

## Mecánica pulmonar en el síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico asociado a COVID-19 aguda y MIS-C

### Lung mechanics in pediatric acute respiratory distress syndrome associated to acute COVID-19 and MIS-C

Jesús Domínguez-Rojas<sup>a,b,c,e</sup>, Álvaro Coronado Muñoz<sup>n</sup>, Yesica Luna-Delgado<sup>d</sup>, Giancarlo Alvarado-Gamarra<sup>e</sup>, Gaudi Quispe Flores<sup>e</sup>, Patrick Caqui-Vilca<sup>h</sup>, Noé Atamari-Anahui<sup>f</sup>, Cleotilde Mireya Muñoz Ramírez<sup>g</sup>, Mariela Tello-Pezo<sup>h</sup>, Pablo Cruces<sup>c,i,j</sup>, Pablo Vásquez-Hoyos<sup>c,k,l</sup>, Franco Díaz<sup>c,i,m</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Emergencias y Áreas Críticas. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

<sup>b</sup>División de Cuidados Críticos Pediátricos, Hospital Nacional de Emergencias de Villa El Salvador. Lima, Perú.

<sup>c</sup>LARed Network, Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica.

<sup>d</sup>Division de Cuidados Críticos Pediátricos, Hospital Adolfo Guevara Velasco. Cusco, Peru.

<sup>e</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

<sup>f</sup>Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

<sup>g</sup>División de Cuidados Críticos Pediátricos, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México, México.

<sup>h</sup>Departamento de Pediatría, Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Lima, Perú.

<sup>i</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

<sup>j</sup>Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andres Bello. Santiago Chile.

<sup>k</sup>Departamento de Pediatría, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

<sup>l</sup>Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

<sup>m</sup>Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

<sup>n</sup>Department of Pediatrics, McGovern Medical School, University of Texas Health Sciences Center at Houston. Texas, United States.

Recibido: 6 de diciembre de 2022; Aceptado: 23 de enero de 2023

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La afectación pulmonar causada por el SARS-COV2 en niños presenta diferentes manifestaciones clínicas que podrían clasificarse como fenotipos pulmonares y su reconocimiento podría tener un impacto potencial en el manejo clínico.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo conocido?

Las diferencias en la mecánica pulmonar entre los MIS-PARDS y los C-PARDS podrían contribuir a la aplicación de estrategias de ventilación más apropiadas en ambos grupos de pacientes críticos.

## Resumen

**Objetivo:** Describir la mecánica pulmonar en el síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (SDRAP) asociado a COVID-19 aguda y MIS-C con insuficiencia respiratoria. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional multicéntrico concurrente, analizando variables clínicas y mecánica pulmonar del SDRAP asociado a COVID-19 en 4 unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Perú. El análisis de subgrupos incluyó el SDRAP asociado a síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), MIS-PARDS, y el SDRAP con infección respiratoria primaria por COVID-19, C-PARDS. Además, se realizó un análisis de curva operador receptor (ROC) para mortalidad y mecánica pulmonar. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes. La edad fue de 7,5 PARDS. C-PARDS tuvo RT-PCR positiva en el 67% y MIS-PARDS ninguna ( $p < 0,001$ ). El grupo C-PARDS presentaba una hipoxemia más profunda (relación P/F  $< 100$ , 86% frente a 38%,  $p < 0,01$ ) y una presión de conducción más alta [14 (10-22) frente a 10 (10-12) cmH<sub>2</sub>O], así como una menor distensibilidad del sistema respiratorio (CRS) [0,5 (0,3-0,6) frente a 0,7 (0,6-0,8) ml/kg/cmH<sub>2</sub>O] en comparación con MIS-PARDS (todos  $p < 0,05$ ). El análisis ROC para la mortalidad mostró que la presión de conducción tenía el mejor rendimiento [AUC 0,91 (IC95%0,81-1,00), con el mejor punto de corte de 15 cmH<sub>2</sub>O (100% de sensibilidad y 87% de especificidad)]. La mortalidad en los C-PARDS fue del 38% y del 7% en los MIS-PARDS ( $p = 0,09$ ). Los días sin VM fueron 12 (0-23) en la C-PARDS y 23 (21-25) en la MIS-PARDS ( $p = 0,02$ ). **Conclusiones:** Los pacientes con C-PARDS, presentan características de mecánica pulmonar similares al SDRAP clásico de moderado a grave. Esto no se observó en los pacientes con MIS-C. Como se ha visto en otros estudios, una presión de conducción  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O fue el mejor discriminador de mortalidad. Estos hallazgos pueden ayudar a guiar las estrategias de manejo ventilatorio para estas dos presentaciones diferentes.

## Palabras clave:

PARDS;  
COVID-19;  
MIS-C;  
Mecánica Pulmonar;  
Presión de Conducción

## Abstract

**Objective:** To describe lung mechanics in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PARDS) associated with acute COVID-19 and MIS-C with respiratory failure. **Methods:** A concurrent multi-center observational study was performed, analyzing clinical variables and pulmonary mechanics of PARDS associated with COVID-19 in 4 Pediatric intensive care units (PICU) in Peru. The subgroup analysis included PARDS associated with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C), MIS-PARDS, and PARDS with COVID-19 primary respiratory infection, C-PARDS. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for mortality and lung mechanics was performed. **Results:** 30 patients were included. The age was 7.5 (4-11) years, 60% were male, and mortality was 23%. 47% corresponded to MIS-PARDS and 53% to C-PARDS groups. C-PARDS had positive RT-PCR in 67% and MIS-PARDS none ( $p < 0.001$ ). C-PARDS group had more profound hypoxemia (P/F ratio  $< 100$ , 86% vs. 38%,  $p < 0.01$ ) and higher driving-pressure [14(10-22) vs 10(10-12) cmH<sub>2</sub>O], and lower compliance of the respiratory system (CRS) [0.5 (0.3-0.6) vs 0.7(0.6-0.8) ml/kg/cmH<sub>2</sub>O] compared with MIS-PARDS (all  $p < 0.05$ ). The ROC analysis for mortality showed that driving pressure had the best performance [AUC 0.91(95%CI0.81-1.00), with the best cut-off point of 15 cmH<sub>2</sub>O (100% sensitivity and 87% specificity)]. Mortality in C-PARDS was 38% and 7% in MIS-PARDS ( $p = 0.09$ ). MV-free days were 12(0-23) in C-PARDS and 23(21-25) in MIS-PARDS ( $p = 0.02$ ). **Conclusion:** Patients with C-PARDS have lung mechanics characteristics similar to classic moderate to severe PARDS. This was not observed in patients with MIS-C. As seen in other studies, a driving pressure  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O was the best discriminator for mortality. These findings may help guide ventilatory management strategies for these two different presentations.

## Keywords:

PARDS;  
COVID-19;  
MIS-C;  
Pulmonary Mechanics;  
Driving Pressure

## “Puntos claves”

- Los PARDS asociados con COVID-19 agudo y MIS-C con insuficiencia respiratoria son dos entidades diferentes con diferentes mecánicas pulmonares.
- El grupo C-PARDS se caracterizó como un PARDS clásico de moderado a grave. MIS-PARDS presen-

tó un gradiente más alto entre presiones máximas y presiones de meseta.

- Los resultados clínicos revelaron que C-PARDS tenía menos días sin ventilador (DSV) y una tendencia hacia una mayor mortalidad.
- Los datos de los cálculos cuasiestáticos se asociaron con la mortalidad;  $PD \geq 15$  cmH<sub>2</sub>O fue el mejor discriminador.

## Introducción

La insuficiencia respiratoria ha sido la principal causa de ingreso hospitalario y muerte durante la pandemia de COVID-19. Los pacientes desarrollan neumonía que deriva en el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA), que es una causa frecuente de ingreso a cuidados intensivos para soporte respiratorio avanzado, especialmente en poblaciones adultas<sup>1</sup>. Sin embargo, desde la descripción de las primeras cohortes en China y Europa, varios autores informaron discrepancias entre la gravedad de la oxigenación y la mecánica pulmonar relativamente ahorrada en un subgrupo de pacientes<sup>2,3</sup>. Además, las imágenes pulmonares atípicas en la tomografía computarizada de tórax y la histopatología con afectación microvascular pulmonar plantean preguntas sobre si la fisiopatología subyacente en COVID-19 es como la del SDRA en otras etiologías<sup>2,4,5,6</sup>. Por lo tanto, una nueva entidad llamada C-ARDS (ARDS asociado a COVID-19) es propuesta por algunos investigadores<sup>7-9</sup>.

La enfermedad crítica pediátrica por COVID-19 es heterogénea y poco frecuente<sup>10-12</sup>. Las causas más comunes de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) son la insuficiencia respiratoria en la COVID-19 aguda y el síndrome inflamatorio multisistémico grave en niños (MIS-C)<sup>10-15</sup>. Este último se ha asociado con diferentes presentaciones y un gran grupo de pacientes con MIS-C también tienen insuficiencia respiratoria predominante<sup>6,16</sup>. Si bien la baja morbilidad y mortalidad en la población pediátrica general son tranquilizadoras, existe una brecha significativa en el conocimiento en la identificación de subgrupos de alto riesgo, como aquellos que desarrollan SDRA pediátrico (PARDS) o insuficiencia multiorgánica<sup>11,12,17</sup>.

La ventilación mecánica invasiva (VM) para COVID-19 pediátrica en la UCIP ha sido reportada entre 30 a 70% en diferentes cohortes<sup>11,13,15,18-20</sup>. Para pacientes con MIS-C e insuficiencia respiratoria, la necesidad de VM ha sido reportada alrededor del 15-18%<sup>12</sup>. Sorprendentemente, la información específica sobre PARDS relacionada con COVID-19 y MIS-C es escasa. La naturaleza heterogénea de la afectación pulmonar generó la hipótesis de fenotipos distintivos en el SDRA-C adulto basado en la mecánica pulmonar.<sup>2</sup> Aunque todavía controvertidos, diferentes fenotipos podrían tener implicaciones para la terapia y los resultados<sup>21,22</sup>. Este principio también se aplica a la insuficiencia respiratoria y PARDS secundaria a COVID-19 agudo y MIS-C. Se necesita urgentemente una mejor descripción de las características de PARDS para mejorar las guías y recomendaciones y, en última instancia, mejorar los resultados para los niños gravemente enfermos.

Este estudio tuvo como objetivo describir la me-

cánica pulmonar en niños críticamente enfermos con PARDS debido a COVID-19, analizando pacientes con MIS-C con insuficiencia respiratoria (MIS-PARDS) y PARDS graves relacionados con COVID-19 (C-PARDS) y su correlación con los resultados clínicos.

## Método

Se realizó un estudio observacional en cuatro UCIP de hospitales pediátricos de referencia en Perú: Hospital Nacional Hipólito Unanue, Hospital de Emergencias de Villa El Salvador, Hospital Regional del Cusco y Hospital Edgardo Rebagliati Martins. La aprobación de las juntas de revisión institucional para la recolección de datos se obtuvo en cada hospital, renunciando al consentimiento informado. Los hospitales participantes incluyeron unidades generales con 6-12 camas por unidad de emergencia, un encargado por cada 6 camas y 1 enfermera por cada 2 pacientes. Estas unidades no contaron con un ventilador oscilatorio de alta frecuencia, óxido nítrico, oxigenación por membrana extracorpórea o terapia de reemplazo renal.

## Pacientes y definiciones de diagnóstico

El estudio incluyó pacientes entre 1 mes y 17 años de edad del Registro de COVID-19 de la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) ingresados entre el 1 de abril y el 31 de agosto de 2021. Brevemente, este registro observacional registró el tratamiento y manejo de pacientes críticos con COVID-19 ingresados en los centros participantes. Los datos no identificados se recopilaron de bases de datos administrativas y clínicas para el análisis de comparación, incluidos los parámetros demográficos, clínicos y fisiológicos, las intervenciones terapéuticas y los resultados. La definición crítica de COVID-19 incluyó pacientes con rt-PCR del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias o perfil de anticuerpos compatibles con la infección aguda por COVID-19 diagnosticada con prueba de antígeno positiva y tomografía computarizada con características de infección aguda por COVID-19. Además, los pacientes que cumplieron con la definición de caso para MIS-C según el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América también consideraron incluir todas las causas de COVID-19 crítico pediátrico, que requieren ingreso en la UCIP, como se definió anteriormente<sup>11,12,23,24</sup>.

Los pacientes con un perfil clínico y microbiológico de infección por SARS-CoV-2 al ingreso en la UCIP, que recibieron VM y que cumplieron con los criterios de la Conferencia de Consenso de Lesión Pulmonar Aguda Pediátrica (PALICC) para PARDS<sup>25</sup>, se incluyeron en el análisis. La gravedad de la neumonía se definió con base en la definición<sup>26</sup> de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Se excluyeron los pa-

cientes que tenían cardiopatía congénita no corregida, enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias pre-existente, insuficiencia respiratoria crónica que requiría VM y traqueostomía a largo plazo, disfunción ventricular izquierda con fracción de eyección inferior al 50%<sup>27</sup> y COVID-19 con afectación neurológica primaria. Además, se excluyeron los pacientes con esfuerzo respiratorio espontáneo y fuga de aire del tubo endotraqueal debido a la posible interferencia con la recopilación de datos y las mediciones y cálculos de mecánica pulmonar cuasiestática no confiables. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: MIS-PARDS y C-PARDS. Todos los pacientes con criterios diagnósticos MIS-C fueron clasificados como MIS-PARDS.<sup>31-33</sup> El grupo C-PARDS consistió en pacientes con PARDS que cumplían con los criterios de neumonía aguda por COVID-19 de acuerdo con las definiciones modificadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>34</sup>. La tabla 1 muestra las clasificaciones detalladas de los pacientes según las pruebas diagnósticas.

### Variables y resultados

Durante las primeras 72 horas después del inicio de la VM, todos los pacientes fueron examinados a las 8 AM y 8 PM. La gravedad de PARDS se determinó siguiendo los criterios PALICC, de acuerdo con el índice de oxigenación, clasificado como leve (4 a < 8), moderado (8 a < 16) y grave ( $\geq 16$ )<sup>25</sup>. Cuando la hipoxemia fue la más baja, se registraron todos los parámetros. La disfunción orgánica fue evaluada por el médico tratante basándose en las definiciones de la Conferencia Internacional de Consenso Pediátrico en Sepsis<sup>28</sup>, y la disfunción multiorgánica se definió como  $\geq 3$  disfunciones orgánicas. El soporte vasoactivo fue cuantificado a través la escala vasoactivos inotrópicos (VIS)<sup>29</sup>. La función cardíaca fue evaluada en todos los pacientes con ecocardiografía transtorácica realizada por un clínico experimentado, definiendo la disfunción cardíaca como cualquier alteración en la función sistólica y diastólica, y la disfunción severa fue definida como una fracción de eyección inferior al 40%<sup>27,30</sup>. Al evaluar la disfunción orgánica, consideramos el peor valor en las primeras 72 h después del ingreso.

Los resultados analizados fueron la duración de la VM, los días sin ventilador en el día 30 (DSV), la duración de la estancia en la UCIP, la duración de la estancia hospitalaria, la insuficiencia multiorgánica y la mortalidad por UCIP. Los DSV se definió como el número de días entre el destete de la VM y el día 28 después de la intubación. Si el paciente fallece antes del día 28 o si el paciente requiere VM durante más de 28 días, el valor de DSV fue 0. La insuficiencia multiorgánica se definió como  $\geq 3$  disfunciones orgánicas.

### Parámetros de ventilación

La mecánica pulmonar se midió con el modo de ventilación con control de volumen (VCV)<sup>34,35</sup>. Los parámetros del ventilador incluyeron presión inspiratoria máxima (PIM), presión de meseta (Pplat), presión positiva al final de la espiración (PEEP), volumen tidal exhalado (VTE) y tiempo inspiratorio (TI). Se registraron los valores de gasometría arterial y, adicionalmente, se calculó la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  y el Índice de Oxigenación (IO). Los componentes de la presión de trabajo medida se calcularon para cada sujeto, de la siguiente manera: componente resistivo (PIM – Pplat) y componente elástico, o presión de distensión (PD, Pplat-PEEP). La distensibilidad del sistema respiratorio ( $C_{RS}$ ,  $\text{mL}\cdot\text{cmH}_2\text{O}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) se calculó de acuerdo con la ecuación estándar, VTE dividido por PD.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron ingresados en una base de datos en Microsoft® Excel (versión para Windows 2016), revisados, limpiados y analizados en STATA v.16 (StataCorp LP, Texas, USA). Se utilizaron frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas, mientras que la mediana y el rango intercuartil (RIC) se utilizaron para los datos cuantitativos ya que no se cumplió el supuesto de normalidad. Como análisis secundario, evaluamos los parámetros de la mecánica pulmonar y su asociación con la mortalidad. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Finalmente, se construyeron curvas ROC para PD,  $C_{RS}$  y Pplat, para evaluar su precisión como discriminadores de mortalidad como resultado.

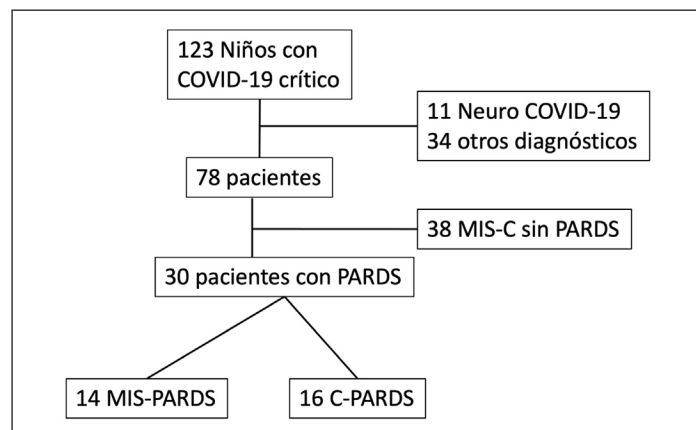
**Tabla 1. Características demográficas y clínicas del síndrome de dificultad respiratoria pediátrica asociado a COVID-19 según los fenotipos clínicos y el resultado**

|                         | Todo<br>n. 30 | MIS-PARDS<br>n. 14 | C-PARDS<br>n. 16 |
|-------------------------|---------------|--------------------|------------------|
| Edad, años              | 7,5 (4-11)    | 7 (6-9)            | 10 (2-13)        |
| Sexo masculino          | 18 (60)       | 12 (67)*           | 6 (33)           |
| Peso, kg                | 30 (21-45)    | 32 (21-45)         | 28 (13-57)       |
| Signos y síntomas       |               |                    |                  |
| SpO2, %                 | 87 (82-90)    | 89 (86-95)*        | 85 (78-88)       |
| Dificultad respiratoria | 24 (80)       | 12 (86)            | 12 (75)          |
| Retracciones torácicas  | 7 (23)        | 4 (29)             | 3 (19)           |
| Desaturación de oxígeno | 21 (70)       | 7 (50)*            | 14 (88)          |
| Rinorrea                | 3 (10)        | 0 (0)              | 3 (19)           |
| Tos                     | 7 (23)        | 0 (0)*             | 7 (44)           |

Los datos son n (%) o mediana (IQR). \*p < 0,05 usando la prueba exacta de Fisher o la prueba U de Mann-Whitney. Abreviaturas: SpO2, saturación de oximetría de pulso; MV: ventilación mecánica; PARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica; C-PARDS, PARDS asociado con neumonía COVID-19; MIS-PARDS, PARDS asociado con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

## Resultados

Durante el período de estudio, 123 niños gravemente enfermos de COVID-19 fueron admitidos en



**Figura. 1.** Estudiar el diagrama de flujo del paciente (PARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica; C-PARDS, PARDS asociado con neumonía COVID-19; MIS-PARDS, PARDS asociado con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños).

las unidades participantes, 30 de esos pacientes tenían PARDS y cumplían con los criterios de selección (figura 1). La mediana de edad fue de 7,5 (4-11) años, 63% fueron intubados antes del ingreso en UCIP y hubo una distribución similar entre los grupos, 50% de los pacientes presentaron PARDS moderado y 30% PARDS grave (tabla 1).

### Características clínicas por diagnóstico

Según su diagnóstico de COVID-19, 14 (47%) eran MIS-PARDS y 16 (53%) eran C-PARDS (tabla complementaria 3). Se observó compromiso hemodinámico en todos los pacientes con MIS-PARDS y, en pacientes con C-PARDS, en todos menos un paciente (94%). La saturación de oxígeno al ingreso fue mayor en MIS-PARDS con 89% (86-95) en comparación con 85% (78-88) en C-PARDS. Más pacientes con MIS-PARDS tuvieron algún grado de disfunción cardíaca en comparación con los pacientes dentro del grupo C-PARDS (71 vs. 25%,  $p = 0,03$ ), y no se encontraron otras diferencias en las fallas orgánicas y el soporte vasoactivo (tabla 2). Se observó disfunción ventricular

**Tabla 2. Insuficiencia orgánica, soporte vasoactivo y resultados clínicos en el síndrome de dificultad respiratoria pediátrica asociado con COVID-19 según los fenotipos clínicos y los resultados**

|  | Todo<br>n. 30 | MISC-PARDS<br>n. 14 | C-PARDS<br>n. 16 |
|--|---------------|---------------------|------------------|
| Disfunción orgánica                        |               |                     |                  |
| Pulmonary                                  | 30 (100)      | 14 (100)            | 16 (100)         |
| Hemodinámico                               | 29 (96)       | 14 (100)            | 15 (94)          |
| Otro órgano (cualquiera)                   | 17 (57)       | 6 (43)              | 11 (69)          |
| Hematológicas                              | 10 (33)       | 3 (21)              | 7 (44)           |
| Renal                                      | 3 (10)        | 1 (7)               | 2 (13)           |
| Neurológico                                | 6 (20)        | 3 (21)              | 3 (19)           |
| GI/Hepática                                | 3 (10)        | 2 (14)              | 1 (6)            |
| Número de disfunciones orgánicas           |               |                     |                  |
| 1  | 5 (17)        | 2 (14)              | 3 (19)           |
| 2  | 16 (53)       | 7 (50)              | 9 (56)           |
| ≥ 3  | 9 (30)        | 5 (36)              | 4 (25)           |
| Soporte vasoactivo                         |               |                     |                  |
| Cualquier vasoactivo                       | 29 (96)       | 14 (100)            | 15 (94)          |
| Vasopresor                                 | 19 (63)       | 10 (71)             | 9 (56)           |
| Inotrópicos                                | 24 (80)       | 13 (93)             | 11 (69)          |
| Median VIS                                 | 22 (12-50)    | 31 (19-50)          | 18 (10-45)       |
| Resultados                                 |               |                     |                  |
| Días sin ventilador                        | 22 (7-24)     | 23 (21-25)*         | 12 (0-23)        |
| Duración de la estancia en la UCI, días    | 7 (5-9)       | 6 (5-9)             | 7 (5-10)         |
| Duración de la estancia hospitalaria, días | 11 (7-16)     | 13 (8-14)           | 9 (7-18)         |
| Muerte en la UCI                           | 7 (23)        | 1 (7)               | 6 (38)           |

Los datos son n (%) o mediana (IQR). Abreviaturas: GI, gastrointestinal; VIS: escala inotrópica vasoactiva; PARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica; C-PARDS, PARDS asociado con neumonía COVID-19; MIS-PARDS, PARDS asociado con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.



izquierda leve en el 42% de los MIS-PARDS y el 6% de los C-PARDS (tabla complementaria 2), pero no se observó disfunción grave.

### PARDS y mecánica pulmonar

Se diagnosticó PARDS grave en 6 (37%) pacientes con C-PARDS en comparación con 3 (21%) en MIS-PARDS; ambos grupos tenían 50% de PARDS moderado. El índice de oxigenación (OI) en MIS-PARDS fue de 7,5 (4,2-13,6) y en C-PARDS fue de 11,9 (7,8-23). Los volúmenes tidales, las presiones máximas y la

PEEP fueron ligeramente más altos en C-PARDS en comparación con MIS-PARDS. El Pplat y el PD fueron mayores en el grupo C-PARDS. Sin embargo, el  $C_{RS}$  fue el peor. En el grupo MIS-PARDS, hubo una mayor gradiente de PIM a Pplat (tabla 3 y figura 2).

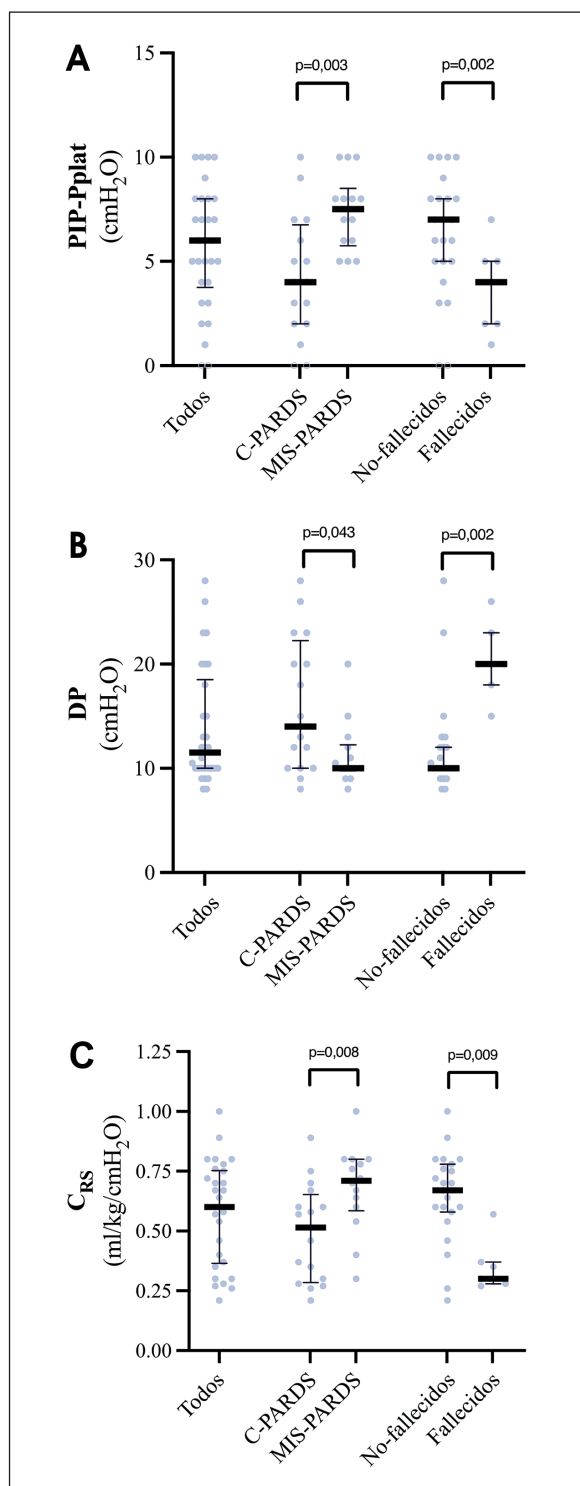
### Resultados clínicos

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad, pero hubo un mayor número de pacientes que murieron en el grupo C-PARDS en comparación con MIS-PARDS (38% vs. 7%,  $p = 0,09$ ). En

**Tabla 3. Intercambio de gases, ajustes de ventilación mecánica y mecánica pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria pediátrica asociado con COVID-19 según los fenotipos clínicos y el resultado**

|  | Todo<br>n. 30    | MIS-PARDS<br>n. 14 | C-PARDS<br>n. 16 |
|--|------------------|--------------------|------------------|
| Oxigenación                              |                  |                    |                  |
| FiO <sub>2</sub>                         | 60 (45-100)      | 53 (40-60)         | 60 (48-100)      |
| PaO <sub>2</sub> , mmHg                  | 80 (60-100)      | 92 (70-129)        | 77 (55-83)       |
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>       | 130 (85-228)     | 163 (129-252)*     | 96 (74-150)      |
| PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 100 | 12 (40)          | 6 (38)*            | 12 (86)          |
| P(A-a) O <sub>2</sub> , mmHg             | 246 (165-399)    | 235 (141-305)      | 336 (175-564)    |
| Índice de oxigenación                    | 9,7 (6,1-19,9)   | 7,5 (4,2-13,6)*    | 11,9 (7,8-23,0)  |
| Gravedad de PARDS                        |                  |                    |                  |
| Leve (4 to < 8)                          | 6 (20)           | 4 (29)             | 2 (13)           |
| Moderado (8 to < 16)                     | 15 (50)          | 7 (50)             | 8 (50)           |
| Severo (≥ 16)                            | 9 (30)           | 3 (21)             | 6 (37)           |
| Posición prona                           | 9 (30)           | 3 (21)             | 6 (38)           |
| Prona duración, horas                    | 48 (48-48)       | 96 (48-96)         | 48 (48-48)       |
| Neuromuscular bloqueo                    | 13 (43)          | 4 (29)             | 9 (56)           |
| Gasometría arterial                      |                  |                    |                  |
| pH                                       | 7,33 (7,19-7,39) | 7,30 (7,22-7,39)   | 7,37 (7,2-7,44)  |
| PaCO <sub>2</sub> , mmHg                 | 44 (33-51)       | 38 (33-51)         | 47 (34-56)       |
| Bicarbonato, mmol/L                      | 21 (17-24)       | 20 (17-23)         | 22 (17-26)       |
| Hemoglobina, g/dL                        | 10,3 (9,6-11,0)  | 10,0 (10,0-11,0)   | 10,6 (9,0-11,5)  |
| Lactato, mmol/L                          | 1,6 (1,0-3,0)    | 1,7 (1,2-3,4)      | 1,4 (0,9-2,6)    |
| Lung mechanics                           |                  |                    |                  |
| PIP, cmH <sub>2</sub> O                  | 28 (24-32)       | 27 (22-30)         | 29 (25-33)       |
| Pplat                                    | 20 (16-30)       | 18 (15-20)*        | 26 (19-30)       |
| PEEP, cmH <sub>2</sub> O                 | 7 (6-11)         | 7 (5-10)           | 8 (7-12)         |
| Paw                                      | 12,7 (11,0-16,4) | 11,5 (10,0-16,0)   | 14,1 (11,6-17,5) |
| V <sub>T</sub> , ml/kg                   | 7 (6-8)          | 7,0 (6,5-8,0)      | 6,5 (6,0-7,5)    |

Los datos son n (%) o mediana (IQR); \* $p < 0,05$  usando la prueba exacta de Fisher o la prueba U de Mann-Whitney. Abreviaturas: FiO<sub>2</sub>: Fracción de oxígeno inspirado; PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno arterial; PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: relación PaO<sub>2</sub> a FiO<sub>2</sub>; P(A-a) O<sub>2</sub>: Gradiente de oxígeno alveolar-arterial; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PaCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono; PIP: Presión inspiratoria máxima; Vt/Kg: Volumen corriente por kilogramo; Pplat: presión de meseta; Pata: presión media de las vías respiratorias; C-ARDS: síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado al coronavirus; PARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica; C-PARDS, PARDS asociado con neumonía COVID-19; MIS-PARDS, PARDS asociado con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños.



**Figura 2.** Diagrama de caja de parámetros calculados de mecánica pulmonar de niños con PARDS asociados a COVID-19, según los fenotipos clínicos y el resultado. **(A)** El componente resistivo del trabajo de la respiración (presión inspiratoria máxima menos sustracción de presión de meseta, [PIP-Pplat]); **(B)** el componente viscoelástico del trabajo de respiración (presión de conducción, DP); **(C)** cumplimiento del sistema respiratorio ( $C_{RS}$ ). (PARDS: Síndrome de dificultad respiratoria aguda pediátrica; C-PARDS, PARDS asociado con neumonía COVID-19; MIS-PARDS, PARDS asociado con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños).

ambos grupos, la causa primaria de muerte fue el shock refractario y la insuficiencia multiorgánica. Todos los pacientes tuvieron cultivos negativos para infección bacteriana, excepto dos pacientes del grupo C-PARDS que murieron debido a bacteriemia. Uno de ellos tenía hemocultivo positivo para estreptococos del grupo viridans y el otro paciente tenía *Pseudomonas aeruginosa*. El paciente con bacteriemia por *Pseudomonas* tenía PARDS grave. Los días sin ventilador fueron significativamente menores en C-PARDS que en MIS-PARDS ( $p = 0,02$ ). C-PARDS tuvo 4 (35%) pacientes que desarrollaron fracaso multiorgánico en comparación con MIS-PARDS con 5 (36%) pacientes. La duración de la estancia en la UCIP fue de 7 (5-10) días en C-PARDS y de 6 (5,9) en MIS-PARDS.

### Análisis secundario: Mecánica pulmonar y mortalidad

No hubo diferencias significativas en  $V_T$  y PEEP entre sobrevivientes y no sobrevivientes, pero  $C_{RS}$  fue significativamente menor en los no sobrevivientes; por lo tanto, PIM, Pplat y PD fueron mayores (todos  $p < 0,05$ ). La ROC de PD y mortalidad mostró un AUC de 0,91 (IC del 95%: 0,81-1,00), y el mejor punto de corte fue 15 cmH<sub>2</sub>O (sensibilidad del 100% y especificidad del 87%). El AUC para Elastance ( $1/C_{RS}$ ) fue de 0,89 (IC del 95%: 0,77-1,00), con el mejor punto de corte de 2,7 ( $C_{RS}$  0,37) (85,7% de sensibilidad y 91,3% de especificidad). El AUC para Pplat fue 0,89 (IC del 95%: 0,76 a 1,00), con el mejor punto de corte de 28 ( $C_{RS}$  0,37) (100% de sensibilidad y especificidad 87%). (Tabla complementaria 4 y figuras complementarias).

### Discusión

La infección por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos tiene dos presentaciones diferentes: infección aguda por COVID-19 y MIS-C. Examinamos y describimos la mecánica pulmonar en pacientes que requirieron ventilación mecánica, con cualquiera de estas dos presentaciones y PARDS. Los parámetros de la mecánica pulmonar fueron diferentes entre los subgrupos, con un mayor componente elástico en el SDRA-C y un mayor componente resistivo en los pacientes con SDRA-MIS.

La fisiopatología de COVID-19 agudo y MIS-C es diferente. Sin embargo, los estudios han descrito características superpuestas en pacientes con MIS-C que desarrollan insuficiencia respiratoria con aquellos con COVID-19 agudo. Estas dos presentaciones de insuficiencia respiratoria secundaria a la infección por SARS-CoV2 tienen una fisiopatología diferente, donde las características del grupo C-PARDS fueron como un SDRA primario clásico de moderado a grave<sup>46</sup>. Las

diferencias clínicas inherentes entre MIS-C y la neumonía aguda por COVID-19 se pueden observar en la presentación de estas entidades. Hay un grupo bien definido de pacientes con MIS-C que tienen una presentación predominantemente respiratoria en lugar de shock, miocarditis o síntomas similares a Kawasaki.

Nuestros criterios de inclusión tuvieron como objetivo incluir pacientes con MIS-C con dicho fenotipo respiratorio y ver si se superponen en las características mecánicas pulmonares con COVID-19 agudo. Incluso excluyendo a los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda moderada y grave para excluir el edema pulmonar causado por disfunción del ventrículo izquierdo como se describe en los criterios PARDS, observamos que el uso de vasopresores y disfunción cardíaca leve fue más frecuente en MIS-C. Ambos grupos tuvieron una duración similar de la estancia en la UCIP, pero los C-PARDS tuvieron menos días sin ventilador y una mayor mortalidad. Además, las diferencias en la mecánica pulmonar descritas apuntan a que la posibilidad de que los pacientes con MIS-C con un componente predominantemente respiratorio sean una superposición entre COVID agudo y MIS-C es poco probable.

Los números C-ARDS con mayor presión de conducción son consistentes con la mecánica y fisiopatología de PARDS según lo descrito por otros autores para PARDS no COVID. Sin embargo, los pacientes que tienen MIS-C con PARDS tenían mediciones en el ventilador con una diferencia más amplia entre la meseta y la presión máxima. Sorprendentemente, el PD y el  $C_{RS}$  de C-PARDS estuvieron cerca de los valores reportados en otras cohortes pediátricas de PARDS virales<sup>32</sup> y otras enfermedades pulmonares restrictivas<sup>39,11,12,15</sup>. Notamos que la PEEP utilizada en C-SDRA parece ser menor que las recomendaciones actuales del manejo pediátrico del SDRA. Una PEEP más baja se ha asociado con una mayor mortalidad en el SDRA, como se ve en el estudio de Khemani et al.<sup>56</sup>. La correlación entre la fisiopatología y estos hallazgos de la mecánica pulmonar necesita ser investigada más a fondo.

Como análisis secundario, se realizó un análisis de mortalidad asociado a la mecánica pulmonar. Nuestros centros participantes registraron una mortalidad histórica por PARDS del 10% antes de la pandemia de SARS-CoV-2. Una posible explicación de la tendencia hacia una mayor mortalidad es el bajo  $C_{RS}$  del grupo C-PARDS, lo que resulta en una PD más alta, un parámetro previo asociado con la mortalidad en pacientes con SDRA. En un análisis exploratorio, encontramos que la PD estaba cerca del discriminador clínico ideal para la mortalidad. Curiosamente, el mejor punto de corte fue 15 cmH<sub>2</sub>O, un número mencionado por diferentes autores en otros estudios. En 2 estudios retrospectivos de niños con VM debido a insuficien-

cia respiratoria hipoxémica aguda, la PD alta ( $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O) se asoció con menos DSV, pero no mortalidad. Este umbral también se ha descrito en adultos. Amato et al, en un meta análisis que incluyó nueve ensayos prospectivos y más de 3.500 pacientes, mostraron que la PD fue la mejor variable correlacionada con la supervivencia, incluso en pacientes dentro de los umbrales habituales de una estrategia de VM protectora pulmonar<sup>51</sup>. Además, las intervenciones que dieron lugar a una disminución de la PD se asociaron con una mayor tasa de supervivencia. Otros autores han confirmado la asociación entre los resultados de PD y SDRA, y un umbral de 15 cmH<sub>2</sub>O, que se ha incorporado en la mayoría de los protocolos de protección pulmonar<sup>51,52</sup> y puede ayudar a comprender la fisiopatología, lo que lleva a un cambio en las estrategias de manejo ventilatorio ante estas presentaciones. La mortalidad de nuestra cohorte puede parecer alta al analizar la supervivencia, muchos estudios reportan una mortalidad entre 10 y 70% en PARDS<sup>37</sup>. Nuestro estudio es una cohorte pequeña con pacientes de cuidados críticos con COVID-19 o MIS-C y PARDS. Es difícil establecer conclusiones con respecto a la mortalidad en comparación con otros estudios. Además, el valor de PD asociado a la mortalidad debe confirmarse con estudios más amplios. Además, hay informes sobre las diferencias en la mortalidad entre los países de ingresos altos y medianos bajos<sup>40,41</sup>.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Reportamos mecánica respiratoria en condiciones cuasiestáticas en modo VCV; por lo tanto, no pueden ser extrapolados a otros modos de MT con un flujo desacelerado, que se utiliza con frecuencia en pediatría<sup>45</sup>. Los datos presentados son los peores durante las primeras 72 horas de ingreso, por lo que las variables dependientes del tiempo no son analizadas<sup>44</sup>. No investigamos otros parámetros asociados con la gravedad o los resultados de PARDS, es decir, espacio muerto o potencia mecánica, porque no era parte de nuestro objetivo<sup>54-56</sup>. Al igual que en muchos estudios multicéntricos, puede haber diferencias en la estrategia ventilatoria entre los hospitales, y las comparaciones no fueron posibles debido a la heterogeneidad de los casos por centro. La falta de consistencia, especialmente la titulación de la PEEP, podría influir en algunos cálculos de la mecánica pulmonar. El pequeño número de pacientes en cada grupo puede dar lugar a errores estadísticos de tipo II en algunas variables analizadas. También existe el riesgo de errores estadísticos de tipo I, dada la ausencia de corrección estadística para las comparaciones múltiples. Finalmente, el pequeño número de casos probablemente influyó en la falta de una diferencia estadística en la mortalidad entre los grupos C-PARDS y MIS-PARDS, aunque la diferencia fue clínicamente relevante (38 vs. 7%). No obstante, consideramos que



nuestros resultados son importantes para definir los grupos de alto riesgo de niños con COVID-19 crítico y como datos generadores de hipótesis para PARDS en la población general de UCIP.

## Conclusiones

Los pacientes con COVID-19 agudo y PARDS tienen características de mecánica pulmonar similares a las PARDS clásicas de moderadas a graves. Los pacientes con MIS-C y PARDS presentaron una mecánica pulmonar similar a la insuficiencia pulmonar obstructiva. Como se observó en otros estudios, una presión impulsora  $\geq 15$  cmH<sub>2</sub>O fue el mejor discriminador para la mortalidad. Las diferencias observadas ayudan a hacer una clara discriminación entre COVID-19 agudo y MIS-C con insuficiencia respiratoria. Estos hallazgos pueden ayudar a guiar las estrategias de manejo de la ventilación para estas dos presentaciones diferentes.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Luciano Gattinoni, Davide Chiumello, Pietro Caironi. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1099-102. DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2
- Tsolaki V, Zakynthinos GE, Makris D. The ARDSnet protocol may be detrimental in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:351. DOI: 10.1186/s13054-020-03081-4
- Hendrickson KW, Peltan ID, Brown SM. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome Before and After Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Clin*. 2021;37:703-16. DOI: 10.1016/j.ccc.2021.05.001
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;383:120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- Haberecker M, Schwarz EI, Steiger P, et al. Autopsy-Based Pulmonary and Vascular Pathology: Pulmonary Endotheliitis and Multi-Organ Involvement in COVID-19 Associated Deaths. *Respiration*. 2021;1-11. DOI: 10.1159/000518914
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323:2329-30. DOI: 10.1001/jama.2020.6825
- Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021;35:351-68. DOI: 10.1016/j.bpa.2020.12.011
- Acosta MAT, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020;56:2002049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2020
- Parcha V, Booker KS, Kalra R, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep-uk*. 2020;11:10231. DOI: 10.1038/s41598-021-89553-1
- Gonzalez-Dambrasuskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational cohort. *Medrxiv*. 2021;2021.08.20.21262122. DOI: 10.1101/2021.08.20.21262122
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325:1074-87. DOI: 10.1001/jama.2021.2091
- Fisler G, Izard SM, Shah S, et al. Characteristics and risk factors associated with critical illness in pediatric COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020;10:171. DOI: 10.1186/s13613-020-00790-5
- González-Dambrasuskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Pediatric Critical Care and COVID19. *Pediatrics*. 2020;146:e20201766. DOI: 10.1542/peds.2020-1766
- Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2020;37:44-7. DOI: 10.1097/PEC.0000000000002306
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1074-80. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2
- Bourgeois FT, Gutiérrez-Sacristán A, Keller MS, et al. International Analysis of Electronic Health Records of Children and Youth Hospitalized With COVID-19 Infection in 6 Countries. *Jama Netw Open*. 2021;4:e2112596. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12596
- Kanthimathinathan HK, Buckley H, Lamming C, et al. Characteristics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection and Comparison With Influenza in Children Admitted to U.K. PICUs. *Critical Care Explor*. 2021;3:e0362. DOI: 10.1097/cce.0000000000000362
- Chao JY, Derespina KR, Herold BC, et al.

- Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) at a Tertiary Care Medical Center in New York City. *J Pediatr*. 2020;223:14-9.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.006
20. Lorenzo VB, Nascimento-Carvalho CM. Differences between children with severe acute lower respiratory infection with or without SARS-Cov-2 infection. *J Infection*. 2021;83:e1-e3. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.05.038
  21. Gattinoni L, Marini JJ. Isn't it time to abandon ARDS? The COVID-19 lesson. *Crit Care*. 2021;25:326. DOI: 10.1186/s13054-021-03748-6
  22. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021;372:n436. DOI: 10.1136/bmj.n436
  23. Reiff DD, Mannion ML, Samuy N, et al. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19:21. DOI: 10.1186/s12969-021-00508-2.
  24. Rimensberger PC, Kneyber MCJ, Deep A, et al. Caring for Critically Ill Children With Suspected or Proven Coronavirus Disease 2019 Infection: Recommendations by the Scientific Sections' Collaborative of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. *Pediatr Crit Care*. 2020;22:56-67. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002599
  25. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):428-39. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350
  26. <https://www.paho.org/en/case-definitions-covid-19-surveillance-16-december-2020>
  27. Alexander PMA, Checchia PA, Ryerson LM, et al. Cardiovascular Dysfunction Criteria in Critically Ill Children: The PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics*. 2022;149:S39-S47. DOI:10.1542/peds.2021-052888f
  28. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
  29. McIntosh AM, Tong S, Deakyn SJ, Davidson JA, Scott HF (2017) Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 18(8):750-757. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001191.
  30. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI: doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
  31. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>. Accessed December, 15<sup>th</sup>, 2021.
  32. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Distributed via the CDC Health Alert Network 2020.
  33. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 2020.
  34. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
  35. Cruces P, González-Dambrauskas S, Quilodrán J, et al. Respiratory mechanics in infants with severe bronchiolitis on controlled mechanical ventilation. *BMC Pulm Med*. 2017;17:129. DOI: 10.1186/s12890-017-0475-6
  36. Khemani RG, Bart RD, Newth CJL. Respiratory monitoring during mechanical ventilation. *Paediatrics and Child Health*. 2007;5(17):193-201. DOI:10.1016/j.paed.2007.02.006
  37. Van Schelven P, Koopman AA, Burgerhof J, et al. Driving Pressure Is Associated with Outcome in Pediatric Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2022;23(3):e136-44. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002848
  38. Schouten LR, Veltkamp F, Bos AP, et al. Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(4):819-29. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001388
  39. Kim SY, Kim B, Choi SH, et al. Oxygenation Index in the First 24 Hours after the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome as a Surrogate Metric for Risk Stratification in Children. *Acute Critical Care*. 2018;33:222-9. DOI: 10.4266/acc.2018.00136
  40. Munoz AC, Tasayco J, Morales W, et al. High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. *Pediatr Res*. 2021;1-5. doi: 10.1038/s41390-021-01547-x
  41. Kitano T, Kitano M, Krueger C, et al. The differential impact of pediatric COVID-19 between high-income countries and low- and middle-income countries: A systematic review of fatality and ICU admission in children worldwide. *Plos One*. 2021;16:e0246326. doi: 10.1371/journal.pone.0246326
  42. Panico FF, Troster EJ, Oliveira CS, et al. Risk Factors for Mortality and Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care*. 2015;16:e194-e200. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000490
  43. Wong JJM, Lee SW, Tan HL, et al. Lung-Protective Mechanical Ventilation Strategies in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;16(7):e194-200. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000490
  44. López-Fernández Y, Azagra AM, Oliva P de la, et al. Pediatric Acute Lung Injury Epidemiology and Natural History Study. *Crit Care Med*. 2021;40:3238-45. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318260caa3
  45. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):115-28. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8
  46. Weiss SL, Asaro LA, Flori HR, et al. Multiple Organ Dysfunction in Children Mechanically Ventilated for Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18:319-29. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001091
  47. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. European Respiratory Journal 2003;22:48s-56. DOI: 10.1183/09031936.03.00420803
  48. Ginsburg S, Conlon T, Himebauch A, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Pediatric Sepsis: Outcomes in a Single-Center Retrospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22:275-85. doi:10.1097/pcc.0000000000002668
  49. Williams FZ, Sachdeva R, Travers CD, et al. Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *J Intensive Care Med*. 2016;34:17-25. doi:10.1177/0885066616685247
  50. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal Monitoring for Hemodynamic Categorization and Management of Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:e17-e26. doi: 10.1097/pcc.0b013e3182a5589c
  51. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55. DOI: 10.1056/NEJMsa1410639.

52. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndromeBMJ Open Respiratory Research. 2019;6:e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420
53. Romano MLP, Maia IS, Laranjeira LN, et al. Driving Pressure–limited Strategy for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Pilot Randomized Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc. 2020;17:596-604. DOI: 10.1513/annalsats.201907-506oc
54. Díaz F, González-Dambrasuskas S, Cristiani F, et al. Driving Pressure and Normalized Energy Transmission Calculations in Mechanically Ventilated Children Without Lung Disease and Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Pediatr Crit Care Med Publish Ahead of Print. 2021. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002780
55. Bhalla AK, Belani S, Leung D, et al. Higher Dead Space Is Associated with Increased Mortality in Critically Ill Children. Crit Care Med. 2015;43:2439-45. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001199
56. Yehya N, Bhalla AK, Thomas NJ, et al. Alveolar Dead Space Fraction Discriminates Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. Pediatr Crit Care Med. 2016;17:101-9. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000613
57. Khemani RG, Parvathaneni K, Yehya N, et al. Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(1):77-89. doi: 10.1164/rccm.201707-1404OC. PMID: 29373802; PMCID: PMC6034123.