La ecocardiografía es la prueba más sensible y específica para el diagnóstico y la valoración del compromiso hemodinámico.

ENDOCARDITIS

Es una infección poco frecuente en niños; existe en casi todos los pacientes una CC subyacente. Casi todas las CC y las valvulopatías predisponen a la endocarditis y los pacientes con una válvula protésica o un material protésico en el corazón poseen un riesgo especialmente elevado de padecer una endocarditis infecciosa.

Se requiere la presencia de un endotelio dañado y de un germen circulante en la sangre (bacteriemia). En el pasado *S. viridans*, *Enterococcus* sp. y *S. aureus* causaban más del 90% de los casos. Actualmente esta frecuencia ha disminuido al 50-60%, aumentando paralelamente los casos producidos por hongos y microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus*

sp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*).

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso (fiebre, cansancio, pérdida del apetito, etc.). Casi siempre existen soplo cardíaco, fiebre y esplenomegalia (70%). Las manifestaciones cutáneas se observan hasta en un 50% de los pacientes, probablemente secundarias a microembolias (petequias, nódulos de Osler en falanges de pies y manos, hemorragias en astilla, lesiones de Janeway, etc.). En un 50% de los casos también se producen fenómenos embólicos en otros órganos (embolia pulmonar, convulsiones, etc.).

Los hemocultivos positivos se encuentran en más del 90% de los pacientes (en ausencia de tratamiento antimicrobiano reciente). Para el diagnóstico es fundamental la recogida de hemocultivos seriados en 24 horas, ya que la clave es la persistencia de cultivos positivos. También resulta un dato concluyente la demostración de vegetaciones en la ecocardiografía, que suelen localizarse en el lado de menor presión del defecto, alrededor o en la superficie opuesta al mismo.

FIEBRE REUMÁTICA (FR)

Es una secuela tardía de la infección faríngea por *S. pyogenes*. El paciente puede haber tenido un episodio de faringitis estreptocócica entre 1 y 5 semanas antes del inicio de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas se agrupan en cinco criterios mayores y cuatro menores (criterios de Jones), además de evidencias de infección estreptocócica previa. Entre las manifestaciones mayores están: artritis (65-80%), carditis (40-50%), eritema marginal (10%), nódulos subcutáneos (2-10%) y corea de Sydenham o baile de San Vito (15%).

Las manifestaciones menores incluyen: fiebre, artralgias, elevación de reactivos de fase aguda (PCR y VSG) e intervalo PR del electrocardiograma (ECG) prolongado.

El diagnóstico de la FR es altamente probable ante la presencia de dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores y evidencias de infección estreptocócica previa (por análisis de anticuerpos antiestreptocócicos). La ausencia de datos que apoyen una infección estreptocócica del grupo A previa hace que el diagnóstico sea dudoso.

MIOCARDIOPATÍAS

Constituyen un grupo de enfermedades del músculo cardíaco que cursan con alteraciones de la contracción. Pueden ser de origen desconocido (miocardiopatía primaria) o genético o secundarias a otras patologías (miocardiopatía secundaria) y se clasifican en tres grupos:

- **Miocardiopatía hipertrófica:** el músculo cardíaco es más grueso de lo normal. En algunos casos el propio grosor del miocardio puede generar una obstrucción en la zona de salida de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Además, el flujo coronario puede resultar insuficiente para irrigar y oxigenar adecuadamente una masa miocárdica tan importante, asociándose infartos o isquemia coronaria aguda.

La edad de comienzo más frecuente es en la segunda o tercera décadas de la vida; resulta excepcional durante la lactancia.

El 75% de los casos es idiopático y en ocasiones se presentan como una miocardiopatía familiar. Es importante realizar *screening* diagnóstico en el resto de los familiares de primer grado.

- **Miocardiopatía dilatada:** en ella se produce una disminución de la contractilidad ventricular (disfunción miocárdica), lo que conduce a la dilatación progresiva de ambos ventrículos y a una situación de IC grave.

Su etiología es en la mayoría de los casos desconocida (60%). Las secundarias se pueden deber a múltiples causas: miocarditis,

enfermedades metabólicas, distrofias musculares, quimioterápicos, arritmias mantenidas, déficit nutricionales, etc. Tan sólo un 5% es de origen genético.

- **Miocardiopatía restrictiva:** en ella los ventrículos pierden su elasticidad y se vuelven rígidos limitando gravemente el llenado de sangre durante la diástole, reduciendo así la cantidad de sangre que el corazón puede bombear. Finalmente, termina provocando una situación irreversible de IC grave.

Puede ser secundaria a enfermedades infiltrativas (amiloidosis, esclerodermia, sarcoidosis, etc.), de origen genético (familiar) o deberse a una enfermedad general muscular o miopatía.

Arritmias y trastornos de la conducción (3)

El sistema eléctrico del corazón (que da lugar al ritmo sinusal o ritmo cardíaco normal) está formado por el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular y el haz de His con sus ramas derecha e izquierda.

El latido cardíaco se genera en unas células especiales del corazón, en el nodo sinusal, a una frecuencia entre 50 y 150 lpm, según la edad y la actividad física en cada momento. Esta zona está situada en la aurícula derecha, al lado de la desembocadura de la vena cava superior.

Los impulsos generados en el nodo sinusal se transmiten por las paredes de ambas aurículas de tal forma que ambas se van contrayendo de arriba hacia abajo. Posteriormente el impulso alcanza el nodo auriculoventricular, que recoge el impulso eléctrico y lo proyecta a las paredes ventriculares a través de las ramas derecha e izquierda del haz de His.

El ritmo cardíaco normal varía con la edad: cuanto menor es el niño mayor resulta su frecuencia cardíaca. Las definiciones utilizadas en adultos para la bradicardia y la taquicardia no son aplicables a la infancia.

Las arritmias son alteraciones del ritmo normal del corazón, infrecuentes en la edad pediátrica en ausencia de CC.

ARRITMIAS AURICULARES

Se caracterizan por ondas P aberrantes o múltiples, con complejos QRS de duración normal:

- Taquicardia supraventricular: es la arritmia sintomática más frecuente en lactantes y niños en ausencia de cardiopatía estructural. Su frecuencia está entre 1/250 y 1/1.000 niños. Generalmente se presenta en los 2 primeros años de vida y tiene otro pico de incidencia en la adolescencia.

Se trata de taquicardias de inicio brusco, regulares (con intervalo RR en el ECG constante), con complejos QRS estrechos y frecuencias habitualmente mayores de 220 lpm. En lactantes el sustrato suele ser una vía accesoria oculta (el ECG basal es normal) y en niños mayores la reentrada intranodal.

En niños pequeños la presentación clínica suele ser muy inespecífica (rechazo de las tomas, irritabilidad, palidez, etc.) y puede pasar desapercibida hasta que aparecen signos de IC congestiva y shock.

ARRITMIAS VENTRICULARES

Suelen ser un hallazgo aislado y benigno en la infancia pero también pueden resultar un marcador de enfermedad sistémica grave o miocardiopatía y un mecanismo de muerte súbita y síncope.

Los ritmos ventriculares se caracterizan por presentar complejos QRS anchos (> 80 mseg), alteración de la repolarización con ondas T con eje opuesto al eje del QRS y disociación auriculoventricular.

- Extrasístoles ventriculares: aparecen hasta en un 50-70% de los niños con corazón estructuralmente normal. Son complejos QRS uniformes que desaparecen o se hacen me-

nos frecuentes con la actividad. Se trata de una arritmia benigna.

- Taquicardia ventricular: es la sucesión de tres o más complejos con QRS anchos con una frecuencia mayor de 110 lpm. Si duran más de 30 s se denominan "sostenidas". Más del 50% de niños con taquicardia ventricular sostenida y/o sintomática presenta cardiopatía estructural o miocardiopatía. Los mecanismos de producción suelen ser diferentes en función de si existe cardiopatía estructural o es resultado de alteraciones metabólicas o inflamatorias.
- Fibrilación ventricular: se caracteriza por una frecuencia rápida e irregular con complejos QRS aberrantes de varios tamaños y morfologías. Produce circulación ineficaz y casi siempre es mortal.

BLOQUEOS AURICULOVENTRICULARES

Son trastornos de la conducción entre el impulso sinusal normal y la respuesta ventricular eventual. Se clasifican según la gravedad del trastorno como de primer, segundo o tercer grado. En los de tercer grado o completos las actividades auricular y ventricular son completamente independientes una de otra. Pueden ser congénitos (lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conectivo materno, I-TGA, etc.) o adquiridos (tras cirugía cardíaca, miocarditis grave, miocardiopatías, etc.).

Insuficiencia cardíaca

Es un síndrome clínico que se define como la incapacidad del miocardio para satisfacer las demandas circulatorias y metabólicas del organismo.

La causa más frecuente en la infancia corresponde a las CC. El tiempo de comienzo de los síntomas varía en función del tipo y de la gravedad del defecto (4).

Otras causas pueden ser arritmias, miocardiopatías, infecciones, sepsis, miocarditis, enfermedades neuromusculares, etc.

En la IC congestiva se establece una situación de bajo gasto cardíaco, lo que da lugar a la activación de diferentes mecanismos para tratar de compensar dicha situación. El primero es la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con el fin de retener agua y sodio para aumentar la volemia y a su vez producir un aumento de las resistencias vasculares periféricas. Por otro lado, se da una situación de hiperactividad adrenérgica que lleva a un aumento de la frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y aumento de las resistencias vasculares sistémicas.

Esta situación de bajo gasto cardíaco y los mecanismos de compensación que se ponen en marcha secundariamente son los determinantes de la clínica de estos pacientes, que a su vez está determinada por la edad del paciente y por su enfermedad de base.

Hipertensión arterial

Cada vez hay más evidencia de que la hipertensión arterial (HTA) en la población pediátrica es más común de lo que se pensaba a priori. En niños los valores de presión arterial varían con la edad, por lo que el término HTA se define estadísticamente (niveles de presión arterial sistólica y/o diastólica mayores que el percentil 95 para la edad y el sexo del paciente en al menos tres determinaciones). Se considera HTA grave tener unos valores de presión entre 8 y 10 mmHg por encima del percentil 95.

La HTA esencial es rara antes de los 10 años de edad pero resulta más frecuente la HTA secundaria. Más del 90% de los casos de HTA secundaria en niños se debe a tres causas: enfermedad parenquimatosa renal, enfermedad arterial renal y coartación de aorta.

Otras causas de HTA en niños pueden ser endocrinas (hipertiroidismo, disfunción suprarrenal, etc.), neurogénicas y por fármacos u otros tóxicos.

Hipertensión pulmonar

Se define como la situación circulatoria en la que la presión arterial pulmonar media supera

los 25 mmHg en reposo o los 30 mmHg durante el ejercicio. En estas circunstancias el corazón derecho tiene que bombear la sangre a mayor presión y con más trabajo para vencer las resistencias y perfundir los pulmones.

Existen distintos mecanismos patogénicos de producción de hipertensión pulmonar (HTP):

- Aumento del flujo pulmonar: se produce en CC con cortocircuito I-D grande, por transmisión directa de la presión sistémica a la arteria pulmonar y un aumento de las resistencias vasculares periféricas por la vasoconstricción pulmonar compensatoria.
- Hipoxia alveolar: una disminución aguda o crónica en la PO_2 en los capilares alveolares induce vasoconstricción del lecho vascular pulmonar aumentando las resistencias.
- Hipertensión venosa pulmonar: la presión elevada en venas pulmonares produce una vasoconstricción refleja de las arteriolas pulmonares, resultando en HTP.
- Enfermedad vascular pulmonar primaria: se caracteriza por cambios vasculares progresivos e irreversibles que llevan a la disminución del área transversal del lecho pulmonar.

Independientemente de la causa, la HTP presenta eventualmente vasoconstricción de las arteriolas pulmonares con aumento secundario de las resistencias vasculares pulmonares e hipertrofia del ventrículo derecho y puede provocar en última instancia fallo cardíaco.

Los signos y síntomas de la HTP son a menudo sutiles e inespecíficos; se pueden incluir los siguientes: falta de aire con el esfuerzo, fatiga, dolor torácico, bronquitis de repetición, mareos y síncope. La presencia de síncope en los niños se considera un factor de mal pronóstico que debe llevar a un tratamiento agresivo de la enfermedad.

Síncope

Es frecuente en la edad pediátrica y genera una gran ansiedad en el paciente y en sus familiares, pero afortunadamente la mayoría de los episodios sincopales son de naturaleza benigna. Se define como la pérdida total o parcial de la conciencia, asociada a menudo con una pérdida del tono muscular de menos de 1 minuto de duración. Puede deberse a causas circulatorias, neurológicas o metabólicas.

Entre las causas circulatorias las hay extracardíacas (síncope vasovagal, hipotensión ortostática, etc.) o intracardíacas (arritmias, disfunción miocárdica, *http* y estenosis aórtica).

El síncope vasovagal es el tipo no cardiológico más frecuente. Se presenta con pródromos de unos pocos segundos de mareo, palidez, palpitaciones y náuseas, seguido de pérdida de conciencia y del tono muscular, con despertar gradual. Suele ocurrir en asociación con ayuno, calor, lugares concurridos en bipedestación durante largo rato.

Hipercolesterolemia

Las lesiones ateroscleróticas empiezan a desarrollarse en la infancia (como ateromas) y progresan a lesiones irreversibles (placas fibrosas) en la edad adulta.

Las elevadas concentraciones de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL), así como la baja concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), se correlacionan fuertemente con la prevalencia y la extensión de la patología coronaria en adolescentes y adultos jóvenes.

Debido a que en la segunda o tercera décadas de la vida puede existir una aterosclerosis sustancial, se han realizado esfuerzos para disminuir los niveles de colesterol de los niños para prevenir o retrasar el progreso de la aterosclerosis.

Todos los niños con valores de LDL de 130 mg/dl o más deben estudiarse por posible hiperco-

lesterolemia secundaria. Las causas más frecuentes son la obesidad y la ingesta de anticonceptivos orales, isotretinoína o anabolizantes. En las hipercolesterolemias primarias hay un componente genético; las dos principales son la hipercolesterolemia familiar (ausencia o reducción de receptores LDL) y la hiperlipemia familiar combinada (sobreproducción de apoB100 por el hígado).

FARMACOTERAPIA CARDIOVASCULAR

Cardiopatías congénitas

PATOLOGÍAS DEPENDIENTES DEL DUCTUS ARTERIOSO

Mantener abierto el ductus arterioso con prostaglandinas ha cambiado profundamente el pronóstico de niños recién nacidos con cardiopatías en las que la persistencia ductal es vital.

PROSTAGLANDINA E1

Dosis de inicio: 0,1-0,05 mcg/kg/min en infusión continua. Dosis de mantenimiento: 0,02-0,01 mcg/kg/min en infusión continua.

Si el ductus está permeable al iniciar el tratamiento se puede comenzar con la dosis de mantenimiento.

El tratamiento debe iniciarse siempre con la dosis más baja, vigilando la aparición de efectos adversos según se va aumentando.

Es recomendable monitorizar al paciente para vigilar fundamentalmente la saturación de O₂, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura corporal y el ECG.

Si aparece fiebre se han de utilizar antitérmicos que no sean del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ya que inhiben la acción de las prostaglandinas (5).

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El tratamiento farmacológico se basa en la administración de inhibidores de la ciclooxigenasa para disminuir la producción endógena de prostaglandinas vasodilatadoras que perpe-

túan la persistencia del ductus. En cuanto a qué fármaco usar (indometacina o ibuprofeno), los diferentes trabajos y metaanálisis (6, 7) no encontraron diferencias de efectividad entre uno y otro, si bien el ibuprofeno produce oliguria y otros efectos adversos renales menos frecuentemente. Hay alguna referencia del uso de sulindaco y naproxeno por vía oral, aunque su empleo no puede recomendarse debido a la falta de experiencia de uso.

INDOMETACINA

Debe usarse por vía intravenosa.

Dosis inicial: 0,2 mg/kg, seguido de dos dosis según la edad posnatal (EPN).

EPN < 48 horas al momento de la primera dosis: 0,1 mg/kg c/12 o 24 horas.

EPN de 2 a 7 días: 0,2 mg/kg c/12 o 24 horas.

EPN > 7 días: 0,25 mg/kg c/12 o 24 horas.

En general, puede darse dos veces al día si la diuresis es mayor de 1 ml/kg/hora después de la dosis previa; se da una sola vez al día si la diuresis es de 0,6 a 1 ml/kg/hora. La administración debe suspenderse si el paciente presenta oliguria (diuresis < 0,6 ml/kg/hora) o anuria.

Hay que administrar durante 20 o 30 minutos y evitar la administración mediante bolo intravenoso o infusión a través de un catéter umbilical en vasos cercanos a la arteria mesentérica superior porque puede causar vasoconstricción y comprometer el flujo sanguíneo intestinal (8).

IBUPROFENO

Dosis inicial: 10 mg/kg, seguido de dos dosis de 5 mg/kg, después de 24 y 48 horas.

Deben calcularse las tres dosis a partir del peso al nacer. No se ha de administrar la segunda o tercera dosis si la producción urinaria es menor de 0,6 ml/kg/hora hasta que la función renal se recupere.

Para la administración intravenosa debe infundirse en no menos de 15 minutos y no hay que administrar al mismo tiempo por la misma vía con NPT; si es necesario se debe interrumpir ésta 15 minutos antes y después de la administración del ibuprofeno (8).

Puede requerirse un segundo ciclo de tratamiento, terapéutica farmacológica alternativa o cirugía si el conducto arterioso no se cierra o vuelve a abrirse después de la farmacoterapia inicial.

Algunos autores recomiendan la administración de furosemida tras cada dosis de indometacina para evitar los efectos adversos de este fármaco sobre el riñón. Sin embargo, la furosemida incrementa la producción de prostaglandinas en el riñón y, por tanto, la respuesta al tratamiento farmacológico podría disminuir.

Cardiopatías adquiridas

KAWASAKI

El tratamiento durante la fase aguda va dirigido a reducir los procesos inflamatorios del miocardio y las arterias coronarias. Una vez pasada esta fase el objetivo es disminuir el riesgo de trombosis coronaria.

El paciente debe guardar reposo absoluto en cama durante la fase aguda.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La dosis inicial es de 80-100 mg/kg/día en cuatro dosis hasta 4 días posteriores a la desaparición de la fiebre, momento en el cual se reduce la dosis a 3-5 mg/kg/día. Para prevenir el síndrome de Reye, si el paciente presenta exposición a varicela o gripe, puede sustituirse por dipiridamol (2-3 mg/kg 2-3 veces/día). De todas maneras se recomienda vacunar contra la gripe.

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Se administran a razón de 2 g/kg en dosis única infundido lentamente (de 10 a 12 horas). Su eficacia es dudosa si se realiza tras el décimo día desde la aparición de los síntomas.

Los pacientes que no mejoren o recaigan han de recibir una nueva dosis de inmunoglobulinas. Aún está por aclarar si los corticoides y la ciclosporina van a formar parte de la terapéutica de estos pacientes.

Un tratamiento correcto en la fase aguda disminuye la tasa de afectación cardíaca de un 20% a menos de un 5%.

Dependiendo de la gravedad y la extensión de la enfermedad, al tratamiento con antiagregantes plaquetarios (que debe ser continuado y a largo plazo) puede añadirse tratamiento con anticoagulantes orales (para mantener un INR entre 2 y 3).

En los pacientes con obstrucción coronaria confirmada por coronariografía ha de considerarse añadir al tratamiento antagonistas del calcio para reducir el consumo miocárdico de oxígeno (9).

MIOCARDITIS

El objetivo inicial del tratamiento es estabilizar al paciente controlando el fallo cardíaco y las arritmias y se establece en función del agente causal (infeccioso, tóxicos, fármacos, etc.) y del grado de disfunción cardíaca. En general la terapia inicial puede incluir agentes inotrópicos positivos, diuréticos, antihipertensivos, antiarrítmicos, digoxina, anticoagulantes y β -bloqueantes; todos se utilizan como se verá más adelante (ver fallo cardíaco y arritmias). Si se aísla un agente infeccioso (sea bacteriano, vírico o fúngico) se debe instaurar la terapia dirigida correspondiente.

Gran parte del daño que sufre el miocito lo causa la propia respuesta inmune del paciente, por lo que se han estudiado terapias con inmunosupresores, aunque sigue habiendo cierta controversia al respecto. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg/día) es el más usado y ha demostrado aumentar la supervivencia. El empleo de otros inmunosupresores como los corticoides resulta aún más controvertido y suele reservarse para pa-

cientes con enfermedad autoinmune sistémica (10, 11).

PERICARDITIS

Su tratamiento farmacológico se basa en el empleo de antiinflamatorios y corticoides. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la etiología de la pericarditis es muy variable y debe tratarse también con antibióticos si se trata de una pericarditis purulenta o coloides e inotropos en el caso de que la pericarditis curse con taponamiento cardíaco.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

Son los siguientes:

- AINE: se administran durante un mínimo de 2 semanas y se retiran paulatinamente. Los más utilizados son el ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día en 3-4 dosis durante un mínimo de 2 semanas), el ibuprofeno (10-20 mg/kg/día en 3-4 dosis) y la indometacina (1-3 mg/kg/día en 3-4 dosis, con una dosis máxima de 100 mg/día).
- Colchicina: puede usarse en monoterapia o asociada a un AINE. Parece ser el medicamento de elección en el tratamiento de la pericarditis recidivante. La dosis inicial recomendada es de 0,02 mg/kg/día y puede aumentarse según la tolerancia digestiva hasta un máximo de 1-2 mg/día. La duración del tratamiento puede variar entre 6 y 18 semanas.
- Corticoides: pueden estar indicados en caso de dolor intenso o fiebre alta persistente a pesar del tratamiento con AINE. El corticoide de elección es la prednisona (1-2 mg/kg/día). Generalmente basta con 5-7 días de tratamiento. En caso necesario puede prolongarse durante 2-4 semanas. La retirada debe ser progresiva.

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS PURULENTE

Es necesario comenzar con antibioterapia de amplio espectro hasta determinar el germen y comenzar la antibioterapia dirigida. Se pueden emplear cloxacilina (12,5-25 mg/kg 4 veces/día) o vancomicina (40 mg/kg/día en cuatro dosis)

más cefotaxima (50-180 mg/kg c/4-6 horas) o ceftriaxona (20-80 mg/kg/día) durante 4-6 semanas. De esta manera se cubren las infecciones por *S. aureus*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Una vez obtenido el antibiograma se comienza la antibioterapia dirigida:

- *S. aureus*: vancomicina 40 mg/kg/día durante 3 semanas.
- Neumococo, meningococo o estreptococo: el tratamiento de elección consiste en 150.000 UI/kg/día de penicilina G dividido en cuatro dosis. En caso de resistencia a penicilinas se usa vancomicina.

TRATAMIENTO DE LA PERICARDITIS CON TAPONAMIENTO CARDÍACO

En este caso es beneficiosa la infusión rápida de líquidos, cristaloides o coloides (20 ml/kg) previa a la pericardiocentesis.

También se utilizan fármacos inotrópicos, como la dopamina, dobutamina y adrenalina, más oxigenoterapia (10, 12).

ENDOCARDITIS

El tratamiento farmacológico consiste en el empleo de antibióticos bactericidas por vía intravenosa. Generalmente se inicia una vez conocido el germen responsable y debe durar 4-8 semanas.

Si no se dispone de antibiograma hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Las endocarditis sobre válvula nativa con curso agudo generalmente son estafilocócicas y las de curso subagudo estreptocócicas.
- Las endocarditis precoces sobre prótesis valvulares (menos de 12 meses tras la cirugía) normalmente las produce *S. epidermidis* y las tardías tienen un espectro similar a las originadas sobre válvula nativa.
- La endocarditis por microorganismos gram negativos del grupo HACEK se tratan con

ceftriaxona (100 mg/kg/día) durante 4 semanas.

Las recomendaciones de tratamiento propuestas por la Academia Americana de Pediatría son las siguientes:

- Endocarditis por *S. viridans*, *S. bovis* o *Enterococcus* sp:
 - Estreptococos sensibles a penicilina (CMI < 0,1 mcg/ml): 50.000 UI/kg/6 horas de penicilina G o 100 mg/kg/día de ceftriaxona durante 4 semanas.
 - Estreptococos relativamente resistentes a penicilina (CMI > 0,1-0,5 mcg/ml): 50.000 UI/kg/4 horas de penicilina G o 100 mg/kg/día de ceftriaxona durante 4 semanas añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina 2 semanas.
 - Estreptococos resistentes a penicilina (CMI > 0,5 mcg/ml), *S. viridans*, *Enterococcus* o *Abiotrophia* sp.: 50.000 UI/kg/4 horas de penicilina G añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina durante 4-6 semanas.

La alternativa en pacientes alérgicos a β -lactámicos es la vancomicina (40 mg/kg/día dividido en 2-3 dosis).

- Endocarditis causada por *Staphylococcus*:
 - Sin prótesis y gérmenes susceptibles a meticilina: se trata con 50 mg/kg/6 horas de nafcilina u oxacilina durante 6 semanas añadiendo 1 mg/kg/8 horas de gentamicina de 3 a 5 días. En pacientes alérgicos a β -lactámicos o microorganismos resistentes se emplea vancomicina.
 - Con prótesis y gérmenes sensibles a meticilina: 50 mg/kg/6 horas de nafcilina u oxacilina más 20 mg/kg/8 horas de rifampicina durante 6 semanas más

3 mg/kg/8 horas de gentamicina durante 2 semanas. En pacientes alérgicos a β -lactámicos o microorganismos resistentes se utiliza vancomicina (40 mg/kg/día c/6-8 horas) más rifampicina (20 mg/kg/día c/12 horas) más gentamicina (3 mg/kg/8 horas).

Una vez iniciado el tratamiento se debe vigilar diariamente la aparición de signos de IC, arritmias, bloqueos de la conducción o fenómenos embólicos.

Las endocarditis con cultivo negativo deben tratarse durante 4-6 semanas con vancomicina (40 mg/kg/día en 2-3 dosis) más gentamicina (3 mg/kg/día dividido en 3 dosis).

En el caso de gérmenes resistentes a vancomicina (*Staphylococcus* sp. o *Enterococcus* sp.) el linezolid (30 mg/kg/día en 3 dosis) es una buena alternativa.

Las endocarditis micóticas tienen mal pronóstico y la mayoría precisa tratamiento quirúrgico. El fármaco de primera elección es la anfotericina B (2,5-5 mg/kg 1 vez/día durante 6 semanas). Algunos autores recomiendan añadir 5-fluorocitosina (100 mg/kg/día en 4 dosis), que actúa sinérgicamente con la anfotericina y penetra mejor en las vegetaciones. El fluconazol (niños > 4 semanas: 6-12 mg/kg/día; niños de 2-4 semanas: 6-12 mg/kg/48 horas; niños < 2 semanas: 6-12 mg/kg/72 horas) puede ser útil en el caso de hongos susceptibles.

De especial importancia en niños con enfermedad cardíaca es la profilaxis antibiótica antes de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos que puedan inducir bacteriemias. El antibiótico de elección varía en función del procedimiento y del área afectada. Se recomienda administrar el fármaco 1 hora antes del procedimiento y no más de 6 horas después para lograr concentraciones terapéuticas del antibiótico antes de la bacteriemia y evitar así resistencias (13-15).

FIEBRE REUMÁTICA

Los objetivos del tratamiento son la eliminación del germen (con el uso de antibióticos) y controlar la inflamación para prevenir posibles secuelas (con fármacos antiinflamatorios).

El tratamiento antibiótico se lleva a cabo con penicilinas:

- Penicilina-benzatina: 600.000 UI i.m. para pacientes cuyo peso sea inferior a 30 kg o 1.200.000 UI si el peso es mayor de 30 kg.
- Penicilina V: 125 mg/12 horas v.o. durante 10 días en pacientes de menos de 30 kg o 250 mg/12 horas si pesa más de 30 kg.

La alternativa para pacientes alérgicos es la eritromicina (40 mg/kg/día v.o. durante 10 días).

De especial importancia es la profilaxis secundaria para la prevención de las recaídas tras un primer ataque de FR aguda. Los fármacos empleados son los mismos (1.200.000 UI i.m. de penicilina-benzatina durante 3 semanas, 250 mg/12 horas v.o. de penicilina V o 250 mg/12 horas v.o. de eritromicina en pacientes alérgicos). Otra opción consiste en 0,5 g/ 24 horas de sulfadiazina en pacientes de menos de 30 kg o 1 g/24 horas si pesan más de 30 kg.

La duración del tratamiento profiláctico debe ser de 5 años desde el último brote o hasta los 20 años. En pacientes con carditis es de por vida.

El tratamiento con antiinflamatorios varía en función de las manifestaciones del paciente:

- En casos de artritis moderada o grave y/o carditis leve sin acromegalia ni IC el tratamiento se lleva a cabo con salicilatos a 75-100 mg/kg/día divididos en cuatro tomas durante 2 semanas y posteriormente 60-70 mg/kg/día durante 4-6 semanas.
- Si el paciente presenta carditis moderada o grave con cardiomegalia, pericarditis o IC el

tratamiento de elección es la prednisona (1-2 mg/kg/día) durante 2 o 3 semanas y posteriormente 60-70 mg/kg/día de salicilatos durante 4-8 semanas.

Además del tratamiento farmacológico es necesario el reposo en cama, indispensable durante la fase aguda, especialmente si hay carditis (16, 17).

MIOCARDIOPATÍAS

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Para evitar que el paciente llegue a una situación de IC se utilizan fármacos como los β -bloqueantes y los antagonistas de los canales de calcio:

- Propranolol: inicialmente 0,01-0,1 mcg/kg i.v. y se pasa a 1-4 mg/kg/día v.o. divididos en 3-4 dosis.
- Atenolol: 0,1-0,3 mg/kg/día v.o. en 1-2 tomas.
- Verapamilo: su uso no está recomendado en neonatos. En niños mayores de 1 año hay que empezar con una dosis de 0,1-0,2 mg/kg i.v., que se puede repetir a los 30 minutos. Las dosis de mantenimiento por vía oral oscilan entre 3 y 8 mg/kg/día dividido en cuatro tomas.
- Amiodarona: se puede administrar en niños que presentan taquiarritmias (ver el apartado sobre las arritmias).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

El tratamiento está dirigido a controlar la IC subyacente y, por lo tanto, se trata con los mismos fármacos (ver el apartado sobre la insuficiencia cardíaca). Además, es muy importante realizar profilaxis antibiótica de endocarditis en pacientes que vayan a someterse a procedimientos con riesgo de causar bacteriemia.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

Su tratamiento es sintomático y no ha demostrado beneficios a largo plazo. Se utilizan diuréticos para disminuir la congestión venosa (deben emplearse con precaución ya que algu-

nos pacientes requieren altas presiones de llenado ventricular y su utilización puede empeorar su situación clínica) y anticoagulantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

Arritmias

TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR

Hay que valorar muy bien la relación beneficio/riesgo y tener en cuenta los efectos de cada fármaco antes de decidir el tratamiento para prevenir nuevas crisis.

En las taquicardias supraventriculares diagnosticadas en fetos y recién nacidos se utilizan digoxina, β -bloqueantes o ambos y se ha de mantener el tratamiento hasta 1 año de edad. En pacientes menores de 5 años se inicia profilaxis farmacológica tras el primer episodio con digoxina (salvo en el síndrome de Wolff-Parkinson-White por el peligro de provocar fibrilación ventricular) o β -bloqueantes:

- Digoxina: tiene el inconveniente de que tarda unos 30 minutos en iniciar su efecto. Es un glucósido digitálico inhibidor de la enzima Na-K-ATPasa, lo que produce un aumento de la entrada de calcio en las células. Esto se traduce en un incremento de la contractilidad del miocardio, una disminución de la velocidad de conducción y una inhibición del eje renina-angiotensina.

Las dosis de mantenimiento pueden verse en la tabla 1. Para niños menores de 10 años la dosis total debe dividirse y darse dos veces/día. Las

EDAD	DOSIS MANTENIMIENTO mcg/kg/DÍA	
	v.o.	i.v.
Prematuros	5	3-4
RN a término	8-10	6-8
< 2 años	10-12	7,5-9
2-10 años	8-10	6-8
> 10 años	0,125-0,5 (mg)	0,1-0,4 (mg)

Tabla 1. *Dosificación de la digoxina*

dosis de carga para digitalizar al paciente suelen ser de 3 a 4 veces más elevadas (18).

Es necesario ajustar la dosis en la insuficiencia renal y deben vigilarse las posibles interacciones. Además es conveniente vigilar los niveles séricos de digoxina periódicamente, ya que posee un estrecho margen terapéutico.

El rango terapéutico más utilizado es el de 0,8 a 2 ng/ml (19). Por encima de estos valores aparece toxicidad. Algunos autores trabajan con rangos un poco diferentes ($2,8 \pm 1,9$ ng/ml en lactantes y $1,3 \pm 0,4$ ng/ml en niños mayores) (20, 21).

- Sotalol: es un β -bloqueante con efecto antiarrítmico. Actúa prolongando el potencial de acción, lo que alarga el intervalo QT y reduce la conducción en el nodo auriculoventricular. Tiene efecto cronotrópico e inotrópico negativo. Se utiliza a dosis de 2-4 mg/kg/día dividido en dos tomas.
- Amiodarona: es la droga más potente pero su utilización es controvertida en pediatría dada la gran cantidad de efectos adversos no cardiológicos que produce. El tratamiento no debe mantenerse más de 6 meses y en caso de hacerlo hay que realizar determinaciones analíticas periódicas, sobre todo de las funciones hepática y tiroidea, así como exámenes oftalmológicos, y evitar la exposición al sol.

La dosis de carga es de 5 mg/kg en 20 minutos, seguido de 5-15 mg/kg/día en perfusión (22, 23).

- Propafenona: es un antiarrítmico que bloquea canales rápidos de sodio en el músculo cardíaco. La dosis de carga es de 0,3-2 mg/kg en 3-5 minutos seguido de una infusión continua de 4-7 mcg/kg/min.
- Flecainida: inhibe los canales rápidos de sodio prolongando el potencial de acción y ralentizando la repolarización. La dosis de carga por vía intravenosa es de 2 mg/kg en

20 minutos y la de mantenimiento de 0,1-0,25 mg/kg/hora. También puede utilizarse la vía oral: 2-8 mg/kg c/8 horas.

- Trifosfato de adenosina (ATP): actúa enlenteciendo la conducción a través del nodo auriculoventricular y puede interrumpir las vías accesorias de reentrada, incluidas las asociadas al síndrome Wolf-Parkinson-White. Se utiliza a dosis de 0,3-1 mg/kg.

TAQUICARDIA VENTRICULAR

El tratamiento de elección es la lidocaína en bolo (1 mg/kg) seguido de una perfusión continua de 20-50 mcg/kg/min.

En casos de taquicardia ventricular por intoxicación digitalica el tratamiento debe ser con fenitoína (2-4 mg/kg).

En cuanto a la prevención de las recurrencias, se realiza con β -bloqueantes (propranolol si la función ventricular es normal o sotalol 2-4 mg/kg/día v.o. dividido en 2 dosis), procainamida (3-6 mg/kg en 5 minutos seguido de una perfusión continua de 20-80 mcg/kg/min) o amiodarona (5 mg/kg i.v. durante 20-30 minutos seguido de 5-15 mcg/kg/min en infusión continua; 5 mg/kg v.o. 2-3 veces/día durante 5 días seguido de una única dosis de 5 mg/kg/día) (22).

FIBRILACIÓN VENTRICULAR

El tratamiento de elección es la cardioversión, pero si no es eficaz puede utilizarse lidocaína (1 mg/kg).

BLOQUEO AURICULOVENTRICULAR COMPLETO

El tratamiento debe hacerse con atropina (0,001 mg/kg) seguida de una infusión continua de isoproterenol de 0,05-0,5 mcg/kg/min. Si esto no es efectivo se recurre a la implantación de un marcapasos (18, 24, 25).

Insuficiencia cardíaca

Los tratamientos de la IC aplicados en pediatría se basan en estudios realizados en adultos

y tanto las causas de la IC como los mecanismos de adaptación del organismo son diferentes a las de aquéllos. Además, no hay conclusiones o resultados de "medicina basada en la evidencia" ya que no se han hecho estudios randomizados, doble-ciego, controlados por placebo (26).

El objetivo del tratamiento de la IC es mejorar la perfusión tisular, lo cual incluye reducir la precarga (diuréticos), aumentar la contractilidad (digoxina), disminuir la poscarga (IECA), mejorar el aporte de oxígeno (evitando la anemia) y mejorar la nutrición (dieta hipercalórica).

Además, los medicamentos como los IECA y los β -bloqueantes pueden evitar la progresión de la disfunción miocárdica e incluso mejorar la función cardíaca a largo plazo (27):

- Digoxina: está indicada en el fallo cardíaco asociado a función sistólica reducida. Sus propiedades y dosificación habitual ya se han discutido en el apartado anterior.
- Diuréticos: se utilizan para disminuir los efectos de la sobrecarga de fluido que se produce en la IC:
 - Diuréticos de asa: actúan en el asa ascendente de Henle y el túbulo renal distal aumentando la excreción de agua, potasio, sodio, cloro, magnesio y calcio. La furosemida es el más utilizado debido a su rapidez de acción. Dosis: 1-2 mg/kg v.o. c/ 12 horas hasta un máximo de 4 mg/kg/día; 1 mg/kg i.v. 3-4 veces/día; o en infusión continua de 1-4 mg/kg/día. Puede aumentar la toxicidad de la digoxina al producir hipopotasemia. Además, activa el eje renina-angiotensina-aldosterona provocando vasoconstricción, por lo que se recomienda asociarle un IECA.
 - Diuréticos tiazídicos: actúan en el túbulo contorneado distal incrementando la excreción de agua, sodio, potasio y cloro. Se usan junto con furosemida en casos graves de IC. La dosis habitual de hidroclorotiazida es de 2 mg/kg/día dividido en dos tomas.
- Antagonistas de la aldosterona: compiten con la aldosterona en los receptores del túbulo distal y aumentan la excreción de sodio y agua sin incrementar la de potasio. La espironolactona se utiliza a dosis de 1-3 mg/kg/día dividido en dos dosis para neonatos y de 1,5-3,5 mg/kg/día dividido en 1-4 dosis en niños mayores. El principal efecto secundario es la hiperpotasemia. La eplerenona produce menos efectos adversos. Puesto que son ahorradores de potasio, es importante evitar sus suplementos.
- IECA: al bloquear el eje renina-angiotensina producen una disminución de las resistencias vasculares sistémicas, lo que disminuye la poscarga, facilitando de esta manera la función cardíaca. Se consideran fármacos de primera línea siempre que la IC no se deba a una lesión obstructiva. Su utilización se basa en estudios observacionales. Los más usados son el enalapril (0,1-0,5 mg/kg 2 veces/día) y el captopril (se comienza con 0,1 mg/kg y se va aumentando hasta 0,5-1 mg/kg 3 veces/día). El lisinopril y el ramipril se han empleado en niños como antihipertensivos pero su dosificación en la IC aún no está bien definida. Hay que vigilar los niveles de potasio si se usan asociados a espironolactona y ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
- Hidralazina: es un vasodilatador periférico que produce la relajación del músculo liso vascular. No induce hiperpotasemia ni debe ajustarse en la insuficiencia renal. Dosis: 0,75-5 mg/kg/día dividido en cuatro dosis.
- β -bloqueantes: previenen de los efectos negativos resultantes de la activación crónica del sistema nervioso simpático que se produce en la IC. Son útiles en el tratamiento de IC refractaria al tratamiento con diuréticos, vasodilata-

dores y digoxina. El metoprolol se utiliza a dosis de 0,2-1 mg/kg/día dividido en dos tomas y el propranolol a 1-2 mg/kg/día dividido en tres tomas. El carvedilol (0,1-1 mg/kg/día) es un β -bloqueante no cardioselectivo que tiene, además, propiedades vasodilatadoras y antioxidantes adicionales (18, 28).

Hipertensión arterial

Antes de comenzar la terapia farmacológica deben probarse medidas no farmacológicas, como cambios en la dieta (disminuir la ingesta de sal), pérdida de peso y fomento del ejercicio físico. Estas medidas por sí solas pueden ser suficientes para disminuir las cifras de presión sanguínea. Si no lo son, han de mantenerse igualmente durante el tratamiento farmacológico.

El tratamiento con fármacos antihipertensivos debe iniciarse en pacientes con hipertensión sintomática, daño hipertensivo de órgano diana, hipertensión secundaria o diabéticos (tipos I o II) (29).

Actualmente existen pocos estudios de calidad sobre la seguridad y eficacia de los fármacos antihipertensivos en pediatría y mucho menos aún estudios comparativos entre ellos. Hasta que haya más datos disponibles y basándose en su experiencia de uso, parece razonable considerar agentes de primera línea los diuréticos, β -bloqueantes, IECA, antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) y bloqueantes de los canales del calcio.

El tratamiento debe iniciarse con un agente en monoterapia y a la menor dosis posible y se puede aumentar la dosis a las 4 u 8 semanas si es necesario. Como muchos de los niños que requieren un tratamiento antihipertensivo tienen algún grado de insuficiencia renal, los fármacos más utilizados suelen ser los que inhiben el eje renina-angiotensina, como los IECA o los ARA-II en caso de intolerancia a los anteriores. Los diuréticos de asa, como la furosemida, constituyen una opción interesante en niños con insuficiencia renal crónica avanzada o IC y sobrecarga de volumen.

FÁRMACO	DOSIS (mg/kg/DÍA)	FRECUENCIA
Diuréticos		
Amilorida	0,4-0,6	od
Clortalidona	0,3	od
Furosemida	0,5-2	od-bid
Hidroclorotiazida	0,5-1	od
Espironolactona	1	od-bid
β-bloqueantes		
Atenolol	0,5-1	od-bid
Metoprolol	0,5-2	od-bid
Labetalol	1-3	bid
Propranolol	1-2	bid-tid
Bloqueantes de los canales del calcio⁺⁺		
Amlodipino	0,06-0,3	od
Felodipino	2,5	od
Nifedipino	0,25-0,5	od-bid
IECA		
Captopril	0,3-0,5	bid-tid
Enalapril	0,08-0,6	od-bid
Fosinopril	0,1-0,6	od
Lisinopril	0,08-0,6	od
Ramipril	2,5-6	od
ARA-II		
Candesartán	0,16-0,5	od
Irbesartán	4-5	od
Losartán	0,7-1,4	od
Valsartán	2	od
Otros		
Clonidina	0,005-0,025	tid-qid
Prazosina	0,05-0,1	bid-tid
Hidralazina	0,75-1	qid
Minoxidil	0,1-1	od-bid

Tabla 2. Dosis de los fármacos utilizados como antihipertensivos (18, 29). Od = 1 vez/día; bid = 2 veces/día; tid = 3 veces/día; qid = 4 veces/día

Si no logra controlarse la tensión sanguínea con un solo agente se puede probar con la combinación de dos añadiendo otro con un mecanismo de acción complementario a la menor dosis posible.

En muchos casos será un diurético, ya que puede potenciar el efecto de los IECA y ARA-II, así como contrarrestar la sobrecarga de fluidos producida por los vasodilatadores (30).

Las dosis de los diferentes fármacos antihipertensivos pueden verse en la tabla 2.

- β -bloqueantes: este grupo fue de los primeros en incluirse en las recomendaciones para el tratamiento de pacientes hipertensos pediátricos. Aun así, los datos disponibles de su empleo en niños son limitados incluso para el propranolol, que ha demostrado ser efectivo y seguro en niños en el tratamiento de diferentes enfermedades cardíacas, si bien resulta difícil extrapolar estos resultados al tratamiento de la hipertensión. Lo mismo puede decirse para el metoprolol y el atenolol. Los datos sobre la utilización de bisoprolol, carvedilol o labetalol en niños son extremadamente escasos.
- Antagonistas de los canales del calcio: se han usado ampliamente para el tratamiento de la hipertensión tanto en adultos como en niños. Se han publicado revisiones detalladas de su uso como antihipertensivos en niños (31). Los menos estudiados en niños y los menos usados para tratar la hipertensión son el verapamilo y el diltiazem (calcioantagonistas no dihidropiridínicos).
 - De las dihidropiridinas la que cuenta con mayor experiencia de uso es el nifedipino de liberación inmediata para el tratamiento de la hipertensión grave aguda. Pero ya no se recomienda para esta aplicación debido a la facilidad con la que causa hipotensión. Las preparaciones de liberación sostenida de nifedipino (así como las de felodipino) parecen una alternativa, pero plantean problemas de dosificación en niños. También se ha probado el isradipino, que parece eficaz y bien tolerado, aunque se necesitan más estudios.
 - El amlodipino es el fármaco más prometededor de este grupo por su rápido comienzo de acción y larga duración. Ha demostrado ser un antihipertensivo efectivo que reduce tanto la presión sanguínea sistólica como la diastólica. La incidencia de edemas de los miembros inferiores parece ser inferior en niños que en adultos, aunque éstos necesitan dosis mayores (en mg/kg) para controlar las tensiones.
- IECA: el captopril es el fármaco de este grupo más estudiado en niños. Ha demostrado ser eficaz y seguro, pero por su corta duración de acción lo han desplazado otros fármacos del grupo. De los IECA de mayor duración de acción se han publicado resultados de eficacia para enalapril, lisinopril y fosinopril. Tanto enalapril como lisinopril demostraron reducir la presión sanguínea de manera dosis-dependiente formulados como suspensión extemporánea pero no el fosinopril, aunque es probable que sea por problemas de diseño de los estudios (dosis demasiado altas).
 - El ramiprilo se ha estudiado sobre todo en niños con insuficiencia renal crónica y ha demostrado reducir tanto la presión sanguínea como la proteinuria (32).
- ARA-II: el losartán es el más antiguo y el primero en ser estudiado en niños y adolescentes. Ha demostrado reducir significativamente y de manera dosis-dependiente la presión sanguínea diastólica a corto plazo en niños hipertensos.
 - También se han estudiado candesartán, irbesartán y valsartán. Hay que destacar que solamente candesartán y valsartán se estudiaron en niños menores de 6 años y valsartán, aunque redujo de manera significativa las cifras de presión sanguínea, no consiguió demostrar efecto dosis-dependiente en este grupo de pacientes.
 - Los estudios con irbesartán han arrojado resultados dispares en cuanto a su eficacia (32).
- Otros agentes antihipertensivos: aún no se han publicado estudios pediátricos sobre el manejo de la hipertensión con diuréticos (excepto un pequeño estudio con clortalidona),

vasodilatadores, α -bloqueantes o agonistas α -2 a nivel central (clonidina) a pesar de que existe una amplia experiencia de uso de todos estos agentes en niños.

- Los diuréticos se han empleado mucho para tratar los edemas en pacientes pediátricos pero existe poca evidencia de su eficacia como antihipertensivos. Se sabe, por ejemplo, que las tiazidas a dosis elevadas no afectan de manera importante a la presión sanguínea y la incidencia de efectos adversos se ve aumentada (32).

Hipertensión pulmonar

El objetivo de su tratamiento consiste en disminuir la presión arterial pulmonar y aumentar así el rendimiento cardíaco. Para evitar lesiones tromboticas vasculares es importante utilizar como medidas de apoyo anticoagulantes orales. Como última alternativa debe plantearse el trasplante de pulmón en pacientes que presentan una HTP intratable o en aquellos con lesiones anatómicas (27):

- Bosentán: es un antagonista competitivo de la endotelina. Actúa bloqueando sus receptores en endotelio y músculo liso vascular, lo que produce vasodilatación y una disminución de la resistencia vascular pulmonar. Hay que vigilar sus interacciones con inhibidores e inductores del citocromo P450, inhibidores del CYP3A4 y los sustratos del CYP2C8/9.
 - Se administra por vía oral y la dosis debe ajustarse para la edad y el peso, como se indica en la tabla 3.

PESO	DOSIS
< 10 kg	15,7 mg/12 horas
10-20 kg	31,5 mg/12 horas
20-40 kg	62,5 mg/12 horas
> 40 kg	125 mg/12 horas

Tabla 3. *Dosificación del bosentán en niños (33, 34)*

- Antagonistas de los canales de calcio: han demostrado mejorar la supervivencia en pacientes pediátricos con test vasodilatador positivo. Se suelen utilizar por vía oral el nifedipino (30-240 mg/día) y el diltiazem (190-900 mg/día). Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse 1 o 2 veces/día (35, 36).
- Prostanoides: el epoprostenol es un metabolito del ácido araquidónico y una prostaglandina natural (PGI₂). Se comporta como un potente vasodilatador del lecho arterial pulmonar y sistémico de acción directa. Además, inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación del músculo liso vascular. El epoprostenol se reserva para los pacientes más graves debido a que debe administrarse en perfusión continua por vía central por su corta vida media. La dosis óptima en niños no está bien definida. Se empieza con una dosis de 2-10 ng/kg/min y se va incrementando hasta que sea efectiva o aparezcan efectos adversos. Produce tolerancia, por lo que los incrementos de dosis son frecuentes (37). Como efecto adverso cabe destacar el dolor mandibular.
 - El iloprost es un análogo de la prostaciclina utilizado por vía inhalatoria que ha demostrado su eficacia en adultos y niños con HTP asociada a CC y en neonatos con HTP persistente. Actualmente no está aprobado su uso en pediatría pero se administra como medicación compasiva en pacientes con test vasodilatador negativo. Su administración conjunta con sildenafil potencia los efectos de ambos fármacos (38).

- Inhibidores de la fosfodiesterasa: el sildenafil actúa incrementando las concentraciones de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) al inhibir la fosfodiesterasa tipo 5, ocasionando relajación de la musculatura lisa de las arterias de territorios vasculares donde abunda esta enzima (cuerpos cavernosos y pulmón). Su biodisponibilidad oral lo

convierte en una nueva alternativa terapéutica muy atractiva, además de que posee un perfil de efectos adversos muy favorable. Está contraindicado cuando se administra concomitantemente con dadores de óxido nítrico o nitratos en cualquier forma debido a que potencia sus efectos hipotensores. En el ámbito pediátrico sigue siendo de uso pasivo. Se ha propuesto una dosis de 0,5-2 mg/kg 4 veces/día (39).

- Óxido nítrico: se utiliza por vía inhalatoria debido a su potente efecto vasodilatador, en la HTP del neonato y en el postoperatorio de cardiopatías que cursan con HTP. Su papel en el tratamiento a largo plazo de la HTP no está claro (40).

Síncope

En el neurocardiogénico generalmente es suficiente con explicar bien al paciente y a los padres cómo se produce y su benignidad y no se precisa ningún tipo de medicación (41).

Es importante aconsejar un buen grado de hidratación, así como evitar las dietas hiposódicas. Se recomienda realizar ejercicio, pero no de forma extenuante (42).

Únicamente en el caso de recurrencia frecuente se estudiará la conveniencia de tratamiento farmacológico para tratar la etiología del síncope:

- Mineralcorticoides: actúan provocando expansión del volumen sanguíneo. Se utiliza la fludrocortisona (inicio con 0,05-0,1 mg/día hasta un máximo de 1 mg/día).
- β -bloqueantes: bloquean la hiperactividad simpática en el síncope vasovagal. Por su cardioselectividad y facilidad de uso el más utilizado es el atenolol (1-2 mg/kg/día) (43).

Hipercolesterolemia

El objetivo inicial de su tratamiento es la reducción de los valores de lípidos plasmáticos por debajo de las cifras de partida. Para pacientes con LDL límite (de 110 a 129 mg/dl) lo

ideal es alcanzar valores inferiores a 110 mg/dl. En los pacientes con cifras de LDL iguales o superiores a 130 mg/dl el objetivo mínimo es la reducción a valores inferiores a 130 mg/dl, aunque lo ideal es lograr una disminución por debajo de 110 mg/dl.

El abordaje no farmacológico incluye tratamiento dietético, actividad física adecuada y estilos de vida saludables. El tratamiento farmacológico está indicado para los niños de edad igual o superior a 10 años que, tras haber seguido el tratamiento dietético de forma estricta durante un período de 6 a 12 meses, se encuentren en alguna de las siguientes situaciones:

- Valores de LDL iguales o superiores a 190 mg/dl.
- Valores de LDL iguales o superiores a 160 mg/dl asociados a una historia familiar positiva de enfermedad cardiovascular precoz o a dos o más factores de riesgo cardiovascular, a pesar de haber intentado controlarlos de forma enérgica. Estos factores pueden ser el tabaquismo, la HTA, valores de HDL inferiores a 35 mg/dl, la obesidad y el sedentarismo.
- Valores de LDL iguales o superiores a 130 mg/dl asociados a diabetes mellitus.

En caso de valores de LDL extremadamente elevados (> 450 mg/dl) debe considerarse adelantar el inicio del tratamiento farmacológico a los 8 años (44, 45):

- Resinas de intercambio iónico: hasta el momento han sido los fármacos de elección. Son dos, la colestiramina y el colestipol. Actúan en el intestino interrumpiendo el ciclo enterohepático e impidiendo la reabsorción de colesterol y ácidos biliares. La dosis de inicio es de 4 a 5 g/día y puede aumentarse hasta 20 g/día. Debido tanto a su mal sabor como a sus efectos secundarios (estreñimiento, meteorismo y dolor cólico) han mostrado un cumplimiento pobre, por lo que

ahora se prefieren las estatinas. También pueden elevar las concentraciones de triglicéridos e interferir en la absorción de vitaminas liposolubles. Otra desventaja es la discreta reducción de las concentraciones de LDL que producen (15-20%) incluso con un buen cumplimiento del tratamiento.

- Estatinas: en los últimos años se han publicado más estudios en niños y adolescentes que documentan la excelente seguridad y efectividad a corto plazo de estos fármacos que los que nunca se hayan realizado con las resinas. A pesar de todo, su incorporación al arsenal terapéutico en pediatría se ha retrasado debido a las dudas sobre sus posibles efectos a largo plazo en niños, dado el papel del colesterol como precursor esteroideo, componente de membranas celulares, de los metabolitos de la vitamina D y de los ácidos biliares, además de como factor primordial en la mielinización y crecimiento cerebral.
 - Se han obtenido resultados alentadores en los ensayos clínicos con estatinas en niños y adolescentes con historia familiar de hipercolesterolemia grave. Hasta el momento se han empleado seis estatinas en la población infantil (lovastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina), aunque la FDA sólo ha aceptado cuatro (lovastatina, simvastatina, pravastatina y atorvastatina) para uso pediátrico. Según los estudios son muy eficaces para reducir las concentraciones tanto del colesterol como del LDL. Las más importantes se han observado con el uso de la atorvastatina (10-40 mg/día). Uno de los interrogantes cuando se utilizan estatinas en niños es saber cuál es la dosis adecuada. Habitualmente suele comenzarse con la más baja utilizada en adultos, elevándola progresivamente hasta alcanzar las concentraciones de LDL deseadas.
 - En cuanto a los efectos adversos, no se han publicado casos de miositis, miopa-

tías o rabdomiólisis. Se han encontrado algunos casos de elevaciones asintomáticas de la creatinfosfocinasa y de las enzimas hepáticas, que han revertido con un descenso de las dosis de la medicación sin necesidad de suspender el tratamiento. Tampoco se han encontrado trastornos del crecimiento, del desarrollo puberal ni del metabolismo de las vitaminas (44, 46).

- Ezetimiba: recientemente se ha visto que la asociación de este inhibidor de la absorción intestinal de colesterol con estatinas permite reducir la dosis de éstas. Esta práctica ha demostrado una disminución adicional del 20% en las concentraciones de LDL.
- Otros: el ácido nicotínico o niacina se ha utilizado en niños pero con pobres resultados y una alta incidencia de efectos adversos.
 - Los fibratos tampoco están autorizados en la población pediátrica. Se reservan para pacientes con hipertrigliceridemia grave que presentan riesgo de pancreatitis.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

La atención farmacéutica en el paciente pediátrico, al igual que en el adulto, debe encaminarse a proporcionar la mejor opción terapéutica teniendo en cuenta las características de cada paciente. En pediatría hay que considerar siempre las diferencias de esta población con los adultos (características fisiológicas diferenciales para cada etapa de crecimiento, farmacocinética y farmacodinamia específicas, etc.).

Además, la tasa de posibles episodios de reacciones adversas es tres veces superior en niños que en adultos, lo que hace de la atención farmacéutica una herramienta fundamental en la atención integral de esta población.

Los principales puntos que hay que tener en cuenta en la validación individualizada del tratamiento de un paciente pediátrico son:

- Indicación de los medicamentos para la edad del paciente: la gran mayoría de los medicamentos comentados en este capítulo no tiene autorización para su uso en pediatría. Según el Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, esto implica que se consideran "medicamentos en situaciones especiales" y su utilización será siempre responsabilidad del médico, aunque se permite a los hospitales regular esta práctica mediante la aprobación de protocolos farmacoterapéuticos que deben seguir las recomendaciones de uso que dicte la Agencia Española del Medicamento. El farmacéutico ha de velar para que los medicamentos se utilicen siempre dentro de este marco legal, promoviendo y asesorando en la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos que regulen el empleo de los fármacos en pediatría.
- Adecuación de la dosis, pauta y duración del tratamiento en función de peso, superficie corporal, edad y situación clínica: los pacientes pediátricos están sometidos al cambio constante fruto del crecimiento, así como de la maduración de diversos procesos fisiológicos (metabolismo hepático y excreción renal), lo que hace necesario ajustar periódicamente las dosis de los fármacos empleados teniendo en cuenta éstos y otros aspectos. De especial importancia es la monitorización periódica de fármacos con estrecho margen terapéutico, como la digoxina. El rango terapéutico más utilizado es el de 0,8 a 2 ng/ml (19). Por encima de estos valores aparece toxicidad.
- Adecuación de la especialidad farmacéutica: dado que la mayoría de los fármacos descritos en este capítulo aún no dispone de autorización para su uso en pediatría, lo más habitual es que las preparaciones de adultos se presenten a concentraciones y/o dosis fijas demasiado altas para su administración a niños. Además, el crecimiento es

un proceso gradual, lo que implica que la dosis que necesite el paciente se incrementará de la misma manera, haciendo necesaria una forma de dosificación adaptable a sus necesidades. Por todo ello, la formulación magistral se revela como una actividad indispensable en la terapéutica pediátrica al permitir la elaboración de jarabes (fácilmente dosificables) y formas sólidas orales de dosis adecuadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Park M.** *Pediatric cardiology for practitioners*. 5.^ª ed. Mosby Elsevier: Filadelfia; 2008.
2. **Nichols DG.** *Critical hearts diseases in infants and children*. 2.^ª ed. Mosby Elsevier; 2006.
3. **López-Herce Cid J, Calvo Rey C, Baltodano Agüero A, Rey Galán C, Núñez Rodríguez A, Lorente Acosta MJ.** *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. 3.^ª ed. Publi-med; 2009.
4. **Allen H, Driscoll D.** *Moss and adams' heart disease in infants, children and adolescent*. 7.^ª ed. Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia; 2008.
5. **Gruoso J.** *Protocolos de la AEP. Cardiología: 32. Manejo de las prostaglandinas en el recién nacido con cardiopatía*. 2005. [Accedido el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/32_prostaglandinas.pdf.
6. **Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, et al.** *First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns*. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69: 454-81.
7. **Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macian I, Gutiérrez Laso A.** *Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis*. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 309-18.
8. **Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** *Pediatric dosage handbook*. 14.^ª ed. Lexi Comp: Ohio; 2008.
9. **Cuenca V.** *Protocolos de la AEP. Cardiología: 23. Enfermedad de Kawasaki*. 2005. [Accedido el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/23_kawasaki.pdf.
10. **Durani Y, Giordano K, Goudie BW.** *Myocarditis and pericarditis in children*. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 1281-303.

11. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 278-83.
12. Sagrista Sauleda J, Almenar Bonet L, Angel Ferrer J, Bardaji Ruiz A, Bosch Genover X, Guindo Soldevila J, et al. [The clinical practice guidelines of the Sociedad Española de Cardiología on pericardial pathology]. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 394-412.
13. Berhman RE, Kliegman RM, Johnson HB. Nelson. *Tratado de pediatría. Endocarditis infecciosa*. 16.ª ed. McGraw-Hill-Interamericana: Madrid; 2001.
14. Hoyer A, Silberbach M. Infective endocarditis. *Pediatr Rev*. 2005; 26: 394-400.
15. Valles F, Anguita M, Escribano MP, Pérez Casar F, Pousibet H, Tornos P, et al. Practice guidelines of the Spanish Society of Cardiology on endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2000; 53: 1384-96.
16. Carceller-Blanchard A. Acute rheumatic fever. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 67: 1-4.
17. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. *JAMA*. 1992; 21: 268: 2069-73.
18. Working Group on Management of Congenital Heart Diseases in India; Saxena A, Juneja R, Ramakrishnan S. Drug therapy of cardiac diseases in children. *Indian Pediatr*. 2009; 46: 310-38.
19. Jain S, Vaidyanathan B. Digoxin in management of heart failure in children: should it be continued or relegated to the history books? *Ann Pediatr Cardiol*. 2009; 2: 149-52.
20. Hougén TJ. Digitalis use in children: an uncertain future. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; 12: 37-43.
21. Galdeano JM, Romero C, Artaza O. *Protocolos de la AEP. Cardiología: 34. Insuficiencia cardíaca en pediatría. Plan de actuación en atención primaria*. 2005. [Accedido el 20 de marzo de 2011]. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/34_insuficiencia_cardiaca.pdf.
22. Bink-Boelkens MT. Pharmacologic management of arrhythmias. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21: 508-15.
23. Paul T, Guccione P. New antiarrhythmic drugs in pediatric use: amiodarone. *Pediatr Cardiol*. 1994; 15: 132-8.
24. Coca A, Álvarez E. *Protocolos de la SECIP. Arritmias en UCIP*. 2010. [Accedido el 25 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://secip.eu/protocolos/21ARRITMIAS12010.doc>.
25. Park MK. *Cardiología pediátrica. Arritmias y trastornos de la conducción auriculoventricular*. 3.ª ed. Elsevier España: Madrid; 2003.
26. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 1313-33.
27. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. *Current diagnosis & treatment: pediatrics*. 19.ª ed. The McGraw-Hill Companies: Estados Unidos de América; 2009.
28. Auslender M, Artman M. Overview of the management of pediatric heart failure. *Prog Pediatr Cardiol*. 2000; 11: 231-41.
29. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2009; 27: 1719-42.
30. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-76.
31. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2000; 15: 302-16.
32. Flynn JT. Management of hypertension in the young: role of antihypertensive medications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58: 111-20.
33. Gilbert N, Luther YC, Miera O, Nagdyman N, Ewert P, Berger F, et al. Initial experience with bosentan (Tracleer) as treatment for pulmonary arterial hypertension (PAH) due to congenital heart disease in infants and young children. *Z Kardiol*. 2005; 94: 570-4.
34. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. [Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 523-66.
35. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99: 1197-208.
36. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001; 86 Suppl 1: 11-3.

37. Hawkins A, Tulloh R. Treatment of pediatric pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5: 509-24.
38. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
39. Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical therapy for pediatric pulmonary arterial hypertension. *J Pediatr.* 2010; 157: 528-32.
40. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M, Jaeggi E, Kalangos A, Friedli B, et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease: vasodilator capacity and cellular mechanisms. *Circulation.* 2001; 103: 544-8.
41. Fernández Sanmartín M, Rodríguez Núñez A, Martinon-Torres F, Eiris Punal J, Martinon Sánchez JM. Convulsive syncope: characteristics and reproducibility using the tilt test. *An Pediatr (Barc).* 2003; 59: 441-7.
42. Tanel RE, Walsh EP. Syncope in the pediatric patient. *Cardiol Clin.* 1997; 15: 277-94.
43. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope-update 2004. *Europace.* 2004; 6: 467-537.
44. Morais López A, Lama More RA, Dalmau Serra J; Comité de Nutrición de la AEP. Hypercholesterolemia: a therapeutic approach. *An Pediatr (Barc).* 2009; 70: 488-96.
45. McNeal CJ, Dajani T, Wilson D, Cassidy-Bushrow AE, Dickerson JB, Ory M. Hypercholesterolemia in youth: opportunities and obstacles to prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2010; 12: 20-8.
46. Tapia Ceballos L, Picazo Angelin B, Ruiz García C. Use of statins in children. *An Pediatr (Barc).* 2008; 68: 385-92.