

PEDIATRIC ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (PARDS)

Sektion „Beatmung“ der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)

Sektion „Pädiatrische Intensiv- und Notfallmedizin“ der DIVI

Autoren: S. Brenner, S. Demirakca, H. Schützle, F. Hoffmann

1. Hintergrund^{1,13,6}

- Akute, rasch progressive, vorrangig hypoxische Ateminsuffizienz, charakterisiert durch Perfusions- und Permeabilitätsstörung im Bereich der alveolokapillären Membran, resultierend in Lungenödem, Surfactantdysfunktion. Akute Phase ca. 7 Tage, anschließend Übergang in fibrotischen Umbau von Lungengewebe
- Lungenreaktion auf pulmonales (primäres) PARDS; Ursachen: Pneumonie, Aspiration, Inhalationstrauma (z.B. Rauchgasinhalation), Ertrinkungsunfälle.
- Lungenreaktion auf nicht-pulmonales (systemisches) PARDS; Ursachen: Sepsis/SIRS, Polytrauma/Trauma, postoperatives ARDS, Pankreatitis
- Epidemiologie²: PARDS bei 3,2% aller PICU Patienten. Mortalität: 17 %
 PARDIE 2018: mild + moderates PARDS 10 – 12 % Mortalität
 schweres PARDS 33% Mortalität
 Komplikationen: sekundäre Infektionen, Multiorganversagen, Pneumothorax, ventilator-associated lung injury durch Stress + Strain, insbesondere bei $\Delta P > 15$ mbar

2. Diagnose und Schweregrad- Klassifikation^{1,2,6,7,13}

Klinische Zeichen: erhöhter O₂-Bedarf, Tachydyspnoe

Radiologische Zeichen: Nachweis neu aufgetretener bilateraler diffuser Infiltrate, kein Pleuraerguss, keine Atelektase

Ausschlusskriterien: kardiale Genese der Oxygenierungsstörung

PARDS Definition nach „*Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference*“ (PALICC), 2015^{2,16}

| | | | | |
|------------------|---|---------------------------------------|---|---------------------------------|
| Alter | Ausgenommen sind Patienten mit perinataler Lungenerkrankung | | | |
| Zeitpunkt | Auftreten innerhalb von 7 Tagen nach auslösendem Ereignis | | | |
| Genese des Ödems | Respiratorisches Versagen nicht allein durch Herzversagen / Überwässerung erklärbar | | | |
| Röntgen-Thorax | Neue Infiltrate, vereinbar mit einer akuten Lungenparenchym-Erkrankung | | | |
| Oxygenierung | NIV | Invasive Beatmung | | |
| | PARDS (alle Grade) | Mildes PARDS | Moderates PARDS | Schweres PARDS |
| | Full-Face-Masken- BIPAP oder CPAP, PEEP ≥ 5 cm H ₂ O und PF-Ratio ≤ 300 und/oder SF-Ratio ≤ 264 | $4 \leq OI < 8$ $5 \leq OSI < 7.5$ | $8 \leq OI < 16$ $7.5 \leq OSI < 12.3$ | $OI \geq 16$ $OSI \geq 12.3$ |

Hypoxämiekriterien²

*Umrechnung kPa-> mmHg : 1 kPa = 7,5 mmHg

| | |
|---------------------------------------|--|
| PF-Ratio: | = $paO_2 \text{ mmHg}^* / FiO_2$ (relevant für Berlin Klassifikation bzw. Scores) |
| Oxygenierungsindex (OI): | = $[FiO_2 \times \text{mean airway pressure (MAP)} \times 100] / paO_2 \text{ mmHg}^*$ |
| Oxygen Saturation Index (OSI): | = $[FiO_2 \times MAP \times 100] / SpO_2$ } bei fehlender arterieller BGA |
| SF-Ratio: | = SpO_2 / FiO_2 } nur bei $SpO_2 < 98\%$ bestimmbar |

Identifizierung von PARDS-gefährdeten Patienten – modifiziert von [2]

| | | |
|--------------|---|---|
| Oxygenierung | NIV | O ₂ -Zufuhr notwendig um eine $SpO_2 \geq 88\%$ zu erreichen, aber $OI < 4$ oder $OSI < 5$ |
| | CPAP oder BIPAP FiO ₂ ≥ 0.40 um eine SpO_2 88-97% zu erreichen | |

3. Diagnostik

- Röntgen (siehe klinische Zeichen)
- Labor
- Mikrobiologische Diagnostik aus Rachensekret (bei NIV) oder Bronchialsekret
- Kultur Trachealsekret, respiratorische Multiplex-PCR, Pneumocystis jirovecii
- Blutkulturen
- Bronchoskopie und ggf. BAL diskutieren (v.a. bei Immunsuppression)

4. Monitoring

- invasive Blutdruckmessung
- kontinuierliches CO₂-Monitoring
- arterielle BGA (paO₂) mindestens 1x pro Schicht (anfangs 1-2 stündlich); Lactat
- ZVK (spätestens wenn intubiert), zentralvenöse Sättigung (S_zvO₂) als Marker für Gewebepfusion
- Echokardiographie (Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie, Rechtsherzbelastung? PHT?)
- Blasenkatheter, 4-stündliche Flüssigkeitsbilanz
- Sedierungsscores (z.B. Comfort B), im Verlauf Delir und Entzugsscores (z.B. WAT und SOS PD)

5. Beatmung

CAVE! nur einzelne Studien bei Kindern, die meisten Empfehlungen sind Extrapolationen von Erwachsenenstudien, sind jedoch im Rahmen von PALICC (2015) und PEMVECC (2017) konsentiert

5.1. Prinzip der permissiven Hypoxämie mit PEEP-abhängigen SpO₂-Grenzen (PALICC Empfehlung)

| | |
|-------------------------------|--|
| PEEP < 10 cm H ₂ O | SpO ₂ : 92-97 % |
| PEEP ≥ 10 cm H ₂ O | SpO ₂ : 88-92 % (unter Kontrolle von S _z vO ₂ bzw. Laktat) ⁴ |

5.2. Prinzip permissiver Hyperkapnie (PALICC Empfehlung)

- Hyperkapnie tolerieren, solange arterieller pH ≥ 7,2, um Beatmungsintensität zu minimieren. Es gibt keinen entsprechenden Zielwert für das paCO₂ (Cave bei ICP-Erhöhung und PHT).

5.3. Versuch mit nicht-invasiven Beatmungsformen

- frühzeitiger Beginn: z.B. bei S/F Ratio < 270 (ESPNIC Empfehlung)
- hohe Versagerraten: rechtzeitige Intubation z.B. bei S/F Ratio < 200 oder FiO₂ > 0,6.
- bei spezifischem Patientenkollektiv (z.B. bei Immunsupprimierten) die NIV-Beatmung ausreizen

5.4. Einstellung der Beatmungsparameter nach dem Prinzip der lungenprotektiven invasiven Beatmung (PEMVECC-Empfehlung)^{2,3,4}

- PARDS ist eine restriktive Ventilationsstörung
- Plateau Druck (P_{plat}) ≤ 28 cmH₂O
- bei erniedrigter Thorax Compliance ≤ 29–32 cmH₂O
- ΔP (driving pressure) möglichst niedrig wie bei Erwachsenen mit ARDS,
 - möglichst < 15 cmH₂O
 - Minutenvolumen (MV) mit höheren Frequenzen ausgleichen!
 - hilfreich: Permissive Hyperkapnie je nach Schweregrad der Erkrankung – pH ≥ 7,2
- V_t je nach statischer Compliance so gering wie möglich.. Häufig V_t ≤ 6ml/kg, jedoch keine Evidenz.¹⁷
- PEEP-Titration nach bester Oxygenierung/Compliance.
- Bei schwerem ARDS (OI >16) evtl. Rekrutierungsmanöver, Bauchlage, Einstellung mit Ösophagusmanometrie
 - *Open lung Prinzip* – Eröffnung atelektatischer Lungenabschnitte und Offenhalten derselben zur Vermeidung des zyklischen Öffnens und Verschluss der Alveolen (Atelectrauma)
 - den initialen PEEP in Anlehnung an PEEP-Tabelle (s.u.) bei mindestens 8 cm H₂O wählen und dann nach Bedarf unter Berücksichtigung der Auswirkung auf die hämodynamische Situation zum optimalen PEEP steigern (ggf. davor die Kreislaufsituation stabilisieren). Höhere PEEP-Werte sind generell sicher und verbessern die Oxygenierung.
 - PEMVECC: PEEP-Titration zur Verbesserung der Oxygenierung sollte versucht werden, allerdings gibt es keine beste Methode zur Titration des PEEPs. Hohe PEEP Level > 15 cmH₂O können notwendig sein.

ARDS Network Protokoll, empfohlene FiO₂/PEEP-Kombinationen (low PEEP Tabelle) ¹³

| | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|-----|------|-----|-------|-----|-------|-------|
| FiO ₂ | 0,3 | 0,4 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,8 | 0,9 | 1,0 |
| PEEP cmH ₂ O | 5 | 5-8 | 8-10 | 10 | 10-14 | 14 | 14-18 | 18-24 |

5.5. Anwendung eines Recruitment-Maneuvers

Potentielle Effektivität beim einzelnen Patienten beurteilen und gegen Risiko abwägen. Keine relevante Outcome-Daten bei Kindern vorliegend. Durchführung als "Rescue" Massnahme nur durch Erfahrene.⁴

Rekrutierbarkeit:

- *Timing:*
 - Bester Effekt bei:
 - Akute Phase des PARDS – erste 7 Tage → optimal erste 72 h
 - Exsudative Phase – Inflammation / Ödem
- *Typ:*
 - Bester Effekt bei sekundärem extrapulmonalem PARDS
 - niedrige Erfolgsrate bei primärem pulmonalem PARDS / Pneumonie
 - gute Effekte bei diffusen alveolären Infiltraten
 - schlechte Effekte bei Pneumonie und fokalen Infiltraten
- *Atemmechanik:*
 - niedrige thoraco-abdominelle Compliance vs. niedrige pulmonale Compliance
- Schweregrad
 - Bester Effekt bei schwerem PARDS → **OI > 16**

Kontraindikationen für Rekrutierungsmanöver (RM)

- Lungenemphysem
- Air leaks, nicht beherrscht
- Hämodynamische Instabilität
- Rechtsherzversagen
- Hoher intrakranieller Druck

Während der Durchführung des Rekrutierungsmanövers beachten:

- Analgesie, Sedierung und Muskel Relaxation
- Tubus-Cuff überprüfen → kein Leck
- Hämodynamische Stabilität!, Monitoring während RM → QRS-Ton an!
- Cave: Akuter Pneumothorax
- Ideal: dekrementelle PEEP Titration direkt im Anschluss an das Rekrutierungsmanöver

5.6 Beatmungsmodus, Tuben und Absaugen

- primär assistiert/synchronisiert, - keine eindeutigen Daten vorliegend
- keine Evidenz für HFOV bei PARDS. Schneidet bzgl. Mortalität schlechter ab.^{18,19}
- ET-Tuben: Tuben mit distal gelegenen kleinem Cuff verwenden. Regelmäßige Cuffdruckkontrolle (alle 2-4 Stunden). Cuffdruck ≤ 25cmH₂O.
- Absaugen: ein geschlossenes Absaugsystem kann die Notwendigkeit eines Lungenrecruitments reduzieren, bei Tubusdekkonktion Tubus abklemmen (wenn ausreichend tief sediert), kein routinemässiges Spülen mit NaCl 0,9%, nach Absaugen wird häufig der PEEP um 2-5 cmH₂O für 10 min erhöht. Ggf. Recruitment-Maneuver.

5.7. Weaning ¹³

- Assistiert Druckkontrolliert (A/C-PC). Triggern ist im druckkontrollierten Modus fast aller moderner Beatmungsgeräte möglich.
- so früh wie möglich Spontanatmung anstreben (= CSV-PC: z.B. PSV, Spont, CPAP ASB)

- Bei Verbesserung der respiratorischen Situation zunächst FiO_2 reduzieren, ab $\text{FiO}_2 < 0,4 - (0,6)$ und $\text{PaO}_2 \geq 8 \text{ kPa} / 60 \text{ mmHg}$ Beginn der PEEP-Reduktion (um 1-2cm $\text{H}_2\text{O}/\text{Tag}$), gleichzeitig PIP-Reduktion (ΔP konstant halten), den Effekt jeder Änderung genau beurteilen

Extubationskriterien: - stabiler Gasaustausch unter PSV / Spont / CPAP-ASB
 - PEEP $\leq 6 \text{ cmH}_2\text{O}$; $\text{FiO}_2 \leq 0,4$; $\text{SpO}_2 \geq 94\%$
 Ggf. Extubation Readiness Test (ERT): z.B. CPAP 5 cmH_2O über 30 min

6. Weitere Maßnahmen

6.1. Analgosedierung

- standardisierte Evaluation der Sedierungstiefe, Delir und Entzugsmonitoring (siehe z.B. COMFORT B Scale; WAT, SOS-PD, siehe AWMF Leitlinie); so steuern, dass baldmöglichst Spontanisierung möglich ist; Baldmöglichste Spontanisierung mit Reduktion der Analgosedierung.

6.2. Relaxierung¹⁰

- wenn die ausreichend tiefe Sedierung alleine nicht für eine effektive Ventilation reicht, bzw. bei Pressen. Aufgrund des Risikos einer „critical illness neuromyopathy“ (besonders bei gleichzeitiger Steroidtherapie) täglichen Nutzen hinterfragen, ggf. regelmäßig pausieren. Cave: Verschleierung von Krampfanfällen durch Relaxierung

6.3. Antimikrobielle Therapie

- wenn indiziert, keine Prophylaxe

6.4. Optimale Lagerung^{5,8}

- um die Bildung von atelektatischen und überblähten Lungenabschnitten zu minimieren, **Bauchlage im Wechsel mit Rückenlage** - verlängerte Phasen in Bauchlage ($\geq 16 \text{ h}$) verbessern die Oxygenierung und reduzieren das Risiko von nosokomialen Pneumonien, ein positiver Effekt auf die Mortalität wurde nicht sicher nachgewiesen; Wichtig ist, dass während der Bauchlage der Bauch frei zu hängen kommt und der Lagerungsdruck auf Thorax und Becken verteilt wird. Da die Umlagerung ein potentiell gefährliches Manöver darstellt, muss diese gut organisiert und mit ausreichenden personellen Ressourcen durchgeführt werden. Hierfür eignen sich z.B. Übergabezeiten. Eine Präoxygenierung und Vertiefung der Analgosedierung (ggf. Relaxierung) vor geplanter Lagerung kann das Risiko einer vorübergehenden Verschlechterung reduzieren. Nach Umlagerung ist häufig eine Optimierung der Beatmung nötig. Der zu erwartende Effekt ist eine Steigerung der Oxygenierung um 20 % des Ausgangswertes. Die Wahrscheinlichkeit des Erfolgs ist höher bei kurzer ARDS-Anamnese (frühzeitigen Beginn anstreben). Bis zu 30 % der ARDS-Patienten sind Bauchlage non-Responder, ein fehlendes Ansprechen während der ersten Bauchlagerung ist kein Grund, dieses nicht zu wiederholen. Als Modifikation ist eine inkomplette-Bauchlage (135°) möglich.

Kontraindikationen: Offenes Abdomen, WS-Instabilität, erhöhter intrakranieller Druck, bedrohliche Herzrhythmusstörungen und manifester Schock

6.5. Physiotherapie

- da keine randomisierten Studien dazu vorliegen, gibt es keine eindeutige Empfehlung⁵, d.h. ja, wenn diese vom Patienten toleriert wird

6.6. Restriktive Flüssigkeitstherapie¹⁰

- bis auf die initiale Volumenresuscitation im Rahmen der Schockzustände soll eine ausgeglichene Bilanz angestrebt werden; Ziel: Ausreichend intravasales Volumen für die Endorganperfusion (z.B. auf SvO_2 achten!), gleichzeitig Verhindern der Bildung eines Lungenödems²²; Albuminsubstitution bei Serum-Albumin $< 20\text{g/L}$

6.7. Hämotherapie¹⁰

- Transfusionsgrenze bei schwer kranken Patienten (außer zyanotischen Vitien, akuter Blutung, therapierefraktärer Hypoxämie und Schock): $\text{Hb} < 7 \text{ g/dl}$, in Abhängigkeit von der Klinik

6.8. Normoglykämie anstreben

- möglichst zügiger enteraler Kostaufbau, ev. Magenschutz mit Protonenpumpenhemmer

6.9. Thromboseprophylaxe

- je nach Alter und Grunderkrankung

6.10. ECMO^{11,20}

- nachweisbarer Effekt gegenüber konventioneller Beatmung bei Neugeborenen und Erwachsenen mit den schwersten Formen eines ARDS. Bei pädiatrischen Patienten existiert eine retrospektive Fall-Kontroll Studie, in der diagnose- und risikoadaptierte Paare gebildet wurden. Hier zeigte sich eine signifikant bessere Überlebensrate der ECMO-Kinder mit 74 vs. 53%. Generell für Patienten mit einer reversiblen ARDS-Ursache ohne limitierende Grunderkrankung (schwere neurologische Schädigung, MOSF > 3 Organe, schwere anhaltende Blutung, Z.n. KMT), **Indikationsstellung idealerweise bis zum 3. Behandlungstag**

Verlegung in ein ECMO-Zentrum erwägen, wenn nach Ausschöpfung sämtlicher therapeutischer Möglichkeiten anhaltend folgende Kriterien erfüllt sind:

PIP > 30 cmH₂O; paO₂ < 8 kPa / 60 mmHg; paO₂/FiO₂ < 70; OI > 16

Eintrittskriterien für pädiatrisches ECMO²⁰

- Potentiell reversible Ätiologie des Lungenversagens
- Fast entry: ELS bei akutem Lungenversagen mit Hypoxie; paO₂ < 60mmHg über 6 h / < 50mmHg über 2 h
- Slow entry: anhaltendes Lungenversagen über längere Zeit (Tage!) Beste Prognose bei Entry nach 1-7 Tagen, nach 14 Tagen deutlich schlechter!
- Keine bekannte Kontraindikation: schwere neurologische Schädigung, MOSF > 3 Organe, schwere anhaltende Blutung, Z.n. KMT

Beachte:

Die Erfüllung der Eintrittskriterien muss im ECMO Zentrum erfolgen!

Die Verlegung sollte daher mindestens 24h vor ECMO Beginn stattfinden.

6.11 Kontroverse „Rescue therapy“ bei therapierefraktärer Hypoxämie

- **keine Empfehlung** - inhalative oder intravenöse β_2 -Agonisten⁵
- **Kortikosteroide**^{5,14} - es fehlen randomisierte Studien für die PARDS-Patienten; Hydrocortison in Stressdosis bei therapierefraktärem Schock; eine prophylaktische Behandlung bei einem sich entwickelnden ARDS ist zurzeit nicht empfohlen
- **Surfactant endotracheal** - in den meisten PARDS Studien wurde eine Verbesserung der Oxygenierung ohne Effekt auf die Mortalität nachgewiesen⁵, Patientenalter berücksichtigen, vorwiegend bei Säuglingen zu erwägen, eher für Patienten mit einem sekundären PARDS, bei Erwachsenen, bzw. Jugendlichen wurde die Effektivität nicht belegt
Dosierung: *Curosurf 100 (-200) mg/kg*¹³
- **NO-Beatmung** - verbessert die Oxygenierung, hat aber keinen Einfluss auf die Mortalität, kann das Risiko eines akuten Nierenversagen erhöhen, Option bei PHT mit schwerer Rechtsherzinsuffizienz, als „Bridging“ zur ECMO oder um ECMO zu umgehen. Dosierung: *10 ppm*⁵

7. Literatur

1. Leitlinien GNPI: Akutes, nicht obstruktives Lungenversagen (ARDS/ALI) im Kindesalter, 2021
2. Khemani R.G., Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2018 Oct 22.
3. Kneyber MCJ et al. Section Respiratory Failure of the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017 Dec;43(12):1764-1780.
4. Rimensberger P. C.; Cheifetz I.M.: Ventilatory Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the PALICC. *Pediatric Critical Care Medicine.* June 2015, Volume 16
5. Tamburro R.F., Kneyber M.C.: Pulmonary Specific Ancillary Treatment for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the PALICC. *Pediatric Critical Care Medicine.* June 2015, Volume 16
6. Fanelli V., Vlachou A., Grannadian S., Simonetti U., Slutsky A. S., Zhang H.: Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *Journal of Thoracic Diseases.* 2013, Volume 5, 326-334
7. Sagui A., Fargo M.: Acute Respiratory Distress Syndrom: Diagnosis and Management. *American Family Physician.* 2012, Volume 85, No. 4, 352-358
8. Leitlinien DGAI: Lagerungstherapie zur Prophylaxe oder Therapie pulmonalen Funktionsstörungen, 2008, Nr. 001 – 015
9. Jensen L. L., Baratt-Due A., Englund P.N., J.A. Harju, Sigurdsson T. S., Liberg J.P.: Paediatric ventilation treatment of acute lung injury in Nordic intensive care units. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2015, Volume 59, Issue 5, 568-575
10. Valentine S.L., Nadkarni V.M., Curley M.A.Q.: Nonpulmonary Treatments for Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Proceedings From the PALICC. *Pediatric Critical Care Medicine,* June 2015, Volume 16
11. Dalton H. J., Macrae D.J.: Extracorporeal Support in Children With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine,* June 2015, Volume 16
12. Van Haperen M., Van der Voort P.H., Bosman R.J.: The Oxygenation Index compared with the P/F ratio in ALI/ARDS. *Critical Care,* 2012, 16 (Suppl 1), 91
13. Nicolai, Pädiatrische Notfall- und Intensivmedizin, 4. Auflage, 2012, Springer
14. Yehya N., Servaes S., Thomas N.J., Nadkarni V.M., Srinivasan V. : Corticosteroid exposure in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine.* 2015, Volume 41, Issue 9, 1658-1666
15. Amato M.P.B. et al: Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747-755
16. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S; Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Jun;16(5 Suppl1):S23-40.
17. de Jager P, Burgerhof JG, van Heerde M, Albers MJ, Markhorst DG, Kneyber MC. Tidal volume and mortality in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Crit Care Med.* 2014 Dec;42(12):2461-72.
18. Bateman ST, Borasino S, Asaro LA, Cheifetz IM, Diane S, Wypij D, Curley MA; RESTORE Study Investigators. Early High-Frequency Oscillatory Ventilation in Pediatric Acute Respiratory Failure. A Propensity Score Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 1;193(5):495-503.
19. Gupta P, Green JW, Tang X, Gall CM, Gossett JM, Rice TB, Kacmarek RM, Wetzel RC. Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA Pediatr.* 2014 Mar;168(3):243-9
20. Demirakca S, Schaible T. Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. Besondere Berücksichtigung pädiatrischer Patienten. *Pneumologie* 2016. 13:400–405
21. Valentine et al. Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI); Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 Sep;19(9):884-898.
22. Flori HR et al. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011