REVISTA
NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP) y Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)

Artículo de revisión

Fisiopatología del distrés respiratorio agudo pediátrico (PARDS)

Pathophysiology of pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS)

Pía Escobar Adaros[1]*, Constanza Santander Tapia[2], Macarena Urra Camponovo[2], Camila Werner Ratto[3], Isabel Pogorelow Morales[4]

[1]Hospital de niños Roberto del Río, Santiago, Chile
[2]Clínica Santa María, Santiago, Chile
[3]Universidad de los Andes, Santiago, Chile
[4]Unidad Paciente Crítico Cardiovascular pediátrico, Clínica Santa María, Santiago, Chile

Fecha de recepción: 19/02/2025
Fecha de aceptación: 25/02/2025
Fecha de publicación: 31/03/2025

***Correspondencia:** Pía Escobar Adaros. pia.escobar@gmail.com

Resumen

Introducción: el síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (PARDS) es una entidad caracterizada por una alteración severa del intercambio gaseoso debido a una lesión inflamatoria del pulmón. Su fisiopatología es compleja y difiere en varios aspectos de la observada en adultos, lo que influye en su manejo y pronóstico. **Objetivo:** el objetivo de esta revisión es analizar los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el PARDS, centrándose en la disfunción de la barrera alveolocapilar, la disregulación inflamatoria y la alteración de la mecánica pulmonar. Entre los eventos fisiopatológicos involucrados se encuentran: la disrupción del epitelio alveolar y endotelio capilar, lo que favorece el edema pulmonar y la formación de membranas hialinas; la alteración del surfactante, contribuyendo al colapso alveolar; la activación de la coagulación con formación de microtrombos capilares; y la respuesta inflamatoria desregulada, mediada por macrófagos y neutrófilos, que exacerba el daño tisular. A esto se suman mecanismos relacionados con el manejo intensivo que incluyen la inflamación y daño secundario a la ventilación mecánica (VILI) y las asincronías con el esfuerzo respiratorio del paciente (P-SILI). **Conclusión:** el PARDS es una condición con una fisiopatología multifactorial que compromete la función pulmonar a distintos niveles. Comprender sus mecanismos fisiopatológicos es fundamental para optimizar estrategias terapéuticas y mejorar los desenlaces en la población pediátrica.

Palabras clave: Distrés respiratorio agudo pediátrico. Hipoxemia. Insuficiencia respiratoria. Edema pulmonar. Injuria pulmonar aguda. Síndrome respuesta inflamatoria sistémica.

Abstract

Introduction: pediatric acute respiratory distress syndrome (PARDS) is a condition characterized by severe gas exchange impairment due to inflammatory lung injury. Its pathophysiology is complex and differs in several aspects from that observed in adults, influencing both management and prognosis. **Objective:** this review aims to analyze the main pathophysiological mechanisms involved in PARDS, focusing on alveolocapillary barrier dysfunction, inflammatory dysregulation, and pulmonary mechanics impairment. Key pathophysiological events include disruption of the alveolar epithelium and capillary endothelium, leading to pulmonary edema and hyaline membrane formation; surfactant dysfunction, contributing to alveolar collapse; activation of coagulation with capillary microthrombi formation; and an exaggerated inflammatory response mediated by macrophages and neutrophils, exacerbating tissue damage. Additional mechanisms related to intensive care management include inflammation and secondary lung injury due to mechanical ventilation (VILI) and patient self-inflicted lung injury (P-SILI) caused by respiratory effort asynchronies. **Conclusion:** in conclusion, PARDS is a multifactorial condition affecting pulmonary function at various levels. Understanding its pathophysiological mechanisms is essential to optimizing therapeutic strategies and improving outcomes in pediatric patients.

Keywords: Pediatric respiratory distress syndrome. Hypoxemia. Respiratory insufficiency. Pulmonary edema. Acute lung injury. Systemic inflammatory response syndrome.

Neumol Pediatr 2025; 20(1): 4-13
https://doi.org/10.51451/np.v20i1.606
https://revistaneumologiapediatrica.com/

© 2025 Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica. Este es un artículo open access bajo la licencia **CC BY 4.0**. Publicado con index

Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico (PARDS, por su sigla en inglés, *Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome*) es un síndrome clínico secundario a una inflamación aguda y difusa pulmonar, muchas veces catastrófica, que genera aumento de permeabilidad vascular, injuria pulmonar y pérdida de tejido aireado[1] por afectación severa de la barrera alvéolocapilar. Constituye una condición heterogénea y grave, con impacto clínico variable según características del paciente (edad, comorbilidades, condición torácica, desarrollo del sistema inmunológico y cardiovascular), grado de inflamación pulmonar y etiología. Su manifestación principal es la insuficiencia respiratoria aguda severa, siendo muy relevante en las unidades de pacientes críticos pediátricos dado su alto impacto en morbimortalidad. Afecta al 3,2 % de los pacientes que ingresan a estas unidades y al 6,1 % de quienes se conectan a ventilación mecánica (VM)[2].

En los últimos años se ha elaborado una definición exclusiva para la población pediátrica, siendo la actualización más reciente la correspondiente al segundo consenso internacional para el diagnóstico y manejo del PARDS (PALICC-2) del 2023[3]. En esta se define PARDS de acuerdo a una serie de criterios asociados con la insuficiencia respiratoria aguda (**Tabla 1**). Existen múltiples aspectos relevantes de la definición que no se relacionan con la fisiopatología y, por lo tanto, no serán objetivos del presente artículo.

Conceptos fisiológicos

El pulmón debe contar con su estructura conservada (epitelio alveolar, endotelio capilar, membranas basales y superficie alveolar indemnes) para un funcionamiento eficiente[3]. La integridad de la barrera alveolocapilar es esencial para separar los compartimientos acuoso y gaseoso y permitir así un adecuado intercambio de gases, defensa frente a microorganismos inhalados y surfactante funcional que reduzca la tensión superficial y evite el colapso alveolar[4]. El equilibrio hidrostático entre capilares (componente endotelial) e intersticio genera un constante flujo de fluidos hacia el espacio intersticial. La superficie del epitelio alveolar se compone en un 90 % por células alveolares planas delgadas o neumocitos tipo I, fundamentales para el intercambio gaseoso. Las células alveolares cúbicas o neumocitos tipo II constituyen el 10 % restante. Éstos últimos se encargan de producir surfactante, transportar iones (transporte activo de sodio y cloro desde el lumen alveolar al intersticio)[4], proliferar y diferenciarse a neumocitos tipo I post-injuria y reabsorber el exceso de líquido alveolar[5]. Este líquido es drenado luego por el sistema linfático intersticial pulmonar hacia la circulación. En condiciones normales, la barrera epitelial es menos permeable que la endotelial[4]. La permeabilidad paracelular a través del epitelio alveolar se determina entonces por las uniones estrechas transmembrana y las proteínas, solutos e iones que los estimulan[4]. Cuando el sistema tiene un desempeño adecuado, se sostiene el estatus

Tabla 1. Diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico de acuerdo con la actualización de su definición (PALICC-2).

Variable	Definición			Comentario
Edad	Excluye pacientes con enfermedad pulmonar perinatal			En RN se sugiere usar definición de Monreux†
Tiempo	Dentro de los 7 días posteriores a la agresión clínica conocida			
Origen del edema	No completamente explicado por falla cardiaca o sobrecarga de fluidos			
Imagen de tórax	Nuevas opacidades (uni o bilaterales) compatibles con enfermedad pulmonar parenquimatosa aguda que no se deben principalmente a atelectasias o derrame pleural			Si no se dispone de imagen debe considerarse diagnóstico posible de PARDS.
Oxigenación	**Definición**	**Leve o moderado**	**Severa**	Debe medirse en condición clínica estable. Debe estratificarse desde las 4 horas del diagnóstico inicial.
VMI	IO ≥ 4 ISO ≥ 5	IO < 16 ISO <12	IO ≥ 16 ISO ≥ 12	
VNI (interfaz *total face**, mínimo PEEP 5cmH_2O)	PaO_2/FiO_2 ≤ 300 SpO_2/FiO_2 ≤ 250	PaO_2/FiO_2 100-300 SpO_2/FiO_2 150-250	PaO_2/FiO_2 ≤ 100 SpO_2/FiO_2 ≤ 150	
Población especial				
Cardiopatía cianótica	Deterioro agudo de la oxigenación no debe explicarse por enfermedad cardíaca			Las poblaciones especiales no se estratifican por severidad.
Enfermedad pulmonar crónica	Deterioro agudo de la oxigenación respecto al basal			

VMI: ventilación mecánica invasiva; VNI: ventilación no invasiva; PEEP: presión al final de espiración; PaO_2: presión parcial arterial de oxígeno; SpO_2: saturación de oxígeno del oxímetro de pulso; IO: índice oxigenación (presión media vía aérea (PMVA)[cmH_2O] x FiO_2/PaO_2 [mmHg]); ISO: índice de saturación de oxígeno (PMVA [cmH_2O] x FiO_2/SaO_2 [mmHg]).
*Los niños con ventilación no invasiva con interfase nasal o cánula nasal de alto flujo no son elegibles para PARDS, pero se consideran como posibles casos de PARDS si se cumple este umbral de oxigenación.
†La definición de Monreux es la recomendada para el Síndrome de distrés respiratorio agudo (NARDS), de su sigla en inglés "*Neonatal Acute Respiratory Distress Syndrome*") cuando se conocen sus criterios y características[34].
Traducido y modificado en base a la publicación de Yehya N[3].

Tabla 2. Orientación etiológica del distrés respiratorio agudo pediátrico.

Injuria pulmonar directa (alveolar-epitelial)	Injuria pulmonar indirecta (endotelial-capilar)
Neumonía	Sepsis o SIRS
Aspiración	Shock
Quemadura de la vía aérea	Politraumatismo
Inmersión	Pancreatitis aguda
Contusión o trauma pulmonar	Gran quemado
	TRALI o transfusión masiva
	TEC
	Sobredosis o intoxicaciones

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TRALI: injuria pulmonar secundaria a transfusión de hemoderivados, de su sigla en inglés *Transfussion acute lung injury*; TEC: traumatismo encefalocraneano. Basado y traducido de Heidemann S[5].

de los alvéolos como unidades repletas de aire, sin líquido en su interior, con múltiples uniones estrechas funcionales en el epitelio.

Fisiopatología del PARDS

La falla respiratoria en PARDS es compleja y su comprensión aún es parcial. Los mecanismos involucrados requieren la participación y activación de múltiples vías que se superponen incluyendo vías de respuesta a la injuria pulmonar, inflamatorias, de la coagulación y fibrinolisis, pulmonares y sistémicas[6,7]. Esta cascada inflamatoria depende de la integridad celular, donde epitelio y endotelio juegan un rol central. Las diferentes vías moleculares se desregulan en el transcurso evolutivo del PARDS, generando una activación excesiva y difusa, dañina a nivel alveolocapilar pulmonar y sistémico, constituyendo los distrés de evolución más severa, de lenta recuperación y en algunos casos refractarios. A continuación, se revisarán los aspectos generales fisiopatológicos de PARDS.

I.Etiología

El PARDS responde a múltiples etiologías, y los mecanismos fisiopatológicos instaurados varían dependiendo del desencadenante. Se diferencian los de origen pulmonar, iniciados luego de daño epitelial-alveolar o directos; de aquellos de origen extrapulmonar, iniciados con daño al endotelio capilar o indirecto (**Tabla 2**). Las causas más frecuentes son neumonía y sepsis respectivamente.

II.Mecanismos de lesión pulmonar en PARDS

El aumento global de paso de líquido, proteínas y mediadores inflamatorios al espacio alveolar y la disminución de remoción activa del fluido intra-alveolar por neumocitos, debido al proceso inflamatorio, constituyen la base fisiopatológica en PARDS. Los mecanismos fisiopatológicos de lesión pulmonar se presentan en la **figura 1** y se explican a continuación:

A. Disfunción alveolo-capilar: la alteración de la integridad del endotelio y epitelio pulmonar resultan en la acumulación de líquido en el espacio intra-alveolar, alto en proteínas, causando edema alveolar[4,6]. En la **Tabla 3** se listan los eventos principales, los que se explican a continuación.

i. *Disrupción del epitelio alveolar (lesión y disfunción):* los diferentes tipos de injuria epitelial (directo e indirecto) rompen la barrera alveolo-capilar, facilitan la acumulación de fluido alveolar rico en proteínas y generan expresión y activación de diversas molé-

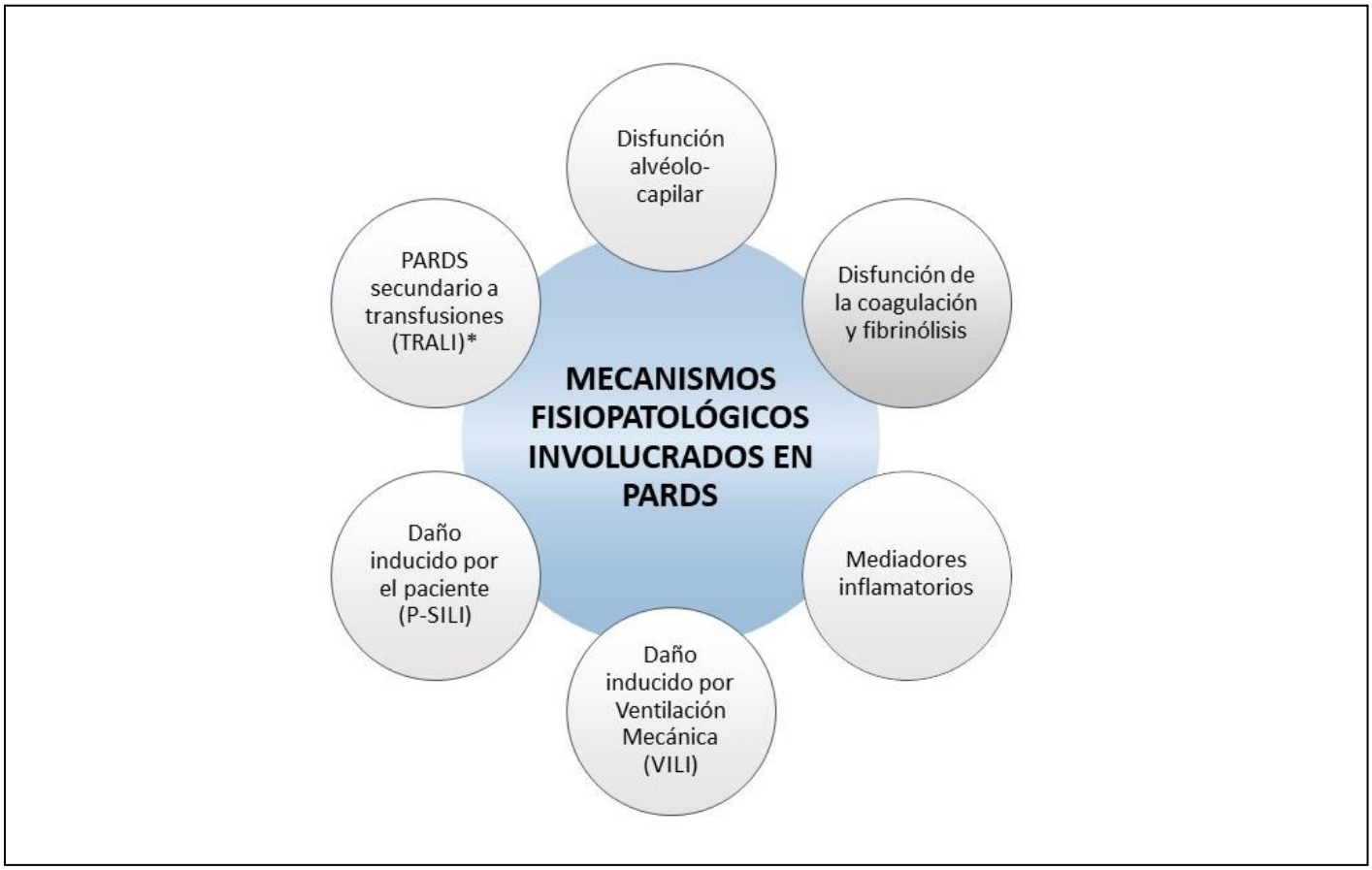

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos participantes en PARDS.
*PARDS secundario a TRALI no se ahondará en el presente artículo dado que constituye una etiología indirecta particular y específica.

culas de adhesión que activan vías proinflamatorias y procoagulantes. Los aumentos de permeabilidad pueden llevar a necrosis de células epiteliales y la consecuente destrucción de la membrana basal alveolar[6], impidiendo el transporte de fluidos a través del epitelio (lo que impide mantener el espacio alveolar seco) dificultando directamente el intercambio gaseoso.

ii. *Disrupción de la integridad del endotelio pulmonar:* las células endoteliales pulmonares desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del PARDS. Múltiples son los agentes nocivos para el endotelio pulmonar, entre ellos, microorganismos circulantes, patrones moleculares celulares circulantes, citoquinas, y contenido intracelular tras lisis celular. Al lesionarse, el endotelio se activa y produce una estimulación desregulada de moléculas de adhesión que incluyen moléculas de adhesión leucocitaria, selectinas, y citoquinas[8]. La debilidad o pérdida de interacciones con cadherinas en las uniones estrechas explican los defectos moleculares esenciales subyacentes de la disrupción endotelial[4]. Estos cambios de integridad y tono vascular resultan en hiperpermeabilidad e hiperfiltración (empeorando el edema pulmonar), inducen un estado procoagulante y potencian la regulación positiva de moléculas inflamatorias. Así, el endotelio tiene un rol activo en el alza de citoquinas proinflamatorias. Al perpetuarse este daño, se genera necrosis y fragmentación del endotelio que lleva a permeabilidad vascular manifestándose una disfunción endotelial generalizada grave. La injuria masiva endotelial es una de las características con mayor impacto en la severidad y el principal mecanismo de falla inflamatoria sistémica[4]. Algunos ejemplos de moléculas expresadas por el endotelio son la trombomodulina y angiopoyetina-2 cuyo aumento de niveles se han asociado a mayor mortalidad en niños[9-11]; factor von Willebrand (fvW), inhibidor del factor tisular (FT), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)[12,13], IL-8[14,15] e IL-10[16], entre otras. La formación de espacios endoteliales a escala micrométrica también es una causa de la hiperpermeabilidad y trombosis microvascular pulmonar[17] que aumenta el espacio muerto, intensificando la alteración V/Q y consecuentemente dificultando el intercambio gaseoso y por lo tanto, intensificando la severidad del PARDS. Este daño severo microvascular predispone a hipertensión arterial pulmonar y disfunción cardiaca derecha[6], ambas asociadas a peor pronóstico global.

iii. *Disfunción del surfactante:* el surfactante reduce la tensión superficial a través de sus proteínas B y C (SpB y SpC) y participa en la respuesta inmune a través de sus proteínas A y D (SpA y SpD). Una característica distintiva del PARDS producto del daño epitelial es la menor secreción de surfactante por los neumocitos tipo II en los alvéolos y la consecuente disfunción de éste (pudiendo incluso inactivarse)[6]. Su reducción ocurre por pérdida de proteínas en torno al aumento de permeabilidad; y por mayor degradación secundaria al aumento de proteínas, fibri-

Tabla 3. Cambios progresivos a nivel de la barrera alveolo-capilar en PARDS.

BARRERA ALVÉOLO-CAPILAR			
	Normal	**Lesión leve**	**Lesión severa**
Epitelio	El espacio aéreo está seco	Edema leve	Edema severo
	Uniones estrechas epiteliales intactas	Uniones estrechas interrumpidas	Severa alteración de uniones estrechas Necrosis epitelial
	Glicocálix epitelial intacto	Desprendimiento leve del glicocálix	Desprendimiento del glicocálix
	Producción normal de surfactante	Disminución de la producción de surfactante	Formación de membranas hialinas
	Transporte vectorial de sodio y cloro	Transporte deficiente de sodio y cloro	Ausencia de transporte de sodio y cloro
		Las células epiteliales activadas secretan quemoquinas y expresan moléculas de adhesión	Mayor aumento de quemoquinas y moléculas de adhesión
Endotelio	Uniones estrechas endoteliales intactas	Uniones estrechas interrumpidas Fuga de líquido paracelular del plasma	Mayor disrupción endotelial con tránsito de líquido fuera del capilar
	Glicocálix endotelial intacto	Glicocálix endotelial lesionado	Pérdida del glicocálix endotelial
	No se expresan moléculas de adhesión	Moléculas de adhesión reguladas positivamente	Disrupción endotelial mayor con tránsito de líquido fuera del capilar
	Glóbulos blancos (neutrófilos incluidos), GR y plaquetas transitan libremente por los capilares.	GR pueden lesionarse al transitar por el capilar. PMN adherentes	Lesión de GR Transmigración de PMN Microtrombos plaquetarios GR en el espacio aéreo

GR: Glóbulos rojos; PMN: polimorfonucleares. Basado y sintetizado de Bos LDJ[6].

nógeno, y productos de degradación de fibrina en el espacio alveolar[4]. Su disfunción responde al aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) liberadas por neutrófilos activados[4]. En consecuencia, se genera un aumento de la tensión superficial con menor distensibilidad, aumentando la inestabilidad alveolar lo que favorece el desarrollo de atelectasias. Asimismo, la mayor presencia de proteínas del surfactante en el espacio alveolar promueve mayor lesión de células epiteliales alveolares[18]. Dado que el surfactante posee además propiedades antibacterianas (SpA y SpD), su destrucción es un mecanismo para favorecer las sobreinfecciones bacterianas[6].

iv. *Membranas hialinas:* el daño alveolar difuso es el hallazgo patológico más frecuente en pacientes que cursan con PARDS[6]. Se caracteriza por alveolitis neutrofílica y depósitos de membranas hialinas. Estas últimas se definen como depósitos proteinaceos ricos en fibrina a lo largo de la membrana basal alveolar[3], las cuáles son predominantes en áreas de evidente daño pulmonar epitelial.

B. Disfunción de la coagulación y fibrinólisis: en el PARDS se produce un desequilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, favoreciendo la formación de fibrina, lo cual es una consecuencia y a su vez, un contribuyente de la progresión del daño. La activación de células endoteliales, impulsada por hipoxia, citoquinas y mediadores inflamatorios, genera un cambio hacia un estado de activación disfuncional (contrario al estado anti-inflamatorio y antitrombótico normal), con propiedades pro-trombóticas y pro-adhesivas[7]. Este proceso requiere la expresión de moléculas de adhesión leucocitarias y plaquetarias asociadas a alzas significativas del FT y fvW[13]. Niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) tienen un rol activo en el estado procoagulante que disminuye la actividad fibrinolítica, baja los niveles de proteína C anticoagulante e incrementa el FT[4]. Las plaquetas, al interactuar con neutrófilos y monocitos, producen citoquinas proinflamatorias, contribuyendo también a la lesión pulmonar, de capilares alveolares y a la reactividad vascular pulmonar[18]. A medida que se activa la vía intrínseca de la coagulación se describe trombosis intravascular secundaria a la descamación del endotelio pulmonar[4]. Actualmente, no existen estudios en niños que clarifiquen las vías que sustentan el estado protrombótico en PARDS.

C. Regulación inflamatoria y respuesta sistémica reconocidas en PARDS: el actor principal del desarrollo de PARDS es la inflamación secundaria a una condición clínica aguda (neumonía, sepsis, trauma, transfusión, etc.), generando una cascada de citoquinas proinflamatorias responsables de perpetuar el daño epitelial y endotelial[19]. La respuesta primaria dependiente del sistema inmune innato inicia luego de que los microorganismos liberan moléculas proteicas que estimulan la respuesta proinflamatoria, con un aumento explosivo de citoquinas y quemoquinas inflamatorias.

i. Los *macrófagos alveolares* desempeñan un papel central en la inflamación pulmonar. Al inicio de la inflamación migran hacia el espacio alveolar, donde habitualmente no existen. Desde allí, al activarse, liberan mediadores inflamatorios que reclutan más leucocitos circulantes (neutrófilos y macrófagos) aumentando su paso al intersticio pulmonar y el espacio alveolar[4]. La interacción entre neutrófilos, plaquetas y la pared de los vasos causa lesiones endoteliales y perpetúa la liberación de neutrófilos, contribuyendo al daño pulmonar. Al promover la respuesta inflamatoria, activan la respuesta inmune innata y adquirida teniendo el efecto local descrito, pero también sistémico. Algunos mediadores inflamatorios asociadas a macrófagos incluyen ROS, proteasas, mediadores derivados de lípidos, prostaglandinas y leucotrienos[6].

ii. Cuando el insulto inicial es pulmonar (PARDS directo) la respuesta inflamatoria moviliza en primera instancia a *neutrófilos* hacia el pulmón, atravesando el endotelio para alcanzar el espacio alveolar e intersticio. Su rol principal incluye la quimiotaxis potente al pulmón vía moléculas de adhesión (P-selectina, CD11/18, ICAM-1); liberación de citoquinas que aumentan su deformabilidad ($C5_a$, leucotrienos, IL-8, endotoxinas); liberación de su contenido proteico induciendo proteólisis y liberando antiproteasas (disminuyen la apoptosis celular y el clearance de macrófagos) y derivados de ácido araquidónico[4,20]. Todo este contenido molecular genera mayor inflamación pulmonar y destrucción local. En PARDS indirectos, la inflamación sistémica genera aumento de citoquinas y activación de neutrófilos en sangre con lesión pulmonar secundaria. Así, la presencia de neutrófilos activados es crítica para el desarrollo de PARDS[4].

iii. Los *biomarcadores plasmáticos* son directos activadores y perpetuadores de inflamación en PARDS. Como se ha descrito, todas las células participantes estimulan vías o secretan directamente citoquinas y quemoquinas que generan daño pulmonar agudo. Diversas cohortes publicadas han demostrado asociación de niveles plasmáticos de citoquinas que incluyen IL-6, IL-8, IL-10, receptor de TNF-α (TNFR) y factor de crecimiento fibroblástico 3, con mortalidad y duración de la VM[13,15,21,22]. Al evaluar IL-8 y el receptor de TNF en comparación al índice de oxigenación (IO), los dos primeros fueron superiores en predecir *outcomes* de mortalidad y morbilidad[21], surgiendo como marcadores con rol pronóstico en PARDS. SRAGE (forma soluble del receptor para productos finales de glicación avanzada) es considerado un marcador de daño epitelial pulmonar, se ha asociado de forma independiente a mortalidad en niños con PARDS directo (injuria pulmonar primaria), así como en disfunción orgánica sistémica y mortalidad en PARDS indirecto. Este efecto se modularía vía TNF-α [23]. En relación al daño vascular-endotelial, biomarcadores como angiopoyetina-2 y trombomodulina se elevan en niños con PARDS[13], esta última asociándose a menor función pulmonar tras el PARDS[24].

La interacción de mediadores inflamatorios con macrófagos, neutrófilos y complemento, va a determinar el edema propio del PARDS. Si bien existe conocimiento específico de las señales activas y sobreexpresadas en PARDS, los factores críticos no se comprenden del todo y se predice pueden variar en niños y adultos, y también según etiología.

Tabla 4. Citoquinas y quemoquinas elevadas en asociación a la patogénesis del PARDS.

Mediador inflamatorio	Origen	Función
Interleucinas		
IL-1 alpha y beta	Macrófagos alveolares Células epiteliales Células endoteliales	Activa la inflamación pulmonar, aumenta permeabilidad vascular, estimula producción de otras citoquinas
IL-6	Macrófagos alveolares Células epiteliales Células endoteliales	Promueve inflamación sistémica, activa producción de proteínas de fase aguda
IL-8	Macrófagos alveolares Células epiteliales Células endoteliales	Potente quimioatrayente de neutrófilos, promueve su activación y liberación de NETs
IL-10	Linfocitos T reguladores, Macrófagos	Regula la inflamación, inhibe la producción de IL-1, IL-6, TNFα y otros mediadores inflamatorios
IL-1Ra	Macrófagos, monocitos, células epiteliales y hepáticas	Inhibe efecto inflamatorio IL-1 Limita permeabilidad vascular y daño epitelial Muchas veces insuficiente para contrarrestar IL-1
Factor necrosis tumoral		
TNFα	Macrófagos alveolares, neutrófilos	Induce apoptosis celular, aumenta permeabilidad endotelial, promueve liberación de otras citoquinas inflamatorias.
TNFR1 y 2	Células endoteliales y epiteliales	Prolonga acción inflamatoria de TNFα
Factores del complemento		
C3 y C4	Hígado	Activan cascada del complemento, promueven la inflamación y opsonización de patógenos
C5a	Producto de activación del complemento	Potente quimioatrayente de neutrófilos,↑ permeabilidad vascular
Proteínas asociadas al surfactante		
SpA	Neumocitos tipo II	↑ favoreciendo colapso alveolar
SpD	Neumocitos tipo II	↓ asociando mayor inflamación y menor protección contra la infección
Moléculas de adhesión leucocitaria		
Selectina-L	Leucocitos	Facilita rodamiento sobre el endotelio Adhesión de neutrófilos y monocitos
Selectina-E	Células endoteliales activadas	Favorece adhesión de leucocitos
Selectina-P	Plaquetas y células endoteliales activadas	Permite detención y adhesión firme de leucocitos
LFA-1	Endotelio	Se une a ICAM-1 permitiendo la detención y adhesión de los leucocitos
MAC-1	Endotelio	Involucrada en fagocitosis y adhesión de ICAM-1 y fibrinógeno
ICAM-1	Endotelio	Ligando de LFA-1 y Mac-1
VE-cadherina	Endotelio	Mantiene integridad del endotelio, regula transmigración leucocitaria
Otros		
FGF-3	Células epiteliales y endoteliales	Estimula reparación del epitelio pulmonar y angiogénesis.
sRAGE	Neumocitos tipo I ante daño celular	Biomarcador de lesión alveolar (daño epitelial severo)
Angiopoyetina 2	Células endoteliales activadas	↑ permeabilidad capilar (Agrava edema pulmonar). Desequilibrio con angiopoyetina-1 favorece disfunción vascular.
PAI-1	Células endoteliales y epiteliales alveolares	Inhibe fibrinolisis, favorece formación de microtrombos
PCR	Hígado	↑ en respuesta a IL-6 y TNFα. Marcador de inflamación sistémica.

IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; IL-8: interleucina 8; IL-1Ra: Antagonista Re IL-1 (IL-1a); NETs: trampas extracelulares de neutrófilos; SpA: proteína A del surfactante; SpD: proteína D del surfactante; PCR: proteína C reactiva; LFA-1: antígeno asociado a la función de linfocitos 1, compuesto por CD11a/CD18; MAC-1: antígeno de macrófagos 1, compuesto por CD11b/CD18; ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1, CD54 perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas; VE-Cadherina: cadherina endotelial-vascular; TNFα: factor de necrosis tumoral; TNFR1 y TNFR2: receptor soluble de TNFα 1 y 2 respectivamente; FGF: factor de crecimiento fibroblástico; sRAGE: receptor soluble de productos finales de glicación avanzada; PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno-1.

La desregulación de estas vías inflamatorias y consecuentemente, los niveles plasmáticos elevados se asocian a severidad y mortalidad[25]. Aunque sabemos que el descenso de éstas en diversos estudios ha mostrado asociación con la supervivencia, es muy probable que la asociación de ciertas citoquinas pueda anticipar la evolución. Una lista de los biomarcadores mencionados en la literatura se muestra en la **tabla 4**.

III.Mecanismos fisiopatológicos relacionados con la mecánica pulmonar

Debido a las características del PARDS, se genera un impacto mecánico pulmonar indiscutible impidiendo el normal intercambio de gases. En su fisiopatología coexisten prácticamente todas las características de insuficiencia respiratoria. Existe ocupación alveolar no homogénea provocando una disminución de la capacidad residual funcional (CRF), aumento del espacio muerto, reducción de la distensibilidad del sistema respiratorio impidiendo que las áreas dependientes participen de la ventilación[6], resultando en zonas de consolidación, atelectasias e hipoxia[5] imposibilitando el intercambio gaseoso. La hipoxemia arterial responde a alteraciones V/Q y *shunts* intrapulmonares desde el inicio de la inflamación, lo cual sumado a la disminución de la *compliance* pulmonar genera un severo compromiso de la ventilación[26,27]. Por otro lado, la deficiencia de surfactante predispone a atelectasias lo que disminuye aún más la *compliance* pulmonar con el secundario aumento del trabajo respiratorio (26). Así, sólo una pequeña porción del parénquima pulmonar participa en la ventilación alveolar, término asentado como *baby lung*[5,25]. Estos efectos se resumen en la **tabla 5**.

A. Injuria pulmonar inducida por ventilación mecánica (VILI): la VM tiene un rol inflamatorio perpetuando la injuria pulmonar debido a la interacción física que genera entre presiones y volúmenes de la vía aérea. El daño se produce por sobredistensión y/o pérdida de reclutamiento alveolar de manera que altos volúmenes y/o altas presiones inspiratorias exacerban la injuria pulmonar[6]. El daño físico celular inflama las células endoteliales-alveolares, aumentando los mediadores inflamatorios que empeoran el daño pulmonar generando un círculo vicioso. El estrés mecánico de la VM contribuye también a la injuria vascular, con estiramiento de las células endoteliales secundarias a la sobredistensión y el aumento de presión vascular[4,28]. Estos mecanismos incluyen:

i. *Sobredistensión (volúmenes altos o volutrauma) y presiones de vía aérea elevadas* (barotrauma), usualmente medidas a través de la presión media de vía aérea, se potencian traduciendo un aumento de presión transpulmonar[28,29]. Ambas resultan de la disminución de la *compliance* del pulmón inflamado y de la heterogeneidad de las consolidaciones pulmonares y de regiones sobredistendidas, con áreas dependientes que no participan de la ventilación alveolar[6]. Esta interacción favorece la lesión alveolar y la progresión del daño.

ii. *Reclutamiento y desreclutamiento consecutivo* de unidades alveolares o atelectrauma[29]. La apertura y colapso repetitivo inefectivo resulta de la alteración del surfactante (en producción y disfunción) debido al relleno alveolar patológico y daño epitelial alveolar.

iii. El alto número de células y mediadores proinflamatorios que ingresan a la circulación sanguínea perpetúan la inflamación sistémica favoreciendo la falla orgánica extrapulmonar (biotrauma)[29].

El pulmón en PARDS tiene una menor CRF (*baby lung*)[30,31] por lo que el riesgo de generar deformación excesiva del tejido (*strain* patológico) y VILI en respuesta a una sobrecarga mecánica anormal es mayor[32]. El volumen corriente (Vt)

Tabla 5. Mecanismos fisiopatológicos que afectan la mecánica pulmonar en PARDS.

Mecanismo	Descripción
Alteración del intercambio gaseoso	Desequilibrios en la perfusión pulmonar por el compromiso endotelial y desequilibrios de coagulación y fibrinolisis ↑Vmin con aumento del WR*. Alteración de difusión por compromiso de la barrera alveolo-capilar.
↓ *Compliance* Pulmonar	El edema, la inflamación, la fibrosis y el colapso alveolar ↓ la distensibilidad pulmonar, aumentando el trabajo respiratorio. Uso de PEEP mejora la *compliance* pulmonar.
↑ Resistencia de la vía aérea	Secreciones, atelectasias, broncoespasmo, edema aumentan la resistencia al flujo aéreo, dificultando la ventilación.
↑ Espacio Muerto	Alteración de la perfusión pulmonar (↑ fracción de shunt pulmonar) impide un adecuado intercambio gaseoso.
↓ CRF	Colapso alveolar ↓ el volumen pulmonar al final de la espiración, afectando la oxigenación.
Alteración en la relación ventilación-perfusión (V/Q)	Áreas mal ventiladas y mal perfundidas, presencia de shunt intrapulmonares, empeoran el intercambio gaseoso y contribuyen a la hipoxemia refractaria
↑ Demanda metabólica	La hipoxia y la inflamación sistémica ↑ el consumo de oxígeno y el trabajo respiratorio.
↑ Postcarga derecha	La hipertensión pulmonar secundaria al daño endotelial lleva a ↑ Vmin, ↑ $PaCO_2$ y falla cardíaca derecha

CRF: capacidad residual funcional; Vmin: ventilación minuto; WR: trabajo respiratorio; PEEP: presión positiva al final de la espiración; $PaCO_2$: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; Vt: volumen tidal.
*Mayor volumen de la respiración no logra eliminar CO_2 (alteración del intercambio gaseoso), dado esto si uno usara Vt bajos disminuye carga respiratoria.

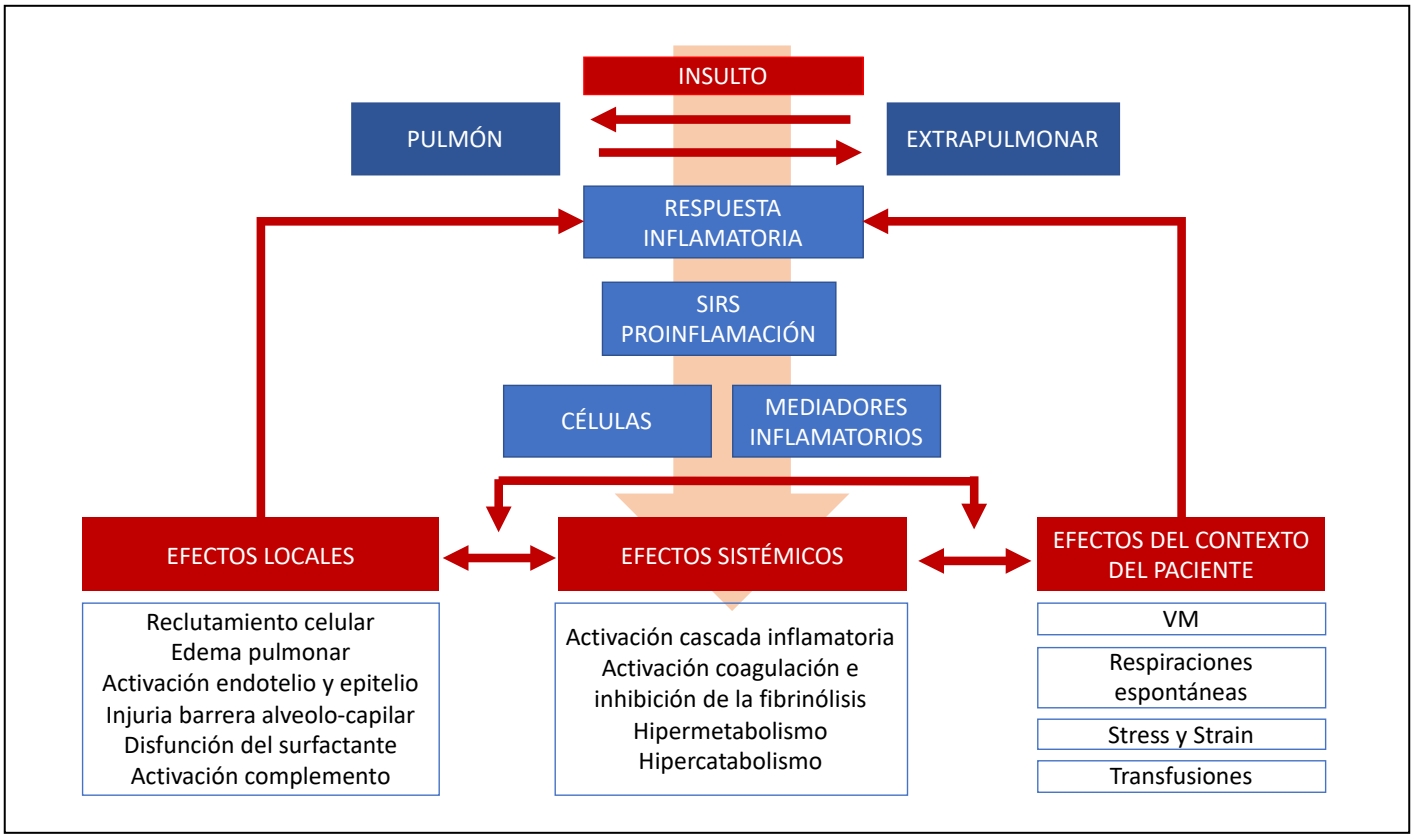

Figura 2. Resumen de eventos fisiopatológicos desencadenantes de PARDS.
SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. VM: Ventilación Mecánica.

es clave para regular los mecanismos físicos que empeoran la inflamación. La ventilación inadecuada agrava aún más los cambios vasculares facilitando la hipertensión pulmonar. De aquí la importancia de utilizar Vt bajos (protectores) minimizando la injuria pulmonar epitelial y endotelial[4,19].

B. Injuria pulmonar autoinducida por el paciente (P-SILI): constituye la lesión por esfuerzo excesivo durante las ventilaciones espontáneas del paciente. Los mismos efectos deletéreos descritos para VILI aplican como consecuencia a esfuerzos inspiratorios espontáneos. El aumento del impulso ventilatorio de origen central (*drive* ventilatorio) sumado a la generación de grandes oscilaciones (*swings*) de presión negativa intratorácica favorece la generación de edema pulmonar y daño por sobreestiramiento del tejido pulmonar. El estiramiento cíclico del epitelio activa vías proinflamatorias mecano-sensibles que intensifican la producción de citoquinas y quemoquinas[6]. Así, la asincronía ventilatoria aumenta el esfuerzo respiratorio, favoreciendo la generación de presiones intratorácicas elevadas. Estas, al generarse sobre la base de presiones pleurales muy negativas[6,31,33], aumentan la separación entre células epiteliales y con la membrana basal, impidiendo el transporte de fluidos transepitelial y aumentando la muerte celular (cambios ya descritos en PARDS)[6]. Todo lo anterior genera estrés pulmonar, cambios hemodinámicos y en definitiva mayor VILI[31]. La distribución heterogénea de apertura-cierre genera un patrón mecánico de fuerzas injuriosas no definido, siendo las zonas más dañadas por P-SILI[32] no anticipables. Así, la inflación/deflación dinámica durante todo el proceso inflamatorio genera más daño empeorando el contexto clínico.

Conclusión

El PARDS constituye una inflamación difusa y grave del pulmón. El grado de compromiso local y sistémico en las vías involucradas constituyen las variantes fenotípicas que se observan frente a un paciente, determinando su heterogeneidad. Las características principales de su presentación incluyen un aumento de la permeabilidad epitelial y vascular, condicionando la disrupción de la membrana alveolocapilar asociado a un aumento desmedido de citoquinas inflamatorias. El PARDS puede tener consecuencias graves que incluyen la falla respiratoria hipoxémica, hipertensión pulmonar y procesos inflamatorios secundarios que, hasta el momento, no se pueden anticipar por completo. En la **figura 2** se presenta un resumen gráfico de la fisiopatología del PARDS. Se espera mejorar la comprensión de esta condición mediante la combinación de biomarcadores (proteínas, metabolitos y datoss genéticos), que permitan establecer fenotipos inflamatorios con valor pronóstico.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Responsabilidades éticas

Las autoras declaran que este es un artículo original de revisión de la literatura, el cual no incluye datos sensibles de

pacientes ni de instituciones específicas. Tampoco se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Contribución de autoría

Pía Escobar Adaros: concepción, diseño, redacción de borrador inicial, revisión y redacción de versión final.

Constanza Santander Tapia: concepción, revisión, confección de tablas de resumen de datos.

Macarena Urra Camponovo: búsqueda de artículos y análisis, revisión de borrador.

Camila Werner Ratto: búsqueda de artículos y análisis, revisión de borrador.

Isabel Pogorelow Morales: diseño de gráficas de resumen, revisión de versión final.

Referencias

1. 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. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669.
2. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. Lancet Respir Med. 2019;7(2):115–28. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30344-8.
3. Yehya N, Smith L, Thomas NJ, Steffen KM, Zimmerman J, Lee JH, et al. Definition, Incidence, and Epidemiology of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: From the Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(12 Suppl 2):s87–s98. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003161.
4. Sapru A, Flori H, Quasney MW, Dahmer MK. Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(5):S6–S22. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000431.
5. Heidemann SM, Nair A, Bulut Y, Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. Pediatr Clin North Am. 2017;64(5):1017–37. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.004.
6. Bos LDJ, Ware LB. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. Lancet. 2022;400(10358):1145–56. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01485-4.
7. Grunwell JR, Dahmer MK, Sapru A, Quasney MW, Flori H, Second Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC-2) for the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Pathobiology, severity, and risk stratification of pediatric acute respiratory distress syndrome: From the second pediatric acute lung injury consensus conference. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(12 Suppl 2):s12–27. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000003156.
8. Wort SJ, Evans TW. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. Br Med Bull. 1999;55(1):30–48. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1258/0007142991902286.
9. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, Stein J, Chu JC, Imp BM, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med. 2013;187(7):736–42. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1460OC.
10. Monteiro ACC, Flori H, Dahmer MK, Sim MS, Quasney MW, Curley MAQ, et al. Thrombomodulin is associated with increased mortality and organ failure in mechanically ventilated children with acute respiratory failure: biomarker analysis from a multicenter randomized controlled trial. Crit Care. 2021;25(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13054-021-03626-1.
11. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, Thompson BT, Matthay MA. Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: Prognostic and pathogenetic significance. Crit Care Med. 2012;40(6):1731–7. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182451c87.
12. Carlton EF, Flori HR. Biomarkers in pediatric acute respiratory distress syndrome. Ann Trans Med. 2019;7(19):505–505. Disponible en: https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.29.
13. Whitney JE, Zhang B, Koterba N, Chen F, Bush J, Graham K, et al. systemic endothelial activation is associated with early acute respiratory distress syndrome in children with extrapulmonary sepsis. Crit Care Med. 2020;48(3):344–52. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004091.
14. 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. Ped Crit Care Med. 2010;11(1):82–91. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181ae5a4c.
15. Flori H, Sapru A, Quasney MW, Gildengorin G, Curley MAQ, Matthay MA, et al. A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2019;23(1). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13054-019-2342-8.
16. Schwingshackl A, Kimura D, Rovnaghi CR, Saravia JS, Cormier SA, Teng B, et al. Regulation of inflammatory biomarkers by intravenous methylprednisolone in pediatric ARDS patients: Results from a double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial. Cytokine. 2016;77:63–71. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.10.007.
17. Emeriaud G, López-Fernández YM, Iyer NP, Bembea MM, Agulnik A, Barbaro RP, et al. Executive Summary of the Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome (PALICC-2). Ped Crit Care Med. 2023;24(2): 143–68. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003147.
18. Yehya N, Keim G, Thomas NJ. Subtypes of pediatric acute respiratory distress syndrome have different predictors of mortality. Int Care Med. 2018;44(8):1230–9. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00134-018-5286-6.
19. Orloff KE, Turner DA, Rehder KJ. The current state of pediatric acute respiratory distress syndrome. Ped All Imm Pulm. 2019;32(2):35–44. Disponible en: https://doi.org/10.1089/ped.2019.0999.
20. Yang SC, Tsai YF, Pan YL, Hwang TL. Understanding the role of neutrophils in acute respiratory distress syndrome. Biomed J. 2021;44(4):439–46. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.09.001.
21. Zinter MS, Orwoll BE, Spicer AC, Alkhouli MF, Calfee CS, Matthay MA, et al. Incorporating inflammation into mortality risk in pediatric acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2017;45(5):858–66. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002370.
22. Hanudel MR, Zinter MS, Chen L, Gala K, Lim M, Guglielmo M, et al. Plasma total fibroblast growth factor 23 levels are associated with acute kidney injury and mortality in children with acute respiratory distress syndrome. PLoS ONE. 2019;14(9):e0222065. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222065.
23. Labib JR, Ibrahem SK, Sleem HM, Ismail MM, El Fatah SAMA, Salem MR, et al. Diagnostic indicator of acute lung injury for pediatric critically ill patients at a tertiary pediatric hospital. Medidine. 2018;97(10):e9929. Disponible en: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009929.
24. Carlton EF, Weeks HM, Dahmer MK, Quasney MW, Sapru A, Curley MAQ, et al. Inflammatory biomarkers are associated with a decline in functional status at discharge in children with acute respiratory failure: an exploratory analysis. Crit Care

Exp. 2021;3(7):E0467. Disponible en: https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000467.

25. Yehya N, Thomas NJ. Relevant outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome studies. Front Pediatr. 2016;4:1–10. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fped.2016.00051.
26. Mokra D. Acute lung injury – from pathophysiology to treatment. Physiol Res. 2020;69(3):S353-66. Disponible en: https://doi.org/10.33549/PHYSIOLRES.934602.
27. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2018;5(1). Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0.
28. Angurana SK, Sudeep KC, Prasad S. Ventilator-induced lung injury in children. J Pediatr Crit Care. 2023;10(3):107–14. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jpcc.jpcc_27_23.
29. Beitler JR, Malhotra A, Thompson BT. Ventilator-induced Lung Injury. Clin Chest Med. 2016; 633–646. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.07.004.
30. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of 'baby lung'. Intensive Care Med. 2005;31(6):776–84. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00134-005-2627-z.
31. Sklienka P, Frelich M, Burša F. Patient self-inflicted lung injury—a narrative review of pathophysiology, early recognition, and management options. J Pers Med. 2023. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jpm13040593.
32. Cruces P. Pediatric acute respiratory distress syndrome: approaches in mechanical ventilation. Pediatr Crit Care Med. 2023;24(2):e104–e14. Disponible en: https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000003138.
33. Marongiu I, Slobod D, Leali M, Spinelli E, Mauri T. Clinical and Experimental Evidence for Patient Self-Inflicted Lung Injury (P-SILI) and Bedside Monitoring. J Clin Med. 2024;13(14):4018. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jcm13144018.
34. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. The Lancet Resp Med. 2017;5(8):657–66. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30214-X.