



# Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es



## CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

### Estenosis traqueal y aplasia pulmonar unilateral

#### *Tracheal stenosis and unilateral pulmonary aplasia*

Gerardo Blanco Rodríguez<sup>a</sup>, Ana Gabriel Hernández<sup>b</sup>, Iván Rivas Rivera<sup>c</sup>  
y María de Lourdes Cabrera Muñoz<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup>Subdirección de Asistencia Quirúrgica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

<sup>b</sup>Departamento de Imagenología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía de Tórax y Endoscopia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

<sup>d</sup>Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Recibido el 18 de febrero de 2014; aceptado el 25 de febrero de 2014

#### 1. Resumen de la historia clínica (A-12-09)

Paciente masculino de 12 semanas de vida al momento de su último ingreso al servicio de urgencias.

##### 1.1. Antecedentes heredofamiliares

Madre sana de 20 años con escolaridad preparatoria. Padre de 21 años, albañil, consumidor de tabaco, alcohol y marihuana.

##### 1.2. Antecedentes personales no patológicos

Familia originaria de Huixquilucan, Estado de México, de medio socioeconómico bajo. Alimentado con lactancia materna exclusiva; desarrollo psicomotor, normal; vacunas al corriente para la edad (BCG, Hepatitis B, pentavalente, rotavirus, neumococo).

##### 1.3. Antecedentes perinatales y patológicos

Durante la gestación, la madre cursó con amenaza de aborto asociado con cérvico-vaginitis. Recibió tratamiento. Producto con peso al nacer de 2,650 g, talla de 47 cm, Apgar 8/9.

A los ocho días de vida cursó con sepsis neonatal con foco neumónico (se desconoce el manejo). Se diagnosticó agenesia pulmonar izquierda, por lo se refirió al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

A las 7 semanas de vida se le realizó laringoscopia directa y se encontró estenosis traqueal del 50% del calibre. El bronquio derecho era de calibre normal y el izquierdo terminaba en saco ciego. Al día siguiente acudió a urgencias por fiebre, palidez, tos. Presentaba datos de dificultad respiratoria e hipoperfusión sistémica. Se inició ventilación mecánica por cánula endotraqueal, infusión de cristaloides e inotrópicos. Se sospechó mediastinitis por el antecedente de la endoscopia y se inició cobertura antibiótica con clindamicina, cefepime y amikacina. En el ecocardiograma no se identificaron malformaciones cardíacas, pero se registró una presión pulmonar de 48 mmHg, por lo que se inició sildenafil a dosis de 1.5 mg/kg/día, que continuó de forma ambulatoria al egresar una semana después.

A las 12 semanas de vida acudió a urgencias por padecimiento de 24 horas de evolución caracterizado por dificultad respiratoria, palidez e hiporexia progresivas asociadas con irritabilidad. A su ingreso se encontró inconsciente, flácido, sin esfuerzo respiratorio y sin latido cardíaco, con tem-

\*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: cabreramalu@aol.com (M.L. Cabrera Muñoz).

peratura de 32°C y peso de 3,100 g. Se dieron maniobras de reanimación avanzada: 10 ciclos de compresiones torácicas externas, seis dosis de adrenalina y dos de bicarbonato de sodio, una carga de cristaloides e infusión de adrenalina. Después de seis minutos de reanimación recuperó el ritmo cardíaco y se agregaron infusiones de dobutamina y milrinona.

Ingresó a terapia intensiva de urgencia donde se documentó hemoglobina de 7.6 g/dl, 30,400 leucocitos/mm<sup>3</sup>, 652,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, tiempos de coagulación por arriba del máximo, elevación de enzimas hepáticas y acidosis metabólica de 6.77 con lactato de 9.6. Se manejó con ventilación mecánica, cefotaxima, oseltamivir, transfusiones de paquetes eritrocitarios y plasma, infusión de inotrópicos e hipotermia permisiva. En el ultrasonido transfontanelar se observó aumento de la ecogenicidad periventricular posterior, probablemente secundaria a encefalopatía hipóxico-isquémica. En el ecocardiograma se encontró fracción de eyección de 48%. Permaneció con puntuación de la escala de coma de Glasgow de 4/15, con pupilas midriáticas, arrefléxicas, reflejo vestibulo-coclear y corneal ausentes. El electroencefalograma mostró actividad delta de bajo voltaje, sin reactividad, con disfunción severa. Falleció tres días después de su ingreso.

## 2. Presentación del caso (Dr. Iván Rivas Rivera)

Se discute el caso de un paciente de sexo masculino de 2 meses de edad, referido de un hospital de segundo nivel, que a los 8 días de vida presentó un cuadro de sepsis neonatal con foco neumónico, donde se apreció la falta del pulmón izquierdo. La falta del pulmón izquierdo puede ser diagnosticada como agenesia pulmonar, cuando hay ausencia de tejido pulmonar y de estructuras bronquiales, arteria y vena, o aplasia pulmonar, donde existe un brote bronquial rudimentario de pocos centímetros de diámetro, sin tejido pulmonar, debido a una alteración en el desarrollo durante la cuarta a quinta semanas de gestación. Ambas malformaciones se presentan con mayor frecuencia del lado izquierdo.

Las anomalías congénitas de la vía aérea son patologías raras. La estenosis traqueal tiene una incidencia aproximada de 1 en 60,000 nacidos vivos, que representa del 0.3 al 1% de todas las estenosis laringotraqueales. Los síntomas incluyen estridor bifásico, tos, insuficiencia respiratoria, cianosis e infecciones respiratorias recurrentes, lo que depende de la longitud, localización y severidad de la estenosis. La gran mayoría de estos síntomas se presentaron en nuestro paciente en algún momento de su vida.

Como parte del abordaje de este paciente se descartaron alteraciones cardíacas estructurales, que con frecuencia acompañan a las malformaciones congénitas de la vía aérea.

Cuatro días antes de su último ingreso el paciente acudió por presentar abundantes secreciones, palidez y cianosis. Si bien, en el resumen no se especificó la exploración física en ese momento, ante los antecedentes y los eventos suscitados posteriormente es posible que entonces presentara un nuevo cuadro de infección a nivel pulmonar ya que, como se mencionó previamente, las alteraciones anatómicas de la vía aérea predisponen la aparición de cuadros infecciosos.

En su último ingreso el paciente se encontraba sin signos vitales por lo que requirió de maniobras avanzadas de reanimación. A diferencia de la población adulta, la principal

causa de paro cardiorrespiratorio en pediatría es la insuficiencia respiratoria. Solo el 3.5% de los pacientes pediátricos que ingresan a un servicio de urgencias en paro sobreviven para ser egresados. El pronóstico neurológico es muy pobre, ya que aproximadamente el 70% sufre muerte cerebral<sup>1</sup>.

Durante el periodo posterior a la reanimación se describió un paciente con datos de respuesta inflamatoria sistémica, basados en la presencia de leucocitosis de 30,400 con neutrofilia, hipotermia de 32 °C con un probable foco pulmonar, así como datos de compromiso renal al encontrarse valores séricos de creatinina en 0.8 mg/dl y potasio en 6.6 mEq/l.

Se inició manejo empírico con cefotaxima y oseltamivir, de acuerdo con las guías de manejo de pacientes pediátricos con neumonía adquirida en la comunidad publicadas en 2011 por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). Estas recomiendan que el tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes graves sea una cefalosporina de tercera generación más oseltamivir en caso de existir alta incidencia de infección por virus influenza.

Se iniciaron medidas de neuroprotección, incluyendo hipotermia permisiva. Desde el 2006, los lineamientos de reanimación pediátrica incluyen la hipotermia de entre 32°C y 34°C por 12 a 24 horas para los pacientes que persistan en estado de coma después de la reanimación avanzada<sup>2</sup>. Aún existe incertidumbre sobre cómo, cuándo y por cuánto tiempo se debe aplicar hipotermia permisiva en pacientes pediátricos para lograr el mejor pronóstico neurológico posible. Por ello, desde el 2009 en diversos centros hospitalarios de Estados Unidos y Canadá, se conduce un estudio aleatorizado titulado "Hipotermia terapéutica para mejorar la sobrevida posterior a paro cardiorrespiratorio en pacientes pediátricos", cuyos resultados se conocerán en el 2015.

Después de 20 horas de su ingreso, el paciente presentó datos de muerte cerebral, caracterizados por pupilas midriáticas arreflécticas, reflejos vestibulo-cocleares y corneales negativos, así como un EEG sin actividad. Posteriormente desarrolló disautonomías, datos de disfunción orgánica múltiple, bradicardia, desaturación, ausencia de pulsos y, finalmente, se declaró su muerte 48 horas posteriores a su ingreso.

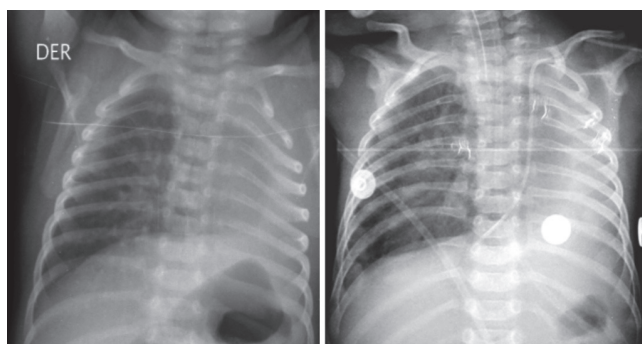
En resumen, se tiene el caso de un lactante menor, desnutrido, en el que se diagnosticaron dos malformaciones mayores de la vía aérea, que presentó tres cuadros de infección de vías respiratorias bajas, el último de los cuales lo llevó al paro cardiorrespiratorio.

Los diagnósticos finales son los siguientes:

- Lactante menor con desnutrición grave
- Aplasia pulmonar izquierda
- Estenosis congénita de tráquea
- Neumonía adquirida en la comunidad
- Choque séptico secundario a foco neumónico
- Falla orgánica múltiple
- Muerte cerebral secundaria a hipoxia

### 2.1. Hallazgos de Imagenología (Dra. Ana Gabriel Hernández)

Se muestran las placas simples toracoabdominales donde se aprecia radiopacidad en el hemitórax izquierdo y sobre-distensión del pulmón derecho con herniación hacia el lado izquierdo. Con infiltrado reticular parahiliar derecho y que



**Figura 1** Placas simples toracoabdominales donde se aprecia radiopacidad en el hemitórax izquierdo y sobredistensión del pulmón derecho con herniación hacia el lado izquierdo.

evoluciona a retículo-nodular. Se aprecia una disminución de los espacios intercostales y elevación del diafragma en la zona de opacidad (fig. 1).

## 2.2. Hallazgos de broncoscopia (Dr. Gustavo Teyssier Morales)

Se encontró una disminución del calibre de la tráquea dos anillos por abajo de la región subglótica hasta poco antes de la carina, que solo permitió el paso de una fibra óptica de 2.9 mm. Los anillos traqueales estaban completos y el bronquio izquierdo terminaba en un fondo de saco ciego, con lo que se realiza el diagnóstico de estenosis traqueal congénita y aplasia pulmonar.

## 2.3. Hallazgos anatomopatológicos (Dra. María de Lourdes Cabrera Muñoz)

La aplasia pulmonar es una malformación congénita rara y puede estar asociada con malformaciones de las vías aéreas y de otros órganos, entre las se encuentran las malformaciones traqueales y renales.

La autopsia mostró un paciente de edad aparente igual a la cronológica, con criptorquidia derecha y sin malformaciones externas. A la apertura del tórax con ausencia del pulmón izquierdo, pulmón derecho aumentado de tamaño

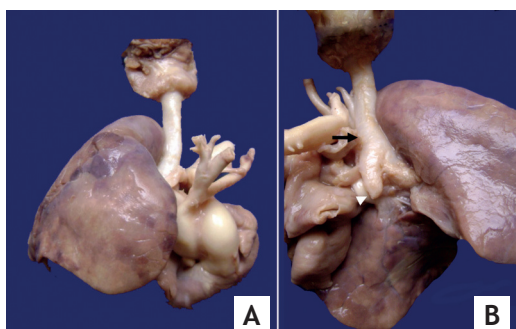
que rechaza el corazón hacia la izquierda y una cavidad pleural izquierda pequeña. La tráquea, con luz permeable y reducción del diámetro de la luz por debajo de la glotis. De la carina se originaban dos bronquios principales: el de lado izquierdo, que terminaba en fondo de saco, y el del lado derecho, alargado y de morfología derecha. El pulmón derecho mostraba dos lóbulos (fig. 2).

Los términos aplasia, agenesia y displasia pulmonar son confusos, y han sido empleados en la literatura médica en forma inconstante e intercambiable. Sin embargo, se prefiere utilizar el término aplasia cuando hay ausencia de tejido pulmonar y existe un bronquio principal rudimentario y el de agenesia cuando existe ausencia de tejido pulmonar y del bronquio principal<sup>3</sup>. En este caso, los hallazgos corresponden a una aplasia pulmonar izquierda con pseudoisomerismo pulmonar izquierdo. Se ha informado que el 70% de las aplasias pulmonares son izquierdas, con predominio en el sexo masculino y, en hasta el 50% de los casos, presentan otras malformaciones asociadas entre las que se encuentran fístulas traqueoesofágicas, atresia de esófago, malformaciones cardíacas, riñón en herradura y atresia anal entre otras<sup>4</sup>.

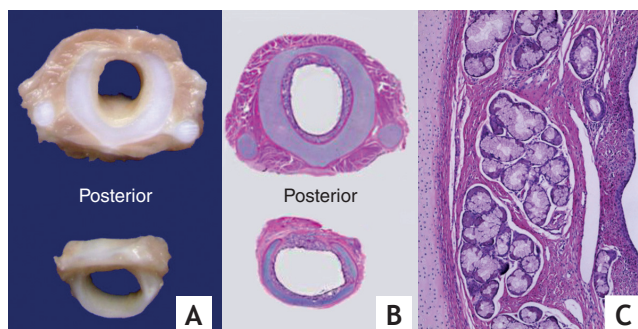
Los cortes transversales seriados de la laringe, tráquea y bronquios principales mostraban laringe con mucosa edematosa y sin otras alteraciones. Se confirmó la reducción del 50% de la luz en la tráquea en un segmento largo, desde la región infraglotica a la carina, por la presencia de anillos traqueales completos secundarios a la fusión posterior de los mismos en “anillo de servilleta”, en vez de los anillos normales que presentan en la cara posterior la parte membranosa (fig. 3). En el estudio microscópico de los anillos, se observó cartilago hialino con histología normal, lo que confirma el diagnóstico de estenosis traqueal congénita difusa posterior, de acuerdo con la clasificación propuesta por Landing y Wells<sup>5</sup> (tabla 1).

La combinación rara de estenosis traqueal y aplasia pulmonar unilateral se ha reconocido como letal y la sobrevida de los pacientes está relacionada con la extensión de la estenosis y la posibilidad de realizar una cirugía correctiva<sup>6</sup>.

El corazón presentaba dilatación de cavidades derechas; el tronco de la arteria pulmonar estaba dilatado y daba origen a la arteria pulmonar derecha; no se identificó la arteria pulmonar izquierda y se observó la vena cava superior izquierda persistente. Al corte, con concordancia atrioventricular y ventrículo arterial, sin otras alteraciones.



**Figura 2** A) Macrofotografía que muestra pulmón derecho bilobulado y tráquea disminuida de calibre. B) La tráquea con ausencia de la parte membranosa en su cara posterior (flecha). Nótese la ausencia de tejido pulmonar y el bronquio izquierdo en fondo de saco (cabeza de flecha).



**Figura 3** A) Cortes transversales de la tráquea a nivel de la estenosis que muestran cartílagos completos. B) Histológicamente se comprueba la fusión posterior “anillo de servilleta”. C) El cartilago hialino es normal y en la mucosa se observa infiltrado linfocitario.



Tabla 1	Clasificación de la estenosis traqueal congénita
Intrínseca	
Generalizada o difusa (30%)	
Difusa posterior en “anillo de servilleta”	
Estenosis en “embudo” (20%)	
Estenosis segmentaria (50%)	
Manga cartilaginosa sólida (rara)	
Extrínseca	
Malformaciones arteriales y aórticas	
Modificado de referencia 5.	

Se encontraron también las siguientes malformaciones congénitas en este paciente: fusión renal con uréter único y origen anómalo de las arterias renales de la porción terminal de la aorta (fig. 4).

En el estudio histopatológico del pulmón derecho se observó el parénquima bien desarrollado, con áreas de infiltrado intraalveolar multifocal por neutrófilos y hemorragia reciente. Las arterias de mediano calibre y arteriolas, con datos de enfermedad vascular pulmonar caracterizados por aumento del tejido conectivo de la adventicia, hiperplasia e hipertrofia de la capa muscular, con reducción de la luz<sup>7</sup> (fig. 5).

Secundario al evento extrahospitalario de paro prolongado, el paciente desarrolló encefalopatía hipóxico-isquémica grave con edema cerebral y encefalomalacia (fig. 6), datos morfológicos de choque en hígado, miocardio, intestinos y necrosis tubular aguda. Se realizó el diagnóstico de sepsis por la presencia de neumonía aguda, laringotraqueitis aguda y cultivos post mórtem positivos en sangre e intestinos para *Klebsiella pneumoniae*.

3. Diagnósticos finales

Aplasia pulmonar izquierda con agenesia ipsilateral de arteria pulmonar asociada con estenosis traqueal intrínseca posterior difusa (en “anillo de servilleta”).

Malformaciones asociadas:

- Bronquio izquierdo en saco ciego
- Pseudoisomerismo pulmonar izquierdo
- Bronquio principal derecho largo
- Pulmón derecho con dos lóbulos
- Vena cava superior izquierda persistente
- Origen anómalo de arterias renales de aorta terminal
- Fusión renal con uréter único

Alteraciones concomitantes:

- Enfermedad vascular pulmonar grado B
- Dilatación del tronco de la arteria pulmonar y cavidades derechas
- Neumonía aguda de adquisición en la comunidad
- Sepsis por *Klebsiella pneumoniae*
- Status post paro no presenciado
- Encefalopatía hipóxico-isquémica con edema cerebral grave (600 g vs 489 g)
- Encefalomalacia
- Datos morfológicos de choque multivisceral
- Criptorquidia derecha

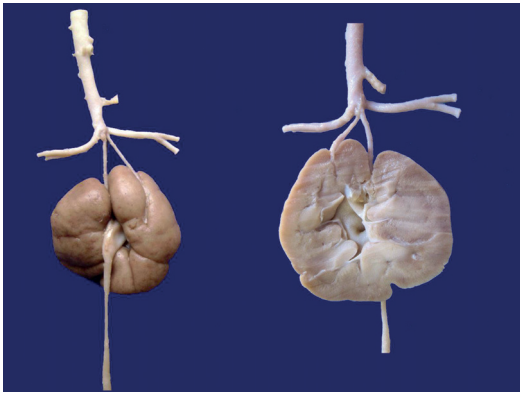


Figura 4 Aspecto anterior y posterior de los riñones, con fusión de los mismos, y del sistema colector se origina uréter. Las arterias renales se originan de la aorta terminal.

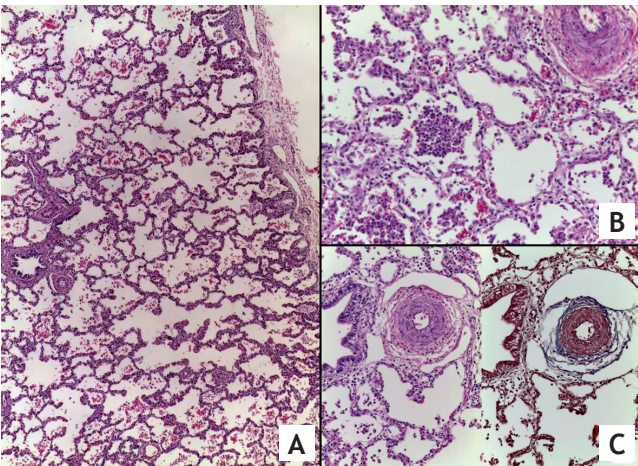


Figura 5 A) El parénquima pulmonar se encuentra bien desarrollado (HE 20x). B) Área de neumonía con numerosos polimorfonucleares intraalveolares. C) Hiperplasia de la media y aumento del tejido conectivo en la adventicia de las arterias secundarias a enfermedad vascular pulmonar.

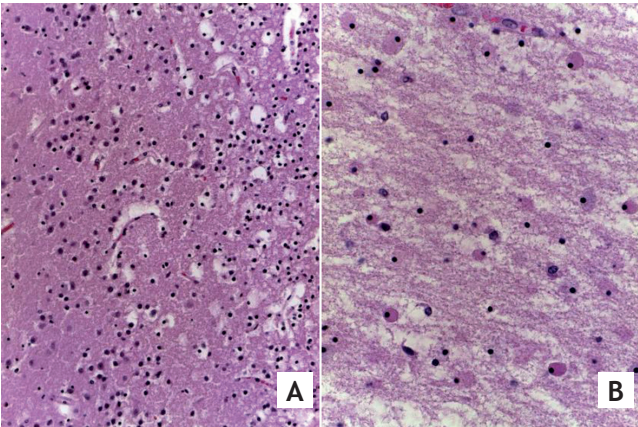


Figura 6 A) Corteza cerebral de las áreas mejor conservadas, donde todavía se reconocen sus capas con datos de edema y necrosis neuronal. B) La sustancia blanca muestra edema, fragmentación del neuropilo y necrosis de células gliales (HE 40x).

### 3.1. Servicio de Endoscopia (Dr. Gustavo Teyssier Morales)

La edad a la que se deben intervenir estos pacientes depende de la severidad de la estenosis y de la sintomatología que presenta. Es preferible que los niños tengan varios meses de vida y buen peso, que se hayan completado los estudios y descartado otras malformaciones congénitas —principalmente las cardíacas— y que cuenten con una tomografía axial computada con reconstrucciones que nos permita planificar la técnica quirúrgica más apropiada para realizar, ya que es una cirugía con riesgo elevado.

La cirugía que se recomienda es la traqueoplastia por deslizamiento o *slide tracheoplasty*, que se realiza por medio de una esternotomía y circulación extracorpórea. En el Servicio de Cirugía de Tórax, hasta el momento, se han realizado cinco de estas cirugías. Cuatro de los pacientes se encuentran en buen estado en su domicilio; el otro paciente falleció por sepsis. El paciente de menor edad que hemos operado tenía un mes de vida. Estos pequeños se citan cada semana para observar su evolución, y en caso de aumento de la dificultad respiratoria o de problemas para la alimentación se reprograman lo antes posible para cirugía.

Al analizar este caso, se cree que no tenía una vía aérea tan crítica. Sin embargo, no se tomó en cuenta que además tenía la aplasia pulmonar, por lo que se debió revalorar antes para completar los estudios y operarlo. Desgraciadamente, no fue posible por la infección pulmonar.

### 3.2. Servicio de Cardiología (Dr. Julio Erdmenger Orellana)

Según el último consenso realizado en Panamá en el 2011, la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico se divide en diez categorías, de acuerdo con la etiología. Este caso se encuentra dentro de la primera categoría, que engloba las agenesias o malformaciones pulmonares originadas in útero, ya que el tener solamente una arteria pulmonar que maneje todo el gasto pulmonar origina que aumente la presión<sup>8</sup>. El sildenafil es un dilatador selectivo pulmonar. Se ha utilizado para cardiopatías con presión pulmonar elevada; sin embargo, no se debe indicar en cardiopatías congénitas que generan hiperflujo pulmonar, cuyo manejo es quirúrgico. En este caso su uso era muy discutible, porque no existen estudios que lo avalen. Se utilizó como un método de rescate, con una dosis propuesta de 1 a 5 mg/kg/día cada 8 a 12 horas por vía oral.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar se realiza por ecocardiograma. La presión normal es de 25 mmHg en reposo. Entre 25 y 40 mmHg se considera hipertensión leve; de 40 a 60 mmHg, hipertensión moderada; y mayor de 60 mmHg, grave<sup>9</sup>.

### 3.3. Servicio de Neonatología (Dra. Mónica Villa Guillén)

Se ha utilizado el sildenafil en recién nacidos con hipertensión pulmonar aguda cuando no se cuenta con óxido nítrico o este no ha funcionado adecuadamente. Es un fármaco que no está aprobado por la FDA para este grupo etario. El último estudio realizado demostró que su uso aumentó la mortalidad, por lo que solamente debe administrarse en pacientes individualizados y con estricta vigilancia<sup>10</sup>.

### 3.4. Departamento de Evaluación y Valoración de Medicamentos (Dr. Luis Jasso Gutiérrez)

Existe una recomendación de la FDA, publicada este año, sobre la prohibición del uso de sildenafil en neonatos, con base en un trabajo que dio seguimiento a largo plazo a estos pacientes y demostró un aumento en la mortalidad<sup>11</sup>. Otra posibilidad es realizar un consenso entre los diferentes servicios del hospital que lo utilizan, para saber si debe o no utilizarse, y en qué casos.

### 3.5. Servicio de Urología (Dr. Mario Díaz Pardo)

Existen dos formas de llegar al diagnóstico de estas malformaciones en vida. La más frecuente es por la presencia de infecciones de repetición en vías urinarias o como un hallazgo radiológico, debido a que la gran mayoría de los pacientes cursan asintomáticos toda su vida.

### 3.6. Servicio de Urgencias (Dr. Víctor Olivar López)

Cuándo y cuánto tiempo se deben realizar las maniobras de reanimación en un paciente que llega en paro cardiorrespiratorio es un problema que ha sido expuesto en diferentes foros, principalmente de ética. Cuando un paciente llega a urgencias en paro no presenciado, sabemos que la sobrevida es muy baja, pero es difícil saber a quién sí y a quién no se debe reanimar. Los que, definitivamente, no deben reanimarse son aquellos que llevan varias horas de muertos.

Uno de los datos importantes es la temperatura corporal; este paciente tenía 32°C, lo que indicaría cuatro de muerto. Sin embargo, no tenía rigidez cadavérica ni lividesces. Se consideró que, como venía de Huixquilucan, tuvo el paro en el trayecto al hospital. Por ello, sí estaba indicado reanimarlo. En cuanto al tiempo, la *American Heart Association* recomienda aplicar la reanimación por 15 minutos. En este caso la reanimación duró 20 minutos, por lo que el pronóstico era muy malo. La recomendación sería que un paciente con insuficiencia respiratoria grave debe trasladarse al servicio de urgencias del hospital más cercano para que, una vez estabilizado, se pueda trasladar<sup>12</sup>.

Se trató de un caso muy interesante y poco frecuente de un paciente con múltiples malformaciones congénitas, dos de ellas de la vía aérea. La primera, una aplasia pulmonar que por sí sola le hubiera permitido vivir en forma normal, con ciertas restricciones para la actividad física de grandes esfuerzos. Sin embargo, la segunda, una estenosis traqueal congénita difusa, limitaba la ventilación y favorecía las infecciones pulmonares, por lo que se hubiera requerido de alguna intervención quirúrgica que aumentara su calibre. Las infecciones que presentó no permitieron su estudio completo y condicionaron su muerte.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias

- Schlunt ML, Wang L. Hypothermia and pediatric cardiac arrest. *J Emerg Trauma Shock*. 2010;3:227-81.

2. Pemberton VL, Browning B, Webster A, Dean JM, Moler FW. Therapeutic hypothermia after pediatric cardiac arrest trials: the vanguard phase experience and implications for other trials. *Pediatric Crit Care Med*. 2013;14:19-26.
3. Landing BH, Dixon LG. Congenital malformations and genetic disorders of the respiratory tract (larynx, trachea, bronchi, and lungs). *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:151-85.
4. Gilbert EF, Opitz JM. The pathology of some malformations and hereditary diseases of the respiratory tract. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1976;12:239-70.
5. Landing BH, Wells TR. Tracheobronchial anomalies in children. *Perspect Pediatr Pathol*. 1973;1:1-32.
6. Weber TR, Connors RH, Tracy TF Jr. Congenital tracheal stenosis with unilateral pulmonary agenesis. *Ann Surg*. 1991;213:70-4.
7. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:369-99.
8. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:286-98.
9. Rosenzweig EB, Feinstein JA, Humpl T, Ivy DD. Pulmonary arterial hypertension in children: diagnostic work-up and challenges. *Prog Pediatr Cardiol*. 2009;27:4-11.
10. Steinhorn RH, Kinsella JP, Pierce C, Butrous G, Dilleen M, Oakes M, et al. Intravenous sildenafil in the treatment of neonates with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2009;155:841-7.
11. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012;125:324-34.
12. 2005 International Consensus Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 6: Pediatric basic and advanced life support. *Circulation*. 2005;112(22 suppl):III-73-III-90.