



ORIGINAL

Estudio sobre la correlación clínico-patológica en el síndrome de distrés respiratorio agudo secundario

X. Sarmiento^{a,*}, J. Almirall^b, J.J. Guardiola^c, E. Mesalles^a, L. Labarta^d,
J.L. Mate^a, M. Soler^a y J. Klamburg^a

^a Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, España

^b Hospital de Mataró, Mataró, España

^c Respiratory Department, University of Louisville, Kentucky (KY), EE. UU

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Huesca, Huesca, España

Recibido el 3 de marzo de 2010; aceptado el 11 de agosto de 2010

Disponible en Internet el 22 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia respiratoria;
Síndrome de distrés respiratorio agudo;
Daño alveolar difuso;
Análisis de kappa;
Necropsia;
Estudio clinicopatológico;
Lesión pulmonar aguda

KEYWORDS

Respiratory failure;
Acute respiratory distress syndrome;
Diffuse alveolar damage;

Resumen

Objetivo: El objetivo principal del estudio es analizar la correlación clinicopatológica en el diagnóstico de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) de origen extrapulmonar.

Diseño: Se trata de un estudio observacional de una serie de casos.

Ámbito: UCI de 22 camas de un hospital universitario con 450 camas.

Pacientes: Diecisiete pacientes fallecidos a causa de un SDRA secundario.

Intervención: Análisis histopatológico sistemático de todos los lóbulos pulmonares de pacientes que fallecieron en nuestra UCI con el diagnóstico clínico de SDRA secundario y en los que se realizó necropsia entre los años 1999 y 2009. A fin de analizar el grado de correlación entre el diagnóstico clínico y el patológico se aplicó el análisis de kappa.

Resultados: En 17 pacientes con SDRA secundario la necropsia permitió confirmar 2 casos falsos positivos (11%). El valor kappa fue de 0,77, por lo que el análisis de concordancia fue considerado como satisfactorio.

Conclusiones: Los criterios clínicos para el diagnóstico de SDRA se correlacionan bien con la presencia de daño alveolar agudo en el estudio patológico necrópsico en pacientes con SDRA secundario, aunque pueden detectarse algunos casos falsos positivos.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Study on the clinicopathological correlation in the secondary acute respiratory distress syndrome

Abstract

Objective: This study has aimed to study the clinicopathological correlation of patients with secondary acute respiratory distress syndrome (ARDS), specifically having extrapulmonary causes.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 16155jsm@comb.cat (X. Sarmiento).

Kappa test;
Necropsy;
Clinical-pathological
study;
Acute lung injury

Setting: A 22 beds intensive care unit.

Design: An observational study of case series.

Patients: Seventeen patients whose death was caused by acute respiratory distress syndrome were included.

Intervention: A systematic histopathological study was made of all the pulmonary lobes of patients who died in our ICU with the clinical diagnosis of secondary ARDS, who had undergone an autopsy between 1999 and 2009. The Kappa analysis was used to analyze the grade of correlation between the clinical and the pathological diagnosis.

Results: The autopsy confirmed to cases of false positive in 17 patients with ARDS (11%). The kappa value was 0.77, so that the concordance analysis was considered to be satisfactory.

Conclusions: The clinical criteria for ARDS correlate well with acute alveolar damage (AAD) in the autopsy study in patients with secondary ARDS, although some false positive cases can be observed.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un cuadro clínico que fue descrito por primera vez en 1967¹, cuyo diagnóstico se establece basándose en criterios clínicos, radiológicos y gasométricos. Se distingue entre el SDRA de causa intrapulmonar (SDRA primario) y el SDRA de causa extrapulmonar (SDRA secundario), estando este último más probablemente relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y lo que Roger Bone denominó fenómeno de disonancia inmunológica² que se asocia a un pronóstico y características clínicas diferenciadas del primario. Aunque sin una correspondencia anatomopatológica directa, el SDRA se correlaciona con hallazgos patológicos concretos que se aglutinan en la denominada lesión alveolar difusa.

En la Conferencia de Consenso de 1994³ se establecieron los criterios de diagnóstico de dicho síndrome, incluyendo parámetros oximétricos, radiológicos, ventilatorios y hemodinámicos. Esta conferencia permitió por primera vez protocolizar de forma universal el diagnóstico del síndrome, aunque existen pocos estudios que analicen la precisión diagnóstica y la correlación cronológica anatomopatológica.

Es conocido que los hallazgos histológicos de lesión alveolar aguda son temporales y pueden dividirse convenientemente en tres fases evolutivas, interrelacionadas y superpuestas, que se correlacionan con la evolución clínica de la enfermedad⁴. Estas fases se caracterizan por la presencia de: 1) edema (primeras 48 h), 2) membranas hialinas y exudación (3°–7° día) y 3) fibrosis, hiperplasia alveolar e infiltrados intersticiales (> 7 días)⁵. Estas alteraciones histológicas están relacionadas con variaciones en la mecánica ventilatoria⁶ y con unas bases fisopatológicas todavía no bien aclaradas⁷. También la estrategia ventilatoria en el SDRA ha sido recientemente revisada, demostrando ser de gran beneficio el uso de volúmenes reducidos, decúbito prono precoz y presión positiva final espiratoria (PEEP) elevada^{8–11}.

Recientemente Esteban et al¹² tuvieron ocasión de valorar en un estudio clínico-patológico el grado de validez de los criterios clínicos sobre una base histológica, comprobando una superior validez de los criterios clínicos en el SDRA de origen extrapulmonar. Sin embargo, la controversia en torno a la distinción entre el SDRA primario y secundario sigue abierta¹³.

Los objetivos de nuestro estudio son: 1) corroborar la validez diagnóstica clínica de los criterios de la Conferencia de Consenso, estudiando la secuencia clínica de SDRA con la histología final de lesión alveolar aguda en el SDRA secundario, y 2) comprobar el grado de correlación cronológica clínico-patológica desde el momento en que se establece el diagnóstico clínico de SDRA de causa extrapulmonar hasta la práctica de la necropsia en una serie de pacientes fallecidos en UCI con SDRA secundario (comparando este tiempo con la cronología basada en los hallazgos histopatológicos).

Material y método

El estudio se realizó en una UCI polivalente de 22 camas. A lo largo de 10 años (del 1 de enero de 1999 al 12 de diciembre de 2009) se incluyeron los pacientes con el diagnóstico clínico de SDRA de tipo secundario en los que se pudo disponer de estudio necrópsico, previo consentimiento escrito por parte de los allegados del paciente. El criterio diagnóstico clínico aplicado fue el correspondiente a la Conferencia de Consenso de 1994. Paralelamente se revisaron todos los estudios anatomopatológicos necrópsicos de fallecidos en UCI durante estos 10 años que incluyeran el diagnóstico de SDRA.

Se recogieron de forma prospectiva, en un estudio de serie de casos, las siguientes variables: edad y sexo del paciente, motivo de ingreso en UCI, escala de lesión pulmonar ("lung injury scale" de Murray¹⁴), tiempo de evolución clínica del SDRA, duración de la ventilación mecánica, hallazgos microbiológicos en caso de sepsis, hallazgos anatomopatológicos y tiempo de evolución del SDRA establecido por el estudio histológico. El diagnóstico clínico fue consensado por al menos 3 médicos del servicio, entre los que siempre se contaba el médico responsable del paciente, y el diagnóstico podía ser establecido tanto al ingreso del enfermo (siendo el SDRA el motivo de ingreso o uno de los motivos principales del ingreso) como durante su estancia en la UCI (complicación evolutiva).

Se descartaron otras causas potencialmente generadoras de estas lesiones (edema pulmonar cardiogénico, toxicidad por óxido nítrico u oxígeno, etc.).

El estudio necrópsico fue realizado siguiendo un protocolo. No existe en nuestro conocimiento basado en la literatura revisada ninguna referencia que explique cuál es la sistemática adecuada en este tipo de estudio, por lo que la utilizada en este estudio fue la sugerida por los patólogos. Se estudiaron los 5 lóbulos pulmonares principales, en particular en las zonas pulmonares de cada lóbulo en las que macroscópicamente se apreciaban más alteraciones. Muestras de estas zonas fueron objeto de revisión histológica que fue analizada de forma independiente por dos anatomopatólogos. En los casos de no coincidencia de ambos criterios sobre la cronología se invitó a ambos anatomopatólogos a establecerla de forma consensuada.

Para la valoración cronológico-histológica se determinaron los siguientes criterios: 1) fase aguda (primeras 48 h) se determinó por el predominio de edema intersticial y edema alveolar; 2) fase subaguda (entre el 3° y 7° día) se determinó por la presencia predominante de membranas hialinas y depósito de fibrina; y 3) fase proliferativa (> de 7 días) por la presencia abundante de fibroblastos en el intersticio, fibrosis e hiperplasia de células tipo II. Finalmente, basándose en el predominio de estas lesiones en los 5 lóbulos, los patólogos emitieron su valoración evolutiva de un tiempo estimado en días. Esta valoración se comparó con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico clínico del SDRA y el fallecimiento del enfermo. La correlación clínico-histológica fue analizada mediante el análisis de concordancia intergrupos, valorado por el índice de "kappa¹⁵" (valor no ponderado) considerando suficientemente satisfactoria, atendiendo a los criterios de Landis y Koch¹⁶ la asociación si dicho índice de "kappa" era superior a 0,60, y excelente si era $\geq 0,8$. Asimismo, siguiendo la metodología aplicada en el trabajo de Esteban et al, también valoramos la sensibilidad y especificidad de los criterios clínicos, independientemente de valorar también el índice de concordancia. De este modo nos proponemos comprobar mediante una doble perspectiva estadística la validez del diagnóstico clínico en esta forma concreta de SDRA.

Resultados

Se incluyeron un total de 17 pacientes, que fueron los diagnosticados clínicamente de SDRA secundario que fallecieron y en los que se consiguió consentimiento para la realización de la necropsia en este periodo. Se registraron 14 varones y 3 mujeres, cuya edad media fue de 41 ± 20 años. En 15 de ellos fue confirmada la presencia de membranas hialinas en el estudio pulmonar sistemático de alguno de los 5 lóbulos. A lo largo de estos 10 años se han realizado un total de 85 estudios autopsícos de indicación no judicial de pacientes fallecidos en la UCI (lo que implica un 5% de los fallecidos durante este período).

Las tablas 1–3 ilustran las características clínicas y hallazgos anatomopatológicos de los pacientes incluidos en el estudio. El estudio histológico confirmó el diagnóstico clínico de SDRA secundario en 15 pacientes (88%). Dos pacientes no presentaban hallazgos histopatológicos compatibles con SDRA (dos falsos positivos). Uno de ellos presentaba un infarto pulmonar y en el otro se demostró la existencia de una neumonía bilateral. En la revisión de necropsias durante este periodo (85) se documentó en un

paciente la presencia de edema pulmonar y membranas hialinas como signo de daño alveolar agudo que no había sido previamente sospechada clínicamente (falso negativo). Basándonos en estos datos, la sensibilidad del diagnóstico clínico fue del 94% y la especificidad del 97%. El índice de concordancia (validez) entre el diagnóstico clínico y anatomopatológico fue de 0,88 (tabla 2).

Entre los 14 pacientes con sospecha clínica y confirmación de SDRA (verdaderos positivos) 2 presentaban una evolución clínica de < 48 h, 8 un curso clínico entre 3 y 7 días y 4 > 7 días.

El estudio histológico reveló que 2 pacientes tenían predominantemente edema pulmonar difuso con presencia aislada de membranas hialinas, 8 mostraban membranas hialinas predominantes y 4 signos predominantes de fibrosis.

En la tabla 3 se muestra la correlación cronológica entre el diagnóstico clínico y la cronología histológica. El valor del índice de "kappa" fue de 0,77 siendo los límites inferior y superior, con un intervalo de confianza del 95%, de 0,48 y 1, respectivamente, con un error estándar de 0,15.

No se observó relación alguna entre el diagnóstico principal o la microbiología y la presencia de daño alveolar agudo.

Discusión

La incidencia de SDRA en pacientes ingresados en el hospital está en aumento, y es sabido que se acompaña de una elevada tasa de mortalidad, a menudo superior al 50%. De ahí el interés de lograr establecer un diagnóstico precoz y orientar adecuadamente la terapia, en particular mediante una ventilación protectora.

Si bien los estudios anatomoclínicos en el SDRA no han conseguido hasta el momento establecer una correlación clara entre los hallazgos anatomopatológicos mediante biopsia a cielo abierto y el grado de alteración funcional pulmonar, nuestros hallazgos histológicos posmortem guardan una relación evidente con el diagnóstico clínico, al igual que en el estudio de Esteban et al¹², pero además también con la cronología evolutiva del SDRA.

Los hallazgos en la fase inicial del distrés (primeras 48 h) se caracterizan por la presencia de edema intersticial y alveolar. Al estudio histológico las células alveolares tipo I se muestran edematosas y denudadas; se prepara la génesis de membranas hialinas, producto de la destrucción de estos neumocitos tipo I. El depósito de fibrina y su polimerización contribuye, junto a la destrucción de neumocitos I, a la formación en la segunda fase, de membranas hialinas, entre el 3° y 7° día. En esta segunda fase, a menudo existe infiltración celular concomitante en el espacio intra-alveolar. Posteriormente, en la fase proliferativa (a partir de la segunda semana) hay proliferación de fibroblastos en el espacio intersticial, con depósito de colágeno, con fibrosis e hiperplasia de células tipo II que serán los responsables de la formación de nuevos neumocitos tipo I.

La presentación de insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares bilaterales en pacientes ingresados por patología extrapulmonar a menudo plantea problemas diagnósticos, que son todavía más acusados si estos pacientes están en situación de gravedad y se hallan ventilados, siendo relativamente amplia la lista de posibles etiologías.

Tabla 1 Resultados anatomopatológicos y cronología clínica y patológica de los pacientes incluidos

LSD	LMD	LID	LSI	LII	T. evol. SDRA (d)	Cron.-AP	Concordancia	Diferencia (d)
MH. Hiperpl.alv. Infl. inters.	MH. Hiperpl. alv. Infl. inters.	MH. Hiperpl. alv. Infl inters. PMN	MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. PMN	8	1 semana	Si-C	+1
MH. Infl inters. PMN	MH. Infl. inters. Fibrosis. PMN	MH. Infl.inters. Fibrosis. PMN	Edema. MH. Infl. inters. PMN	MH. Infl. inters. Fibrosis	8	1 semana	Sí-C	+1
Hiperpl alv. Fibrosis. PMN	Hiperpl alv. Fibrosis. PMN	MH. Hiperpl alv. Fibrosis. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Hiperpl alv. Fibrosis. PMN	16	> 1 semana	Sí-C	+8
Edema. MH. Fibrosis. PMN	Edema. MH. Fibrosis. PMN	Edema. MH. Fibrosis. PMN	Edema. MH. fibrosis.	Edema	3	1 semana	No	-4
Edema	Edema. Hiperpl. alv.	Edema. Hiperpl. alv	Edema. Mb hialatina. Hiperpl. alv.	Edema. Hiperpl. alv.	3	3-7 días	Sí-C	-1
Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	4	3 días	Sí-C	+1
MH. Hiperpl. alv.	Edema. MH. PMN	Edema. MH. Infl. inters. PMN	MH. Infl. inters. PMN	Infl. inters. PMN	6	3 días	Sí-C	+3
*Infarto pulmonar	*	*	*	*		Negativo	No	
	Edema. Infl. inters. PMN	Edema. Infl. inters. PMN	Infl. inters. PMN. MH. PMN	Edema	1	1	Sí-C	+0
Edema. PMN	MH. PMN	MH. PMN		MH. PMN	3	3-7 días	Sí-C	-1
*PMN	PMN	*		*	3	Negativo	No	
MH. PMN	MH. PMN	Edema. MH. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	3	3 días	Sí-C	+0
Hiperpl. alv. Infl. inters. Fibrosis. PMN	Hiperpl. alv. Fibrosis	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Infl. inters. PMN	14	> 1 semana	Sí-C	+6
Edema	Edema	Edema	Edema	Edema. Inflam. inters. PMN	1	1día	Sí-C	0
Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN			Edema. MH. Hiperpl. alv. PMN	3	3 días	Sí-C	0
Hiperpl. alv. PMN	PMN	Hiperpl. alv. PMN	Edema.Hiperpl. alv. PMN	Edema. Hiperpl. alv. PMN	5	3 días	Sí-C	+2
Edema. MH. PMN	Edema. MH. PMN	Edema. MH. PMN	Edema. MH. PMN	Edema. MH. PMN	12	3 días	Sí-C	+9
					Media (DE)	Media (DE)		
					5,5 (4,5)	1,7 (3,5)		

C: concordancia entre el tiempo de evolución clínica y anatomía patológica; Cron.-AP: tiempo estimado de evolución del distrés por hallazgos patológicos; DE: desviación eestándar; Diferencia: diferencia entre el tiempo de evolución clínica y el tiempo de evolución anatomopatológico; Hiperpl. alv.: hiperplasia de células alveolares; Infl inters: inflamación intersticial; LID: lóbulo inferior derecho; LII: lóbulo inferior izquierdo; LMD: lóbulo medio derecho; LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo; MH: membranas hialinas; PMN: polimorfonucleares; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; Sí-C: Existencia de concordancia; T. evol. SDRA: tiempo de evolución clínica del distrés.

* Ausencia de hallazgos patológicos. No: ausencia de concordancia.

Tabla 2 Tests de concordancia. Resultados del estudio de concordancia diagnóstica de SDRA

	Presencia de daño alveolar agudo	Ausencia de daño alveolar agudo
Diagnóstico clínico de SDRA	15	2
Ausencia de diagnóstico clínico de SDRA	1	67

Índice de "Kappa": 0,88.

Sensibilidad = 94%; Especificidad = 97%.

El diagnóstico se puede complicar además por el hecho de no ser infrecuente la presentación de SDRA como consecuencia de una neumonía, y a la inversa, la sobreinfección neumónica en pacientes con SDRA.

Se han utilizado diferentes criterios por distintos autores y centros para el diagnóstico de SDRA, y un paciente diagnosticado de neumonía en un centro o por un clínico puede fácilmente ser diagnosticado de SDRA por otro. De hecho, los pacientes con insuficiencia respiratoria se han agrupado a menudo bajo el término de SDRA sin hacer distinciones entre neumonía, embolismo pulmonar, y atelectasias. Esta confusión ha persistido hasta la conferencia de consenso de 1994³, que ha supuesto un punto de referencia y de inflexión para todos, ya que ha permitido utilizar unos criterios y un lenguaje comunes. La mayor dificultad proviene del hecho de que en la conferencia de consenso, el diagnóstico se basa en dos criterios principales: la radiología (en la que interviene la pericia del observador y el criterio clínico subjetivo) y la gasometría (en la que no se considera el uso o el nivel de PEEP), con lo que fácilmente un paciente puede pasar de una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ a >200 , simplemente modificando el patrón ventilatorio. Todo ello ha contribuido a que se siga criticando la utilidad de los criterios de dicha conferencia, si bien se reconoce universalmente que ha sido otro paso adelante. Igual que otras conferencias de consenso, precisa de estudios que soporten sus criterios, así como de estudios prospectivos que permitan establecer nuevos criterios que mejoren la precisión de los criterios diagnósticos del SDRA. Así, los trabajos que intentan correlacionar los hallazgos patológicos en el SDRA con la clínica y con el grado de daño pulmonar son limitados.

El motivo de seleccionar el SDRA secundario se basa en gran parte en las dificultades que entraña la distinción entre SDRA primario, la neumonía bilateral y el SDRA generado por la ventilación mecánica. De hecho, actualmente se puede considerar el daño pulmonar causado por la ventilación mecánica como un foco de génesis de SDRA y disfunción multiórgano¹⁴. Así, nos ha parecido razonable comprobar inicialmente si los criterios clínicos diagnósticos de SDRA

eran válidos en el SDRA secundario, a distancia, ya que los mecanismos fisiopatológicos del SDRA primario pueden no necesariamente ser superponibles a los del secundario.

En este estudio creemos haber podido comprobar que los criterios diagnósticos del SDRA actualmente vigentes son fiables y válidos en el SDRA secundario y permiten establecer con bastante probabilidad en la fase inicial la presentación de un SDRA. El índice de concordancia satisfactorio en el rango alto indica que no solamente existe una buena concordancia en el diagnóstico del SDRA sino también que el momento del diagnóstico clínico es oportuno.

Otro aspecto a mencionar, que no ha sido objeto de nuestro estudio, es la proporción de pacientes con hallazgos anatomopatológicos compatibles con SDRA que no reúnen criterios clínicos, lo que correspondería a falsos negativos. Nosotros registramos en nuestra casuística un caso.

No obstante, dado el limitado número de pacientes recogidos, creemos necesario recoger una casuística más amplia, incluyendo pacientes con SDRA tanto primario como secundario y comprobar si en ambos la correlación clínico-patológica es igualmente estrecha.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319–23.
2. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction syndrome (DMO). *Ann Intern Med*. 1996;125:680–7.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Consensus Committee. J Crit Care*. 1994;7:72–81.
4. 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.
5. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. 1990;11:593–617.
6. Pérez M, Mancebo J. Monitorización de la mecánica ventilatoria. *Med Intensiva*. 2006;440–8.
7. Fernández Fernández R. Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA. *Med Intensiva*. 2006;374–8.
8. Tomicic V, Fuentealba A, Martínez E, Graf J, Batista Borges J. Fundamentos de la ventilación mecánica en el síndrome de distres respiratorio agudo. *Med Intensiva*. 2010;1016–25.

Tabla 3 Tests de concordancia. Resultados del estudio de concordancia evolutiva clínico-histológica

Evolución clínica	Evolución anatomopatológica		
	Edema	Membrana hialina	Fibrosis
< 48 h	2	0	0
3-7 días	0	7	1
> 7 días	0	1	4

Índice de "Kappa": 0,77.

9. Ochagavía A, Blanch L, Lopez-Aguilar J. Utilidad de las maniobras de reclutamiento. *Med Intensiva*. 2009;139–43.
10. Gordo-Vidal F, Gómez-Tello V, Palencia-Herrejón E, Latour-Pérez J, Sánchez-Artola B, Díaz-Alersi R. PEEP alta frente a PEEP convencional en el síndrome de distrés respiratorio agudo Revisión sistemática y metaanálisis. *Med Intensiva*. 2007;491–501.
11. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva*. 2007;18–26.
12. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med*. 2004;440–5.
13. Rocco PR, Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? *Curr Opin Crit Care*. 2008;50–5.
14. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;720–3.
15. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas*. 1960;20:37–46.
16. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74.