SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO EN PEDIATRÍA

PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Klga Natalia Rivero¹, Klgo Patricio Araneda¹, Klga Estefanía Astorga¹, Klga Marjorie Améstica¹, Dr Pablo Cruces^{1,2}.

1.- Unidad de Paciente Crítico Pediátrica, Hospital El Carmen - Maipú, Chile

2.- Centro de Investigación de Medicina Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ecología y Recursos Naturales, Universidad Andres Bello, Santiago, Chile.

ABSTRACT

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a life-threatening disease with a high mortality rate. In children it represents a diagnostic and therapeutic challenge. The primary feature in the development of ARDS is the non-cardiogenic pulmonary edema resulting from a disproportionate inflammatory response that increases the blood-gas barrier permeability. There is strong evidence that an inappropriate ventilatory support may induce lung injury, organ dysfunction and increasing mortality.

The aim of this article is to review current concepts related to the diagnosis of pediatric ARDS, its pathophysiologic mechanisms, ventilator induced lung injury and a brief description of rescue therapies.

Keywords: acute respiratory distress syndrome; mechanical ventilation, ventilator induced – lung injury, children

RESUMEN

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es una entidad grave de elevada mortalidad, siendo en pediatría un desafío diagnóstico y terapéutico. La característica primaria del SDRA es el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico debido a una respuesta inflamatoria excesiva que aumenta la permeabilidad de la barrera sangre-gas. Existe una fuerte evidencia de que una estrategia inadecuada de soporte ventilatorio puede aumentar el daño pulmonar, inducir disfunciones de órganos a distancia y aumentar la mortalidad.

El presente artículo pretende revisar conceptos actuales relacionados al diagnóstico de SDRA pediátrico, mecanismos fisiopatológicos, daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica y una breve revisión de las terapias de rescate.

Palabras clave: síndrome de dificultad respiratoria, ventilación mecánica, lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica, niños

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es una entidad grave de elevada mortalidad. En pediatría es considerado un desafío diagnóstico y terapéutico, dada la escasez de estudios centrados en este grupo etario, habiendo razones para creer que esta condición difiere entre adultos y niños (1,2). La prevalencia en niños varía entre 2-12.8/100.000 casos al año (3-6), y en un estudio multicéntrico en niños hospitalizados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) pediátricas, el 1-4% de los niños sometidos a ventilación mecánica (VM) tenían un SDRA. A pesar de la baja incidencia, se ha evidenciado que un mayor número de niños pueden desarrollar un SDRA durante su estancia en la UCI (7,8).

Correspondencia:

Dr Pablo Cruces

Unidad de Paciente Crítico Pediátrica

Hospital El Carmen de Maipú - Camino a Rinconada 1201

Santiago, Chile

Correo electrónico: pcrucsr@gmail.com

GENERALIDADES

La primera definición de SDRA fue publicada por Ashbaugh y cols en 1967, describiendo un grupo de 12 pacientes en su mayoría adultos (9). Desde ese momento se propusieron varias definiciones hasta que en 1994, en la Conferencia de Consenso Americano-Europeo (AECC, American-European Consensus Conference) se definió SDRA como aparición aguda de hipoxemia (razón entre presión parcial arterial de oxígeno y fracción de oxígeno inspirado (PaO_2/FiO_2) < 200 mmHg), presencia de infiltrados bilaterales en imágenes de tórax y ausencia de evidencia de hipertensión en la aurícula izquierda. También se describió la lesión pulmonar aguda (ALI, acute lung injury), como una nueva entidad, utilizando similares criterios pero con hipoxemia menos grave (PaO_2/FiO_2 entre 200 y 300 mmHg) (10). Diecisiete años más tarde, una segunda conferencia de consenso se convocó con la intención de mejorar la viabilidad, fiabilidad y validez de estas últimas definiciones, pero tal como en la AECC, no hubo una consideración específica para niños. La nueva definición de SDRA en el Consenso de Berlín (11) incluyó las variables de: tiempo de inicio, imágenes de tórax, origen del edema y oxigenación (eliminando la categoría ALI) (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de Berlín de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

Tiempo inicio	Inicio dentro de una semana de conocida la injuria o nuevo deterioro de los síntomas respiratorios
Imágenes tórax	Opacidades bilaterales, no explicable por derrame, colapso pulmonar lobar o nódulos
Sibilancias espiratorias	Falla respiratoria no explicable por falla cardíaca o sobrecarga de fluidos. Necesita evaluación objetiva (ej. ecocardiograma) para excluir edema hidrostático si no presenta factores de riesgo
Oxigenación	
Leve	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Severa	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; **PEEP:** presión positiva al final de la espiración; **FiO2:** fracción inspirada de oxígeno; **PaO2:** presión parcial arterial de oxígeno

Ya que en ninguna definición se consideró el SDRA en la población pediátrica, se creó la Conferencia de Consenso de Injuria Pulmonar Aguda (PALICC, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference) (12), que tuvo como objetivo definir el SDRA pediátrico (SDRA-P), especificando factores predisponentes, etiología y fisiopatología, para hacer recomendaciones sobre el tratamiento, e identificar prioridades de investigación. Este documento representó un avance significativo en la creación de una definición específica para el SDRA-P considerando los siguientes aspectos (1,13):

Edad

El SDRA-P puede afectar desde período neonatal hasta adolescencia. Se excluyen otras causas de hipoxemia aguda en período perinatal, como enfermedades pulmonares asociadas a prematuridad y otras anomalías congénitas.

Tiempo de inicio

El inicio de la hipoxemia y cambios radiológicos deben producirse dentro de los primeros 7 días tras una injuria clínica conocida.

Disfunción miocárdica

Los pacientes con enfermedades cardíacas no están excluidos. Los niños con disfunción ventricular izquierda que presentan hipoxemia de inicio agudo y cambios en la radiografía de tórax que

no se explican por insuficiencia ventricular izquierda o sobrecarga de líquidos, tienen un SDRA-P.

Signos radiográficos

Hallazgos de nuevos infiltrados en imágenes de tórax, consistentes con enfermedad aguda del parénquima pulmonar.

Oxigenación

Se recomienda el índice de oxigenación (IO) como indicador de gravedad en los pacientes sometidos a VM invasiva. En el caso de que la PaO2 no esté disponible, el Índice de Saturación de Oxígeno (ISO) se puede utilizar en las mismas condiciones que el IO (Tabla 2)

Entre las definiciones de la PALICC y Berlín, hay una diferencia significativa, la discontinuidad de la relación PaO2/FiO2 para clasificar la gravedad de SDRA, dándole prioridad al IO o ISO. Al adicionar la presión media en la vía aérea a la ecuación, se incluyó de manera más objetiva el efecto de la presión positiva en la oxigenación. Ciertamente, estas proyecciones y beneficios teóricos de emplear el IO deben confirmarse en estudios que evalúen su sensibilidad y especificidad en la identificación y clasificación SDRA-P (2). Actualmente se encuentra en curso el estudio PARDIE (Incidencia y Epidemiología del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo Pediátrico), esfuerzo internacional en el cual participan algunas UCI pediátricas de nuestro país, y cuyo objetivo principal es comprender mejor los alcances de la definición de SDRA-P elaborado por la PALICC sobre la epidemiología e incidencia.

Tabla 2. Cuantificación de la hipoxemia utilizando índice de oxigenación (IO) y saturación de oxígeno (ISO) para clasificar severidad en SDRA en niños con ventilación mecánica invasiva.

	Leve	Moderada	Severa
IO	$4 \leq \text{IO} \leq 8$	$8 \leq \text{IO} \leq 16$	$\text{IO} \geq 16$
ISO	$5 \leq \text{ISO} \leq 7.5$	$7.5 \leq \text{ISO} \leq 12.3$	$\text{ISO} \geq 16$

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; **PEEP:** presión positiva al final de la espiración; **FiO2:** fracción inspirada de oxígeno; **PaO2:** presión parcial arterial de oxígeno

FISIOPATOLOGÍA

El edema pulmonar de origen no cardiogénico es la característica primaria del SDRA, y se produce por una inflamación descontrolada, ocasionada por una condición gatillante. Esta situación induce la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, e injuria pulmonar en el epitelio alveolar y el endotelio capilar, ocasionando un incremento de la permeabilidad de la barrera sangre-gas, provocando una fuga de fluidos desde el compartimento intravascular al extravascular pulmonar, y generando finalmente una acumulación de líquido rico en proteínas y células inflamatorias en los espacios alveolares (14)

La injuria inicial puede tener un origen pulmonar (principalmente neumonía, aspiración y contusión pulmonar) o extrapulmonar (sepsis, gran quemado y politraumatismos, entre otros). Si el daño inicial es pulmonar (SDRA primario), la respuesta inflamatoria desregulada es regional, ocurriendo liberación de citoquinas y quimioquinas que activan la migración de neutrófilos hacia el pulmón, resultando en daño de la barrera sangre-gas y, consecuentemente, edema pulmonar (15). Cuando la causa de la inflamación es extrapulmonar, hablamos de SDRA secundario. En tales casos la respuesta inflamatoria sistémica induce la liberación de citoquinas y la activación de neutrófilos en el torrente sanguíneo, con la acumulación posterior de estos en los espacios alveolares. Si bien el rol de los neutrófilos es de proteger al organismo mediante la fagocitosis y la liberación de agentes antimicrobianos, también están involucrados en la lesión pulmonar observada en el SDRA (16).

A pesar de que aún está en estudio cuales son los factores inflamatorios críticos en el desarrollo del SDRA en pediatría, según algunos estudios, los neonatos tienen menor cantidad de neutrófilos que los adultos, existiendo por lo tanto una menor respuesta quimiotáctica en células polimorfonucleares, lo que persistiría hasta los 1 a 2 años (16).

Uno de los componentes de la barrera alveolo-capilar es el epitelio pulmonar, formado por neumocitos tipo I (90%) y neumocitos tipo II (10%). En el resto de la pared alveolar, entre los neumocitos y los capilares se interpone el citoesqueleto pulmonar (compuesto mayoritariamente por integrinas y anexinas), que cumple una función de sostén epitelial y endotelial y que, por tener vasos linfáticos, drena el líquido que permanentemente se ultrafiltra desde los capilares, evitando así que éste inunde los espacios alveolares (16).

El rol de las células endoteliales en la fisiopatología del SDRA-P, se ha relacionado con la proteína ligando endotelial trombomodulina, la que se produce excesivamente como resultado de la lesión endotelial, asociándose sus elevados niveles en el plasma con mortalidad de niños y adultos con SDRA (17,18). También se han reportado elevados niveles séricos de otras proteínas endoteliales específicas, incluyendo el factor de von Willebrand (vWF), la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y el factor tisular. A modo de ejemplo, niveles plasmáticos de vWF sobre 450 ng/ml se asocian con mortalidad en ambos grupos etarios (19,20). Además, polimorfismos de nucleótido simple de la ECA capaces de modificar la actividad de dicha enzima, se relacionan a hipoxemia en SDRA-P (21).

En la superficie del endotelio pulmonar ocurre la integración de las vías inflamatorias del sistema inmune con la cascada de coagulación, lo que genera un estado "activado" de disfunción endotelial, caracterizado por un estado pro-trombótico/pro-adhesivo.

Observaciones clínicas han documentado la presencia de depósitos de fibrina como un marcador de hemostasis, además de coágulos intravasculares y marcadores inflamatorios en pulmones de pacientes con SDRA (22). Estudios recientes indican que la trombocitopenia también está asociada con un peor desenlace clínico, incluyendo mayor mortalidad y estadía hospitalaria en niños con SDRA, sugiriendo que las plaquetas pueden jugar un rol importante en la fisiopatología del SDRA (22). Los procesos antes mencionados son iniciados por una variedad de estímulos incluyendo la hipoxia, citoquinas, quimioquinas, plaquetas activadas y neutrófilos (16). Estos agentes potencian la actividad pro-trombótica de las vías de coagulación, teniendo como resultado final un mayor daño endotelial y permeabilidad.

La presencia de productos de degradación de proteínas, fibrinógenos y fibrina en el edema, contribuyen a la degradación del surfactante, resultando en un aumento en la tensión superficial. Hay evidencia que en pacientes adultos con SDRA, existe una baja concentración de las proteínas de surfactante SP-A, SP-B y SP-D en lavado broncoalveolar (LBA), lo que sugiere una pérdida de estas proteínas como resultado de la injuria de las células epiteliales alveolares, asociándose sus niveles séricos con daño alveolar (23). Además, se han reportado cambios en la composición de los fosfolípidos del surfactante y una disminución de sus niveles en el LBA de pacientes con SDRA (24). La alteración tanto en los fosfolípidos como en las proteínas del surfactante, estaría relacionada con la oxidación producida por las especies reactivas derivadas de oxígeno liberados por los neutrófilos (25). La pérdida en las propiedades del surfactante genera una caída en la compliance pulmonar e inestabilidad alveolar, llevando a heterogeneidad de la ventilación, con zonas de atelectasias y otras de sobredistensión. De igual manera, la reducción en la compliance pulmonar estará acompañada de un aumento del trabajo respiratorio, mayor shunt, incremento del espacio muerto y empeoramiento del intercambio gaseoso.

DAÑO PULMONAR INDUCIDO POR VENTILACIÓN MECÁNICA

En pacientes con SDRA, la VM es parte fundamental de su tratamiento de soporte, su objetivo es la sustitución del trabajo respiratorio mientras se restablece el balance entre la demanda ventilatoria y la capacidad del paciente para sostenerla. Sin embargo, hay una fuerte evidencia de que el uso de una estrategia inadecuada de VM puede inducir lesión pulmonar, incluso en pulmones sanos, fenómeno conocido comúnmente como daño inducido por ventilación mecánica (DIVM) (26). El DIVM se caracteriza patológicamente por infiltrado celular inflamatorio, aparición de membranas hialinas, aumento de la permeabilidad vascular y edema pulmonar, alteraciones prácticamente indistinguibles de un SDRA (26-28).

Cuando los pulmones presentan un SDRA establecido, parecen ser especialmente vulnerables a los efectos perjudiciales de la VM. El DIVM se debe principalmente a una presión transpulmonar (Ptp) anormal y a la deformación generada por el soporte ventilatorio en el parénquima pulmonar, incluso con volúmenes corrientes (Vt) moderados, debido al hecho de que una proporción significativa de las unidades pulmonares no son funcionales debido a consolidación, atelectasia o inundación (27-29). Por lo tanto, la ventilación se aplica a pulmones funcionalmente pequeños, situación conocida como "baby

lung" (30). La distribución heterogénea de las presiones críticas de apertura en el pulmón resulta en una sobrecarga del "baby lung" y en ciclos repetitivos de reclutamiento-desreclutamiento (R/D) de otras regiones (28,30,31).

La naturaleza heterogénea del SDRA, junto con la dinámica de inflación/deflación, genera fuerzas mecánicas perjudiciales inevitables cuando se utilizan Vt tradicionales (>10 ml/kg de peso corporal ideal), e incluso con Vt menores si el parénquima pulmonar está muy pobremente aireado (32). Las células del pulmón son capaces de detectar estos estímulos mecánicos, transformándolos en señales bioquímicas, un proceso conocido comúnmente como mecanotransducción (29). Si los estímulos mecánicos son excesivos, la mecanotransducción es capaz de provocar una respuesta inflamatoria, que podría convertirse en DIVM (29,32). La respuesta inflamatoria sistémica, originada a partir del desarrollo de DIVM se asocia a disfunciones de órganos a distancia y aumento de la mortalidad (27,28,32).

El pulmón, que se puede describir como una red pretensada de elementos de tejido viscoelástico deformados por la tensión superficial, tiene una estructura diseñada para someterse a cambios cíclicos durante toda la vida (31,33). Las variaciones del tejido pulmonar dependen de la magnitud de la presión y el tiempo aplicado, pudiendo volver a su configuración inicial después de eliminar esta presión recibida (31).

En términos biomecánicos, la deformación en el pulmón se mide por el strain, que puede ser definido a escala global como la relación entre el Vt y un volumen de referencia (normalmente la capacidad residual funcional, CRF) (31). La CRF (volumen pulmonar espiratorio final para ser más precisos) es usada como un punto de inicio debido a que representa el volumen en que las fibras del esqueleto pulmonar están en su posición de reposo y los músculos respiratorios inactivos y relajados (31,33). Correspondientemente, el estrés, entendido como la fuerza que actúa sobre una unidad de superficie, se mide a través de la presión transpulmonar [(Ptp = presión meseta (Pm) - presión pleural (Ppl)] (33).

Estrés y strain en el tejido pulmonar están estrechamente conectados entre sí a través de una relación constitutiva, y la correspondencia entre estas dos variables se encuentra reflejada en la fórmula propuesta por Gattinoni (31,33).

$$\text{Estrés (Ptp)} = K (\text{elastancia específica del pulmón}) \times \text{strain (Vt/CRF)}$$

Estrategias de ventilación protectora que incluyen bajos volúmenes (<6-8ml/kg de peso corporal ideal) y presiones de distensión [Pm - Presión positiva al final de la espiración (PEEP)] menores a 15 cmH2O han demostrado atenuar el desarrollo de DIVM, con efectos positivos en pacientes pediátricos con SDRA (27,32,34).

TERAPIAS DE RESCATE

El PALICC discute y hace una serie de recomendaciones sobre las intervenciones que se han empleado en el tratamiento del SDRA en el niño (1):

Óxido Nítrico

No se recomienda el uso rutinario de óxido nítrico (iNO), excepto en los casos de disfunción ventricular derecha con hipertensión pulmonar, o en casos graves de SDRA para mejorar temporalmente la oxigenación en un intento de evitar o posponer la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, ExtraCorporeal Membrane Oxygenation).

Esta recomendación refleja la tendencia actual, basada en la experiencia y estudios científicos que demuestran sólo una mejora transitoria en la oxigenación con el uso de iNO sin un efecto sobre resultados importantes como mortalidad, permanencia en VM y la estancia en UCI (1,29,35,36).

Corticoides

Existe una completa falta de evidencia científica respecto a la administración de corticosteroides en casos SDRA-P, aunque una eventual excepción es su utilización en esquema para SDRA tardío, no resuelto (1,37).

Surfactante exógeno

La terapia con surfactante no puede ser recomendada como terapia de rutina en SDRA (29,35,36).

Restricción de Fluidos

Después de la reanimación inicial con líquidos y la estabilización del paciente, se recomienda el manejo de fluidos dirigido a un objetivo. El balance hídrico debe ser monitorizado y titulado para mantener un volumen intravascular y una perfusión adecuada de los tejidos, permitiendo así un correcto transporte de oxígeno sin producir una sobrecarga de fluidos (35,45---38).

Transfusiones

En niños clínicamente estables con adecuada entrega de oxígeno (excluyendo la enfermedad cardíaca cianótica, hemorragia, e hipoxemia grave), se recomienda una concentración de hemoglobina sobre 7,0 g/dL (1,35).

Maniobra de reclutamiento alveolar

Las maniobras de reclutamiento alveolar son de mayor utilidad en la etapa aguda del SDRA y deben considerarse ante SDRA persistente grave (PaO2/FiO2 <100 mmHg de manera sostenida). Aunque no siempre eficaces, habitualmente estas maniobras mejoran la oxigenación y la compliance pulmonar. Posterior a su aplicación, se debe realizar una minuciosa titulación de la PEEP en forma decreciente, manteniendo el beneficio de esta intervención a través del tiempo en pacientes respondedores (27,38-41). Es importante también considerar el rol diagnóstico de esta intervención, discriminando pacientes con elevado y bajo potencial de reclutamiento (39,42). Existen distintos protocolos para su aplicación y se han descrito varios métodos para reclutar el pulmón colapsado, aunque no se ha demostrado superioridad de un método sobre otro, siendo mejor toleradas en modalidad controlada por presión (38-45). No obstante poco se sabe sobre la seguridad y eficacia de estas maniobras en los pacientes pediátricos (42).

Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria (VAFO)

La VAFO fue descrita por J. H. Emerson en 1952, se caracteriza por emplear pequeños Vt, habitualmente menores que el espacio muerto anatómico, con rápidas frecuencias respiratorias (>1 Hz) (41). Esta modalidad terapéutica ha demostrado ser útil en el rescate de pacientes con hipoxemia grave, hipercapnia de difícil manejo y escape aéreo refractario a VM convencional (1,4,7,46). La principal limitación de esta estrategia es el escaso monitoreo de la función pulmonar. Se necesitan más estudios para definir mejor su rol en el tratamiento de niños con SDRA, dado que su real utilidad está fuertemente cuestionada en la actualidad (39,46-48).

Posición Decúbito Prono

En 1976 Douglas et al iniciaron investigaciones en decúbito prono. El SDRA es una enfermedad que afecta al pulmón de forma heterogénea y aparentemente difusa, donde la diferencia del gradiente transpulmonar entre zonas dependientes y zonas no dependientes se acentúa. En decúbito prono varía la distribución de este gradiente de Ptp en relación con la redistribución de los infiltrados, el peso de la masa cardíaca, variaciones en la distensibilidad pulmonar y el desplazamiento cefálico del abdomen, lo cual lleva a una ventilación alveolar más homogénea (49,50). Además, al existir una perfusión facilitada en las regiones dorsales, el posicionamiento en prono induce una mejor relación ventilación/perfusión (39,40,49,50).

Pese a que no puede recomendarse como tratamiento de rutina en SDRA, debe considerarse una opción en los casos de SDRA graves (1,41,51).

Soporte vital extracorpóreo

La ECMO usa dispositivos mecánicos para dar soporte a la función cardíaca y pulmonar durante la falla cardiopulmonar grave, pudiendo ser total o parcial y buscando reposo del órgano o su reemplazo transitorio (5). Se recomienda la oxigenación mediante ECMO para apoyar a niños con SDRA grave donde se cree que la causa de la insuficiencia respiratoria pueda ser reversible y el paciente sea refractario a intervenciones de rescate habituales (38-41,43-47,49,52)

Bloqueadores Neuromusculares

Se recomienda que si la sedación por sí sola no es suficiente para lograr la ventilación mecánica eficaz, el bloqueo neuromuscular (BNM) debe ser considerado (1,52,53). Los pacientes pediátricos con SDRA deben recibir BNM mínimo para facilitar la tolerancia a la ventilación mecánica, optimizar la entrega oxígeno, y reducir el trabajo ventilatorio y el consumo de oxígeno. En aquellos pacientes que requieran BNM debe existir una evaluación rigurosa de sus efectos (1,37).

CONCLUSIÓN

El SDRA pediátrico es una entidad relevante en las unidades de paciente crítico, por lo que existe actualmente un alto interés en profundizar en sus mecanismos fisiopatológicos, tratamiento y estrategias ventilatorias. Esto ha permitido durante el último tiempo establecer diferencias con la población adulta en su definición y abordaje clínico. Un manejo

inadecuado del SDRA-P asociado a una incorrecta programación del ventilador, son capaces de potenciar la injuria inicial y desencadenar una respuesta sistémica, capaz de aumentar la mortalidad.

Actualmente se intenta definir el rol de terapias de rescate en el tratamiento del SDRA-P. Un manejo conservador de fluidos, una estrategia ventilatoria protectora, posicionamiento en prono, maniobras de reclutamiento, junto al empleo oportuno de soporte vital extracorpóreo han demostrado un impacto positivo en los resultados de estos pacientes.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. The Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5):428-439.
2. Fioretto JR, de Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89:523-30.
3. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B; Paediatric Study Group. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(4):317-23.
4. Bindl L, Dresbach K, Lentze MJ. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population-based study. *Crit Care Med*. 2005;33(1):209-312.
5. Zimmerman JJ, Akhtar SR, Caldwell E, Rubenfeld GD. Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics*. 2009; 124(1):87-95.
6. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005; 353(16):1685-93.
7. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):918-25.
8. Kneyber MC, Brouwers AG, Caris JA, Chedamni S, Plötz FB. Acute respiratory distress syndrome: is it underrecognized in the pediatric intensive care unit? *Intensive Care Med*. 2008;34(4):751-4.
9. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-323.
10. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 pt 1):818-824.
11. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
12. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, De Carvalho WB, Ramos PC. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(3):266-273.

13. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:S23-40.
14. Grommes J, Sehnlein O. Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 2011; 17:293-307.
15. Díaz F, Erranz B, Donoso A, Carvajal C, Salomón T, Torres M, Cruces P. Surfactant deactivation in a paediatric model induces hypovolemia and fluid shift to the extravascular lung compartment. *Ped Anaesth* 2013;23(3):250-7.
16. Sapru A, Flori H, Quasney M, Dahmer M; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: S6-S22.
17. Orwoll B, Spicer A, Khemani RG, Boriosi J, Colglazier E, Damm I, et al. O-080 elevated soluble thrombomodulin is associated with increased mortality among children with indirect acute respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child*. 2014; 99: A54.
18. Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Kangelaris K, Hansen H, Pawlikowska L, et al. NHLBI ARDS Network. Plasma soluble Thrombomodulin levels are associated with mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2015 41(3):470-480.
19. Orfanos SE, Armaganidis A, Glynos C, Psevd E, Kaltsas P, Sarafidou P, et al. Pulmonary capillary endothelium-bound angiotensin-converting enzyme activity in acute lung injury. *Circulation* 2000; 102(16):2011-2018.
20. Flori HR, Ware LB, Milet M, Matthay MA. Early elevation of plasma von Willebrand factor antigen in pediatric acute lung injury is associated with an increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(2):96-101.
21. Cruces P, Díaz F, Puga A, Erranz B, Donoso A, Carvajal C, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with severe hypoxemia in pediatric ARDS. *Intensive Care Med*. 2012; 38:113-9.
22. Fuchs-Buder T, de Moerloose P, Ricou B, Reber G, Vifian C, Nicod L, et al. Time course of procoagulant activity and D dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1):163-167.
23. Cheng IW, Ware LB, Greene KE, Nuckton TJ, Eisner MD, Matthay MA. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2003; 31(1):20-27.
24. Todd DA, Marsh MJ, George A, Henderson NG, Barr H, Sebastian S, et al. Surfactant phospholipids, surfactant proteins, and inflammatory markers during acute lung injury in children. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11(1):82-91.
25. Manzanares D, Rodríguez-Capote K, Liu S, Haines T, Ramos Y, Zhao L, et al. Modification of tryptophan and methionine residues is implicated in the oxidative inactivation of surfactant protein B. *Biochemistry* 2007; 46(18):5604-5615.
26. Slutsky A, Ranieri M. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369: 2126-2136.
27. Donoso A, Cruces P. Daño pulmonar inducido por ventilación mecánica y estrategia ventilatoria convencional protectora. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78(3): 241-252.
28. Arancibia F, Soto R. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. *Rev Chil Med Inten* 2010; 25(4): 205-210.
29. Kneyber M, Zhang H, Slutsky A. Ventilator-induced lung injury. Similarity and differences between children and adults. *Am J of Respir and Crit Care Med* 2014; 190(3): 258-265.
30. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31(6): 776-784.
31. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18(1): 42-47.
32. Pinhu L, Whitehead P, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003; 361(9354): 332-340.
33. Chiumello D, Carlesso E, Cadringer P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 346-355.
34. Kneyber M, Jouvet P, Rimensberger P. How to manage ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome?. *Intensive Care Med* 2014; 40(12): 1924-1926.
35. Valentine S, Nadkarni V, Curley M; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Nonpulmonary treatments for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5):S73-85.
36. Tamburro R, Kneyber M. Pulmonary specific ancillary treatment for pediatric acute respiratory distress syndrome: Proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16(5):S61-72.51
37. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson S, Umberger R, Kelso T, et al. Effect of prolonged Methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1998; 280(2):159-65
38. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-2575
39. Donoso A, Arriagada D, Díaz F, Cruces P. Estrategias ventilatorias ante el niño con síndrome de distress respiratorio agudo e hipoxemia grave. *Gac Med Mex*. 2015; 151:75-84
40. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2002; 20:1017-1028.
41. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159-2168.
42. Cruces P, Donoso A, Valenzuela J, Díaz F. Respiratory and hemodynamic effects of a stepwise lung recruitment maneuver in pediatric ARDS: a feasibility study. *Ped Pulmonol* 2012; 48:1135-1143.
43. Donoso A, Cruces P, León J, Ramírez M, Camacho J. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria en pacientes pediátricos. *Rev Chil Enf Respir* 2006; 22:13-20.
44. Kneyber M, Van Herde M, Markhorst D. Reflections on pediatric high-frequency oscillatory ventilation from a physiologic perspective. *Resp Care* 2012; 57(9):1496-1504.
45. Dalton H, Macrae D. Extracorporeal support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*

2015; 16(5):S111-117.

46. Rimensberger, P.; Cheifetz, I; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory Support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the pediatric acute lung injury consensus conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015; 16(5):S51-S60.

47. Donoso A, Cruces P, Valenzuela J, Camacho J, León J. Ventilación de alta frecuencia oscilatoria es eficaz en el tratamiento de hipercapnia grave refractaria. *Rev Chil Med Int*. 2006; 21(2):101-107.

48. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-Frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368(9):795-805.

49. Martínez O, Nin N, Esteban A. Evidencias de la posición en decúbito prono para el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio agudo: una puesta al día. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45(6):291-296.

50. Pettignano R, Fortenberry J, Heard M, Labuz M, Kesser KC, Tanner AJ, et al. Primary use of the venovenous approach for extracorporeal membrane oxygenation in pediatric acute respiratory failure. *Ped Crit Care Med*. 2003; 4(3):291-298.

51. Papazian L, Forel J.M., Gacouin, A Penot-Ragon C, Pharm. D., Perrin G, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363(12):1107-1116

52. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis R, Beraldo M, Costa E, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188:1420-1427