



## Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

### Evolution of the definition of the acute respiratory distress syndrome.

Raúl Carrillo-Esper,<sup>1</sup> Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga,<sup>2</sup> Nikolett Medveczky-Ordóñez,<sup>3</sup> Dulce María Carrillo-Córdova<sup>4</sup>

#### Resumen

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una enfermedad pulmonar inflamatoria y difusa que condiciona incremento de la permeabilidad vascular, peso pulmonar, disminución del parénquima pulmonar aerado, hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales, incremento del espacio muerto y cortocircuito intrapulmonar, así como disminución en la distensibilidad pulmonar. El SIRA fue descrito en 1967 por Ashbaugh y Petty. Por más de 20 años no hubo acuerdo general en su definición, lo que dio como resultado confusión, definiciones inconsistentes y diagnósticos inadecuados. En 1994 apareció la definición derivada de la Conferencia de Consenso Americana-Europea (CCAE), a pesar de que fue aceptada, tiene limitaciones. A partir de entonces emergieron varias definiciones. La definición aceptada en la actualidad es la denominada definición de Berlín, esta definición tiene ventajas sobre la de la CCAE porque puede facilitar un mejor diagnóstico del SIRA y la implementación de una estrategia ventilatoria protectora. El objetivo de este trabajo es revisar brevemente la evolución de la definición del SIRA a 50 años de su descripción.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; daño pulmonar.

#### Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute diffuse, inflammatory lung injury, leading to increased pulmonary vascular permeability, increased lung weight, loss of aerated lung tissue, hypoxemia, bilateral radiographic infiltrates, increased physiological dead space and intrapulmonary shunt and decrease lung compliance. ARDS was first described by Ashbaugh and Petty in 1967. For more than 20 years, there was no common definition of ARDS, and inconsistent definitions led to confusion and misdiagnosis. The 1994 The American European Consensus Conference (AECC) definition become accepted but had important limitations, since then, issues regarding the reliability and validity of this definition have emerged. The current definition is the Berlin one. This definition seems to be more accurate than the AECC definition and may facilitate prompt recognition of ARDS and promote protective ventilation strategy. The aim of this paper is to make a brief review of the evolution of the definition of ARDS at 50 years of its description.

**KEYWORDS:** Acute Respiratory Distress Syndrome; Lung injury.

<sup>1</sup> Academia Nacional de Medicina. Jefe de División de Áreas Críticas. Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra. Jefe de UTI, Hospital HMG Coyoacán. Profesor de la Escuela Médico Naval, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Jefe de la Terapia Intensiva de Ortopedia, Instituto Nacional de Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Servicio de Urgencias, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

**Recibido:** marzo 2018

**Aceptado:** abril 2018

#### Correspondencia

Raúl Carrillo Esper  
revistacma95@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Carrillo-Esper R, Sánchez-Zúñiga MJ, Medveczky-Ordóñez N, Carrillo-Córdova DM. Evolución de la definición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):594-600.

DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.2092>



*“¿Cuándo se nos concederá el privilegio de respirar aire fresco?”*

ANA FRANK

## ANTECEDENTES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) es una entidad clínica bien reconocida en las unidades de terapia intensiva. En 1967 Ashbaugh y Petty describieron sus características clínicas, radiológicas e histopatológicas acuñando el término de síndrome de dificultad respiratoria aguda. A partir de su descripción inicial se han desarrollado varios criterios diagnósticos destacando la primera definición consensada de SIRA con el aval de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y el consenso efectuado en Berlín en 2011, de donde derivaron los criterios utilizados en la actualidad (**Cuadro 1**).<sup>1-8</sup>

El objetivo de este trabajo es revisar puntualmente, a partir de su definición inicial, la evolución de los criterios diagnósticos de esta enfermedad.

### Evolución de los criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una entidad clínica que se caracteriza por

daño alveolar inflamatorio, difuso y de manifestación aguda, que se distingue por hipoxemia, alteraciones de la distensibilidad pulmonar y que generalmente se acompaña de cambios radiológicos. Esta enfermedad se conocía desde el siglo pasado, en especial en la segunda Guerra Mundial, con diferentes nombres, como pulmón húmedo, pulmón de choque, pulmón de trauma, etc. En 1967 el grupo de trabajo del Dr. Ashbaugh describió una serie de 12 pacientes, de un total de 272 casos, que habían padecido un cuadro clínico agudo de disnea, taquipnea, hipoxemia resistente, infiltrados alveolares, disminución de la distensibilidad pulmonar y que en la radiografía de tórax habían mostrado infiltrados alveolares difusos. En los siete pacientes que fallecieron se describieron en los pulmones membranas hialinas, inflamación con edema hemorrágico intersticial y alveolar difuso.<sup>9</sup>

En 1988 Murray y colaboradores desarrollaron un sistema de puntuación para establecer la existencia de lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, mediante la evaluación y sumatoria de cuatro variables. La definición completa, de acuerdo con el grupo de trabajo de Murray, requería identificar una causa o factor de riesgo etiológico, diferenciar el cuadro clínico como agudo o crónico y finalmente la aplicación de un puntaje de lesión pulmonar desarrollado a partir de la evaluación de la ra-

**Cuadro 1.** Evolución de los criterios diagnósticos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA)

AECC 1992-1994	Berlín 2011
<b>Lesión pulmonar aguda</b> Pa/FiO <sub>2</sub> menor o igual a 300 mmHg	<b>SIRA leve</b> Pa/FiO <sub>2</sub> menor o igual a 300 mmHg pero mayor de 200 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H <sub>2</sub> O
<b>SIRA</b> Pa/FiO <sub>2</sub> igual o menor a 200 mmHg	<b>SIRA moderado</b> Pa/FiO <sub>2</sub> menor o igual a 200 mmHg pero mayor de 100 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H <sub>2</sub> O
	<b>SIRA grave</b> Pa/FiO <sub>2</sub> menor de 100 mmHg PEEP/CPAP mayor o igual a 5 cm H <sub>2</sub> O

diografía de tórax, hipoxemia, presión positiva al final de la espiración (PPFE) y distensibilidad pulmonar. De acuerdo con esta puntuación se podía diferenciar entre lesión pulmonar aguda o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y de manera indirecta de acuerdo con el puntaje más alto se podía establecer la gravedad del cuadro y su probabilidad de muerte (**Cuadro 2**).<sup>10-12</sup>

Con el respaldo de la Sociedad Americana del Tórax y la Sociedad Europea de Medicina Intensiva se integró el Consenso de la Conferencia Americana-Europea (AECC) de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). Este consenso se estableció el 15 de mayo de 1992 en Miami y se concluyó el 26 de octubre del mismo año, en Barcelona. La segunda conferencia llevada a cabo desde 1993 a 1996 no aportó cambios a las definiciones. Se definió formalmente al SIRA con los criterios de: dificultad respiratoria grave de inicio agudo y súbito, infiltrados bilaterales, observados en la radiografía de tórax, hipoxemia grave, evaluada por la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  menos de 200 mmHg, y la ausencia de hipertensión auricular izquierda, medida a través de la presión capilar en cuña pulmonar menor de 18 mmHg, ausencia de insuficiencia ventricular izquierda o ambas.<sup>3,5</sup>

Con esta nueva definición, la variable de hipoxemia grave se consideró el principal factor que repercute en el diagnóstico de la gravedad. De tal forma que el término SIRA se reservó sólo para los casos graves y se estableció de manera

más precisa el término de lesión pulmonar aguda como parte de la evolución de la gravedad del síndrome. Una de las principales ventajas de esta definición es que es práctica, por lo que fue fácilmente aceptada, recordemos que en la época que se consensó, el uso del catéter de flotación de la arteria pulmonar era una de las herramientas más utilizadas para el diagnóstico diferencial de los estados de choque. En la actualidad sabemos que este instrumento ha dejado de utilizarse de manera rutinaria en las unidades de terapia intensiva y sólo se reserva para un grupo de pacientes seleccionados con enfermedad cardiopulmonar de tratamiento difícil y se ha reemplazado por el ecocardiograma y el ultrasonido pulmonar.

A lo largo de más de 20 años que se utilizó esta definición se realizaron diversos estudios con diferente calidad metodológica para establecer su validez en el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Los resultados de varios de estos estudios mostraron un alto porcentaje de pacientes no identificados, mal clasificados y estudios histopatológicos no concordantes con el diagnóstico clínico (**Cuadro 3**).<sup>13-15</sup>

Una definición alternativa, basada en la metodología Delphi, incluyó los criterios de presión positiva al final de la espiración (PPFE) de más de 10  $\text{cmH}_2\text{O}$ , hipoxemia menor de 200 mmHg según la relación de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , infiltrados pulmonares y distensibilidad estática  $< 50 \text{ cmH}_2\text{O}$

**Cuadro 2.** Puntaje o escala de Murray

Radiografía de tórax	Relación $\text{Pa}/\text{O}_2$	Compliance mL/ $\text{cm H}_2\text{O}$	PEEP $\text{cm H}_2\text{O}$	Puntuación	Mortalidad (%)
Normal	> 300	> 80	< 5	0	0
Un cuadrante	225-299	60-79	6-8	1	25
Dos cuadrantes	175-224	40-59	9-11	2	50
Tres cuadrantes	100-174	20-39	12-14	3	75
Cuatro cuadrantes	< 100	< 19	> 14	4	80

**Cuadro 3.** Criterios de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda según el Consenso Americano-Europeo (AECC)

	Tiempo	Relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	Radiografía de tórax	Presión de enclavamiento pulmonar (mmHg)
Lesión pulmonar aguda	Agudo	Menos de 300 pero más de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	Agudo	Menos de 200	Infiltrados bilaterales	Menos de 18 o sin evidencia de hipertensión de aurícula izquierda

con volumen corriente menor de 8 mL/kg, un factor predisponente de causa directa o indirecta y la exclusión de un problema cardiaco. El grupo de trabajo de Ferguson mostró que aunque la definición con la metodología Delphi es más específica que los criterios del Consenso Americano-Europeo (AECC), es menos sensible cuando se compararon los resultados con los hallazgos histopatológicos de lesión alveolar difusa.<sup>15,16</sup>

En 2012, en el tercer consenso, celebrado en Berlín, se realizaron los cambios a las definiciones del AECC. En esta nueva definición se incluyeron variables factibles, confiables y que la evidencia científica soportara su validez. Nuevamente entre estas variables se consideró el grado de hipoxemia (relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), el tiempo de inicio, hallazgos radiológicos, el nivel de la PPFE y el origen del edema. Derivado de la inclusión de estas variables se consideró al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda una entidad aguda, caracterizada por inflamación alveolar, que ocasiona aumento de la permeabilidad endotelial y colapso alveolar.<sup>4</sup>

Uno de los cambios más importantes es que se eliminó la definición de lesión pulmonar aguda por la de SIRA leve, lo que apoyaba que la lesión pulmonar aguda finalmente era sólo la etapa previa de un SIRA moderado o grave. La estratificación con base en estos criterios permite reconocer tres niveles de gravedad: leve, moderado y grave, de acuerdo con los niveles de hipoxemia según la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.<sup>4</sup>

Otra de las consideraciones importantes de esta nueva clasificación es que el nivel de PPFE se consideró parte fundamental en el ajuste de la hipoxemia medida por la relación de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> porque ésta se ve modificada directamente por los niveles de PPFE. Por último, a las variables consideradas para el diagnóstico, se les definió de manera más precisa. De acuerdo con estos criterios y su validación por los mismos investigadores en un grupo retrospectivo de más de 4000 pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la estratificación de gravedad pudo correlacionarse de manera directamente proporcional con el incremento en la mortalidad y en los días de uso de ventilación mecánica (27, 32 y 45% de mortalidad de acuerdo con los grupos leve, moderado y grave, respectivamente).<sup>4</sup> **Cuadro 4**

A pesar de que esta última clasificación del consenso de Berlín es práctica y más puntual en establecer las definiciones de las variables de diagnóstico, el consenso dejó fuera de los criterios y la clasificación de gravedad, variables que influyen directamente en la evolución del enfermo, como las derivadas del tratamiento de soporte ventilatorio (niveles de PPFE, FiO<sub>2</sub>, distensibilidad pulmonar, etc.).

Estudios recientes demostraron que la estratificación de la gravedad en los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) requiere ser evaluada dinámicamente a partir de su diagnóstico y ser ajustada después del tratamiento ventilatorio en un lapso de 24

**Cuadro 4.** Criterios de Berlín para el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

	Leve	Moderado	Grave
Hipoxemia Pa/O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mm/Hg	200-300 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H <sub>2</sub> O	Menos de 200 pero más de 100 con PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H <sub>2</sub> O	Menos de 100 PEEP/CPAP igual o más de 5 cm H <sub>2</sub> O
Tiempo de inicio	Una semana después del factor desencadenante, nuevo evento o deterioro respiratorio		
Radiografía de tórax o tomografía axial computada	Opacidades bilaterales que no se explican por derrame, atelectasias lobares o nódulos		
Origen del edema	No hay explicación completa por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita una evaluación objetiva para descartar edema hidrostático (como ecocardiografía)		

horas. El grupo de trabajo de Villar evaluó la mortalidad y la estratificación de la gravedad de un grupo de 478 pacientes con criterios de SIRA moderado y grave de acuerdo con los criterios de Berlín. Desde su diagnóstico y hasta el egreso del hospital se analizaron parámetros de la ventilación mecánica vinculados con los cambios de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> hasta 24 horas después del uso de soporte mecánico ventilatorio. A las 24 horas los pacientes se reclasificaron en leves, moderados y graves. Los resultados del análisis efectuado 24 horas después del soporte ventilatorio convencional, con valores ajustados de acuerdo con PPFE y FiO<sub>2</sub>, mostraron que de los 173 pacientes que fueron diagnosticados al inicio con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda grave sólo 38.7% permanecía en este grupo y el restante 61.3% de pacientes inicialmente diagnosticados con SIRA grave se reclasificaron con SIRA leve, moderado o sin SIRA, reclasificación que mostró significación estadística con mortalidad de 67, 42.8, 24.1 y 12%, para cada grupo.<sup>17</sup>

Estudios más recientes confirmaron la importancia de la estratificación de los pacientes con SIRA moderado y grave y la relación directa de la intensidad de la hipoxemia con otros parámetros. En este contexto el grupo de Villar desarrolló el protocolo *Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome* (STANDARDS por sus siglas en inglés) en el que validaron por medio de un estudio prospectivo observacional,

en diferentes unidades de terapia intensiva, una cohorte de 300 pacientes con SIRA moderado y grave diagnosticados con la definición de Berlín y estratificados a las 24 horas del tratamiento con medidas de protección pulmonar, un índice de predicción de muerte intrahospitalaria, con un puntaje máximo de 9 puntos basados en la edad, la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y presión plateau. Este grupo de investigadores validó sus resultados en una cohorte de 300 pacientes con SIRA moderado y grave. Se mostró que los pacientes con puntajes mayores de 7 tenían mortalidad de 83.3% (riesgo relativo de 5.7; IC95%, 3.0-11.0) y los pacientes con puntajes menores de 5 tuvieron mortalidad de 14.5% (**Cuadro 5**).<sup>18</sup>

El 50% de los pacientes con SIRA tenían lesión alveolar difusa (LAD), el resto estaba consti-

**Cuadro 5.** Puntaje de mortalidad en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda de alto riesgo

Variables	Intervalo	Puntaje
Edad	Menos de 47	1
	47-66	2
	Más de 66	3
Relación Pa/O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg	Más de 158	1
	105-157	2
	Menos de 105	3
Presión plateau cm H <sub>2</sub> O	Menos de 27	1
	27-30	2
	Más de 30	3



tuido por un grupo heterogéneo de patrones histológicos, muchos de los cuales constituyen enfermedades bien caracterizadas. Hace poco se demostró el efecto directo de la lesión alveolar difusa en la mortalidad por el síndrome, por lo que es posible que la definición basada en variables clínicas, radiológicas y gasométricas deba cambiar.<sup>19,20</sup>

Louis Hamman y Arnold Rich describieron en 1935 las autopsias de pacientes fallecidos por hipoxemia de causa desconocida; encontraron un patrón histológico caracterizado por proliferación intersticial difusa de los fibroblastos. En 1986, con la finalidad de reducir la confusión entre evolución clínica y hallazgos histológicos en el SIRA, Katzenstein propuso dos términos: neumonía intersticial aguda, para los pacientes con evolución aguda con lesión alveolar difusa y enfermedad pulmonar intersticial idiopática, cuyo prototipo es la neumonía usual intersticial, para quienes tenían evolución crónica con lesión alveolar difusa.<sup>21-24</sup> Esta última consideración en las diferencias del tiempo de manifestación y la lesión alveolar difusa añadió un nuevo factor de confusión, si en el estudio histopatológico se observan hallazgos compatibles con lesión alveolar difusa y el paciente no cumple con criterios clínicos no debía considerarse con SIRA y viceversa. Estos hallazgos histológicos demostraron que la lesión alveolar difusa es una entidad de la que el común denominador es la lesión endotelial y alveolar que puede progresar a extensa fibrosis intersticial pulmonar, de tal manera que las distintas fases pueden superponerse y que es posible encontrar en un mismo paciente distintas fases evolutivas. El hallazgo histológico más característico de la etapa aguda es la existencia de membranas hialinas, que son un material homogéneo, eosinófilo y que se extienden sobre la superficie interna de los alvéolos, están conformadas por restos necróticos de células epiteliales y proteínas séricas que han exudado desde el plasma al espacio alveolar. La mayor parte de los estudios que han

realizado histología *postmortem* a pacientes con SIRA y que han correlacionado la gravedad y la evolución clínica, han considerado este hallazgo una condición indispensable para el diagnóstico de SIRA.<sup>13,25-28</sup>

## CONCLUSIONES

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda sigue siendo una enfermedad con alto índice de mortalidad a pesar de los avances en el conocimiento de su biología molecular, fisiopatología y tratamiento. Desde su descripción hace 50 años, los criterios clínicos se han combinado en diferentes escalas o puntajes; la hipoxemia (relación  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ), que también está directamente relacionada con la mortalidad, es la base del diagnóstico y la clasificación de la gravedad. Ninguna de estas escalas diagnósticas descarta por completo el síndrome ni establece con certeza el riesgo de muerte y los efectos del tratamiento. Es probable que en un futuro el uso de estas escalas deba ser en combinación y considerando el efecto de tratamiento en un determinado tiempo, si bien en la actualidad el estudio histológico y los hallazgos de lesión alveolar difusa no son factibles en la práctica clínica cotidiana.

## REFERENCIAS

1. Brewer LA III, Burbank B, Samson PC, Schiff CA. The "wet lung" in war casualties. *Ann Surg* 1964;123:343-362.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-323.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson et al. The American-European consensus conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
4. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
5. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, Añón JM, et al. Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification, and Therapies for ARDS (SIESTA) Network. A universal definition of ARDS: the  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  ratio under a standard ventilatory setting—a prospective, multicenter validation study. *Intensive Care Med* 2013;39:583-592.

6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R, The Consensus Committee. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-824.
7. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
8. Sorbo L, Ranieri VM, Ferguson ND. The Berlin definition me tour needs: yes. *Intensive Care Med* 2016;42:643-647.
9. Raghavendran K, Napolitano LM. Definition of ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 2011;4:29-37.
10. Cabezón NL, Sánchez CI, Bengoetxea UUX, Casanova RMP, García PJM, Aguilera CL. Síndrome de distrés respiratorio agudo: revisión a propósito de la definición de Berlín. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2014;61:319-327.
11. Murray JF, Mathay MA, Luce JM, Fick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1998;138:720-723.
12. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 2011;17:13-17.
13. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med* 2004;14:440-445.
14. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, et al. An early PEEP/FIO<sub>2</sub> trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:795-804.
15. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, Stewart TE. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 2005;33:2228-34.
16. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005;20:147-154.
17. Villar J, Blanco J, del Campo R, et al. Assessment of PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open* 2015;5:e006812. doi:10.1136/bmjopen-2014-006812.
18. Villar J, Ambros A, Soler JA, Martínez D, Ferrando C, et al; Stratification and Outcome of Acute Respiratory Distress Syndrome (STANDARDS) Network. Age, PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, and Plateau Pressure Score: A proposal for a simple outcome score in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2016;44:1361-1369.
19. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, Ríos F. Distrés respiratorio agudo: del síndrome a la enfermedad. *Med Intensiva* 2016;40:169-175.
20. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Penuelas O, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:761-7.
21. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1935;51:154-63.
22. Olson J, Colby TV, Elliott CG. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clinic Proc* 1990;65:1538-48.
23. Katzenstein AL, Myers JL, Mazur MT. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986;10:256-67.
24. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008;39:1275-94.
25. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage—The role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 1976;85:209-28.
26. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez JM, Aramburu JA, Vargas-Errázuriz P, et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013;1:395-401.
27. Lorente JA, Cardinal-Fernández P, Muñoz D, Frutos-Vivar F, Thille AW, Jaramillo C, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with and without diffuse alveolar damage: An autopsy study. *Intensive Care Med* 2015;41:1921-30.
28. Kao KC, Hu HC, Chang CH, Hung CY, Chiu LC, Li SH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care* 2015;19:228-234.