

## SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA: UNA TRAVESÍA CLÍNICA Y CONCEPTUAL HACIA UNA DEFINICIÓN GLOBAL, VÁLIDA Y EQUITATIVA

ELISA ESTENSSORO<sup>1,2,3</sup>, EMILIO STEINBERG<sup>4, 5</sup>, GUSTAVO A. PLOTNIKOW<sup>5,6,7</sup>

<sup>1</sup>Dirección de Investigación, Escuela de Gobierno en Salud Floreal Ferrara, Ministerio de Salud, Provincia de Buenos Aires, <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, <sup>3</sup>Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, <sup>4</sup>Sección de Rehabilitación y Cuidados Respiratorios, Servicio de Kinesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>5</sup>Capítulo de Kinesiología Intensivista, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, <sup>6</sup>Servicio de Rehabilitación, Área de Kinesiología en Cuidados Críticos, Hospital Británico de Buenos Aires, <sup>7</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Gustavo A. Plotnikow, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** gplotnikow@gmail.com

**Recibido:** 20-VII-2025

**Aceptado:** 27-X-2025

### Resumen

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una forma grave de insuficiencia respiratoria aguda caracterizada por hipoxemia, disminución de la distensibilidad toracopulmonar, colapso alveolar con *shunt* (cortocircuito) intrapulmonar y aumento del espacio muerto alveolar. Puede originarse por causas pulmonares o directas, y extrapulmonares, lo que refleja su heterogénea fisiopatología. Esta diversidad clínica ha impulsado la búsqueda de definiciones diagnósticas precisas, con el objetivo de estandarizar su abordaje y facilitar la investigación.

Desde su primera descripción en 1967, se han propuesto múltiples definiciones y clasificaciones del SDRA: desde el *score* de Murray (1988), el Consenso Europeo-Americano (1994), hasta la Definición de Berlín (2012). Posteriormente, la Definición de Kigali (2016) y los desafíos planteados por el COVID-19 motivaron una nueva revisión. La Nueva Definición Global (2023) introdujo nuevas categorías y métodos diagnósticos más amplios.

La evolución del conocimiento y la heterogeneidad propia del síndrome, condujeron a la identificación de subfenotipos de SDRA, definidos como patrones agrupados de variables epidemiológicas, clínicas, de laboratorio, y marcadores biológicos, con la expectativa de que pudieran responder a distintos tratamientos personalizados. Recientemente, se implementó un proceso Delphi internacional, incluyendo representantes de países de

bajos, medianos y altos recursos, con el fin de aumentar la validez y representatividad de la definición de SDRA y el rol futuro de la subfenotipificación.

En esta revisión, consideraremos la evolución del concepto y definiciones de SDRA, a lo largo del tiempo, sus principales aportes, limitaciones y el impacto que han tenido en la práctica clínica e investigativa.

**Palabras claves:** síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar inflamatorio,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , ventilación mecánica, COVID-19

### Abstract

*Acute respiratory distress syndrome: a clinical and conceptual journey towards a global, valid, and fair definition*

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is an acute, severe form of respiratory failure characterized by profound hypoxemia, reduced thoracopulmonary compliance, alveolar collapse leading to intrapulmonary shunt, and increased deadspace ventilation. It can originate from pulmonary or extrapulmonary causes, leading to heterogeneous pathophysiology. Clinical variability has driven the pursuit of more precise diagnostic definitions to standardize management and facilitate research.

Since its first description in 1967, multiple definitions and classifications of ARDS were proposed, including the Murray Score, the American-European Consensus Conference (AECC), and the Berlin Definition. More recently, the Kigali Definition from Rwanda and the challenges posed by COVID-19 pandemic prompted further re-evaluation of the syndrome. This led to the publication of the New Global ARDS Definition in 2023, which introduced new diagnostic categories and broader diagnostic tools.

The ongoing need for refinement, combined with the pathophysiological heterogeneity, motivated an exploration by expert clinician and researchers about the value of defining and subphenotyping ARDS for research, education, and clinical care. To ensure representativeness and validity, a Delphi process was conducted by a panel that included members across all world regions, representing high-intermediate and low-resource settings.

This review will explore the evolution of ARDS definitions over time, and the advantages and limitations each has presented in clinical and research contexts.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, acute lung injury, inflammatory lung edema, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, mechanical ventilation, COVID-19

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

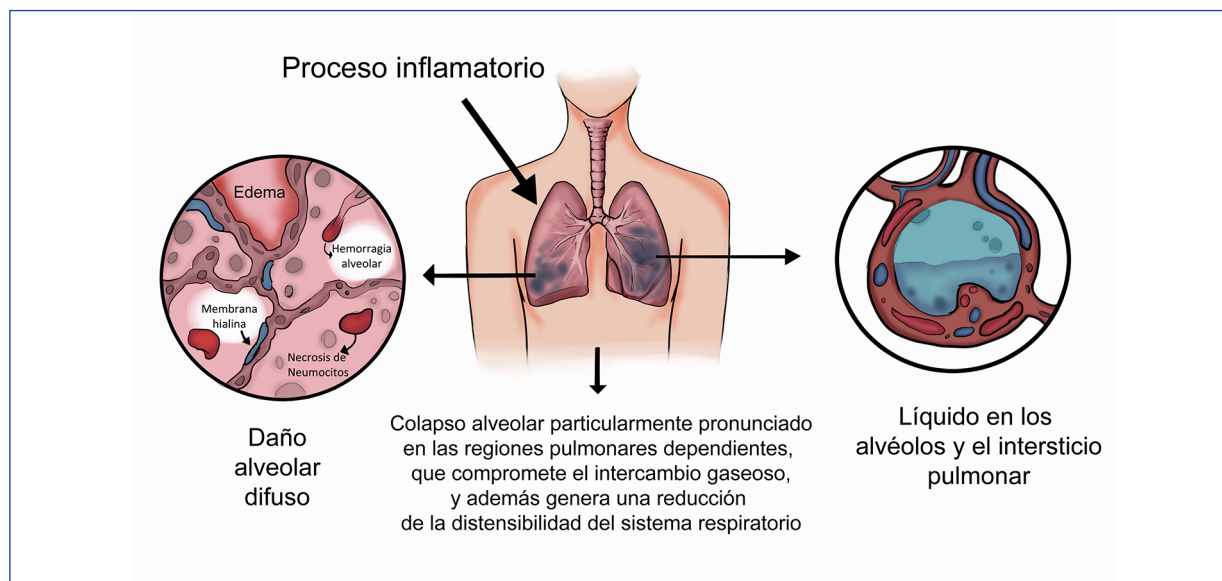
- El síndrome de dificultad respiratoria aguda se caracteriza por insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, edema pulmonar inflamatorio y aumento de la permeabilidad.
- Las definiciones han evolucionado desde los criterios de Berlín hasta adaptaciones como la definición de Kigali para entornos con recursos limitados, reflejando desafíos en estandarización y aplicabilidad global.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Esta revisión sintetiza la evolución conceptual del síndrome analizando críticamente la Nueva Definición Global y su enfoque innovador.
- Se analiza el consenso internacional realizado mediante el método Delphi, destacando su impacto en la práctica clínica, investigación y equidad en salud.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) representa una forma de insuficiencia respiratoria aguda de aparición súbita, secundaria a un proceso inflamatorio que produce un aumento de la permeabilidad vascular, provocando el pasaje de fluidos y mediadores inflamatorios al espacio intraalveolar, y en ausencia de causas cardíacas de edema pulmonar. La consecuencia de la inundación alveolar es la profunda hipoxemia, secundaria a la presencia de *shunt* intrapulmonar (alvéolos no oxigenados pero que continúan siendo perfundidos) y admisión venosa (unidades con mayor perfusión que ventilación). Por otro lado, la generación de microtrombos altera la microcirculación pulmonar, favoreciendo la presencia de espacio muerto (alvéolos ventilados pero no perfundidos). También existe colapso alveolar, particularmente pronunciado en las regiones pulmonares dependientes de la gravedad, representadas por los alvéolos dorsales y yuxta diafragmáticos posteriores. Característicamente, la aplicación de presión positiva de fin de espiración (*positive end-expiratory pressure*, o PEEP) durante la ventilación mecánica revierte la hipoxemia a partir de, entre otras cosas, la apertura de las unidades alveolares colapsadas. La distensibilidad, o *compliance*, toracopulmonar se encuentra marcadamente disminuida. Desde el punto de vista de las imágenes, la ocupación alveolar se refleja como infiltrados bilaterales difusos, visibles en la radiografía (RX) y la tomografía computarizada (TC) de tórax. El patrón histológico del SDRA es el daño alveolar difuso (DAD), caracterizado por membranas hialinas eosinofílicas, edema, necrosis de neumocitos tipo I y II, y hemorragia pulmonar<sup>1-3</sup>. Las características clínicas, fisiopatológicas, de mecánica pulmonar, y anatomopatológicas enunciadas constituyen el modelo conceptual del SDRA, que es la base para la comprensión clínica del síndrome (Fig. 1)<sup>4</sup>.

El SDRA puede desarrollarse como resultado de múltiples factores desencadenantes conocidos como factores de riesgo, de origen pulmonar (directos) o extrapulmonar (indirectos), lo que sugiere la existencia de distintos mecanismos patogénicos<sup>5</sup>. Una dificultad central en el abordaje del SDRA es la ausencia de un estándar de referencia diagnóstico (*gold standard*). Incluso el DAD puede estar ausente en algunos casos diagnosticados clínicamente como SDRA<sup>6</sup>.

**Figura 1** | Modelo conceptual del síndrome de dificultad respiratoria aguda

Esta heterogeneidad clínica y fisiopatológica ha impulsado la necesidad de establecer definiciones para estandarizar el diagnóstico, ajustar el tratamiento y promover líneas de investigación a través de criterios uniformes que delimiten adecuadamente la entidad.

### De Berlín a la Nueva Definición Global, pasando por la definición de Kigali: la evolución geoeconómica y conceptual de las definiciones del síndrome de dificultad respiratoria aguda

La primera descripción del SDRA fue realizada por Petty y Ashbaugh en 1967, quienes observaron un pequeño número de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda caracterizada por hipoxemia grave, infiltrados bilaterales en la RX de tórax, y disminución de la distensibilidad pulmonar, en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda<sup>7</sup>. Esta condición, que era precedida por eventos clínicos graves, hoy reconocidos como factores de riesgo del SDRA, fue denominada inicialmente como “síndrome de dificultad respiratoria del adulto” por su semejanza con el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, también conocido como enfermedad de las membranas hialinas. Esta definición in-

cluía pacientes con hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg con  $\text{FiO}_2 > 0.6$ ), que actualmente se consideraría SDRA grave según la relación ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$  mmHg).

Posteriormente, Murray y col. propusieron un enfoque cuantitativo de la gravedad mediante el *Lung Injury Score* (LIS) que evalúa cuatro componentes: grados de hipoxemia, extensión de los infiltrados pulmonares en la RX de tórax, distensibilidad toracopulmonar y la utilización de PEEP. Cada uno se puntúa de 0 a 4 según su gravedad, y se diagnostica SDRA con un puntaje promedio superior a 2.5<sup>8</sup>. Sin embargo, esta propuesta seguía siendo producto del consenso de expertos, sin validación empírica.

En 1994, la Conferencia de Consenso Americano-Europea sobre SDRA propuso una nueva definición que distinguía entre “injurias pulmonares agudas” y “SDRA” según el grado de hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  y  $\leq 200$ , respectivamente), manteniendo la agudeza del cuadro, la presencia de infiltrados bilaterales pulmonares en la RX de tórax, y la exclusión de causas cardiogénicas de edema pulmonar<sup>9</sup>.

Esta definición recibió críticas por la interpretación de los infiltrados en la RXT, que presentaba una alta variabilidad entre observadores<sup>10</sup>.

Adicionalmente, no se consideraba el efecto de la PEEP, que puede modificar significativamente la relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , alterando la categorización de gravedad sin reflejar un cambio real en la condición clínica<sup>11,12</sup>.

Un avance relevante se produjo en 2012 con la definición de Berlín, que añadió un elemento de temporalidad al síndrome (el SDRA debe aparecer dentro de la semana de exposición al factor de riesgo), junto con la posibilidad de diagnosticar los infiltrados bilaterales con TC. Esta definición mantuvo a la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  para evaluar el deterioro de la oxigenación, pero estableció una graduación de la gravedad como SDRA leve, moderado y grave. En el SDRA leve el diagnóstico se podía efectuar en pacientes en ventilación mecánica no invasiva (VMNI). En todos los casos, con un requisito mínimo de  $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  (Tabla 1). Esta definición fue aplicada en una gran cohorte de pacientes, mejorando su

base empírica y demostrando validez pronóstica. No obstante, persistían limitaciones, como la baja confiabilidad en la evaluación radiográfica y la arbitrariedad del período de 7 días para el diagnóstico<sup>13</sup>. Dada la ya mencionada ausencia de un *gold standard* para el diagnóstico del SDRA, junto con la definición de Berlín se elaboró un modelo conceptual del SDRA, con el fin de establecer algún tipo de validez de superficie. Este incluye también otras variables, ausentes en la definición de Berlín, pero que los expertos evaluaron como muy relevantes para la consideración diagnóstica del SDRA<sup>4</sup> (Tabla 2).

Un debate en torno al SDRA es si constituye una entidad clínica real, o si es una agrupación arbitraria de entidades clínicas heterogéneas que pueden presentarse con insuficiencia respiratoria hipoxémica en sus estadios más graves<sup>13-16</sup>. No obstante, las definiciones han permitido avances terapéuticos claves como la

**Tabla 1** | Síndrome de dificultad respiratoria aguda según la Definición de Berlín

Variable	Descripción
Tiempo de aparición	Dentro de 1 semana de un insulto clínico identificado, o presencia de síntomas respiratorios nuevos que empeoran
RX o TC de tórax	Infiltrados bilaterales, no explicados totalmente por derrames, colapso lobar o pulmonar, o nódulos
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada totalmente por falla cardíaca o sobrecarga de fluidos. Se requiere una evaluación objetiva (ej. Ecocardiograma) para excluir edema hidrostático, si no se identifican factores de riesgo
Oxigenación	Leve: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ con $\text{PEEP}$ o $\text{CPAP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (puede ser Ventilación No Invasiva, solo en este grupo)  Moderado: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  Grave: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

RX: radiografía; TC: tomografía computarizada; PEEP: presión positiva al final de la espiración

**Tabla 2** | Modelo conceptual del síndrome de dificultad respiratoria aguda

- Injuria pulmonar inflamatoria aguda difusa secundaria a un factor de riesgo: como neumonía, infección no pulmonar, traumatismo, transfusión, quemadura, aspiración o *shock*
- Producido por un aumento de la permeabilidad vascular, dependiente de la gravedad
- Hipoxemia e infiltrados radiográficos bilaterales como características clínicas
- Aumento del *shunt* y del espacio muerto alveolar y caída de la distensibilidad como variables fisiológicas principales
- La atelectasia contribuye a la pérdida de tejido pulmonar aireado
- La presentación clínica puede depender del tratamiento instituido : nivel inicial de PEEP, estrategia de fluidos, sedación y bloqueantes neuromusculares, y decúbito prono
- La histología varía e incluye edema intraalveolar, inflamación, membranas hialinas y hemorragia, denominada DAD; pero no siempre se encuentran presentes y no son necesarios para el diagnóstico clínico del SDRA

PEEP: presión positiva al final de la espiración; DAD: daño alveolar difuso; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

aplicación de ventilación protectora, es decir la reducción del volumen corriente y la limitación de la presión meseta (*plateau*), y las estrategias con distintos niveles de PEEP<sup>17,18</sup>, lo que ha consolidado su utilidad en la práctica clínica.

En 2016, un estudio realizado en Kigali, Ruanda, evidenció las limitaciones prácticas de las definiciones existentes de SDRA en entornos con escasos recursos sanitarios<sup>19</sup>. En ese contexto, los criterios diagnósticos tradicionales no eran aplicables por la imposibilidad de medición de gases arteriales, por lo que no era posible calcular la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ; o diagnosticar los infiltrados bilaterales en la RX de tórax, ya que solo se pudo efectuar en menos de 50% de los pacientes. Además, solo una minoría recibía ventilación mecánica debido a falta de respiradores, por lo que los niveles mínimos de PEEP requeridos por la definición de Berlín no podían registrarse. Ante esta situación, se propuso una versión modificada: la definición de Kigali, en la que la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  se reemplazó por la  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ , que es la relación entre la saturación de  $\text{O}_2$  obtenida por oximetría de pulso y la  $\text{FiO}_2$ , que debía ser  $\leq 315$  para diagnóstico de SDRA (equivalente a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ ); siempre que la  $\text{SpO}_2$  se mantuviera  $< 97\%$ , en ausencia de alteraciones en la hemoglobina, o compromiso en la perfusión periférica<sup>20</sup>. La  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$  presenta una correlación lineal con la  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , por lo que los investigadores de Kigali

incorporaron este índice en la definición. Además, se incluyó la ecografía pulmonar, ampliamente disponible en el hospital de Kigali, como método diagnóstico alternativo a la RXT o la TC. Esta propuesta reveló una carencia clave de las definiciones previas: la falta de inclusión de expertos de países de ingresos bajos o medianos (LMICs, por *Low-and-middle-income countries*, según la clasificación económica de los países del Banco Mundial) en los paneles internacionales que elaboran definiciones y consensos, lo que limita la aplicabilidad en dichas regiones de las definiciones elaboradas en países de altos ingresos (HICs, *High-income countries*)<sup>21</sup>.

Durante la pandemia de COVID-19 hubo un marcado aumento de pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y SDRA; por lo que fue necesario aplicar masivamente herramientas diagnósticas y terapéuticas fácilmente accesibles. La  $\text{SpO}_2$  se afianzó como método para monitorear la oxigenación debido a su bajo costo, amplia disponibilidad, carácter no invasivo y capacidad de evaluación continua<sup>22</sup>. A su vez, se consolidó el uso de la cánula nasal de alto flujo (CNAF) como tratamiento no invasivo de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, ampliando las posibilidades terapéuticas en los pacientes no intubados<sup>23</sup>. Esta acumulación de evidencia junto con nuevos desafíos motivó el desarrollo de la Nueva Definición Global de SDRA.

## Validar lo clínico: tensiones entre aplicabilidad y precisión diagnóstica en el síndrome de dificultad respiratoria aguda

La necesidad planteada por la Definición de Kigali<sup>19</sup>, sumado a las experiencias de la pandemia del COVID-19, expusieron la necesidad de redefinir y reclasificar el SDRA. La Nueva Definición Global de SDRA propuesta en 2023, más de medio siglo después del estudio pionero de Petty y Ashbaugh<sup>7</sup>, marcó un giro metodológico al abandonar los consensos de expertos para adoptar un enfoque más estructurado y científico. Esta estrategia, común en otras patologías médicas para las que no existe un *gold standard* de diagnóstico, se aplicó a la definición del SDRA con el objetivo de pasar desde “síndrome” a un “constructo clínico”<sup>24, 25</sup>. Los constructos proporcionan un “significado compartido para diferentes personas, útiles para facilitar el entendimiento” y requieren una metodología rigurosa de desarrollo, que implica que cumplan con una serie de cualidades: confiabilidad, factibilidad, y validez de superficie y pronóstica. El objetivo de la Nueva Definición Global fue generar una definición que fuera tanto válida como operativa, y especialmente que fuera aplicable en distintas realidades sanitarias del mundo.

El proceso de construcción de esta Nueva Definición Global de SDRA se basó en varios pilares: describir claramente el fenómeno clínico a identificar; justificar cada modificación de las definiciones previas; y conformar un panel de expertos diverso en términos de género, origen geográfico, cultural y nivel socioeconómico. Las decisiones se tomaron mediante un umbral de consenso del 70% para la inclusión de cada criterio (Tabla 3)<sup>26</sup>.

Se mantuvo el modelo conceptual de la definición de Berlín<sup>1, 2, 4</sup>, reconociendo que la presentación clínica puede verse modificada por la sedación, el nivel de PEEP, la posición del paciente o el balance de fluidos. Se preservó el intervalo de hasta 7 días desde la exposición al factor de riesgo, y se ratificó al SDRA como un cuadro de edema pulmonar inflamatorio por aumento de la permeabilidad, excluyendo el origen cardiogénico o la sobrecarga de volumen.

La nueva definición establece la presencia de infiltrados bilaterales no explicables por derrame, nódulos o colapso lobar, y permite diagnosticarlos mediante RXT, TC, o ecografía pulmonar. La inclusión de la ecografía refleja su creciente relevancia en los cuidados críticos; pero requiere ser efectuada por evaluadores entrenados, sobre todo en entornos donde otras modalidades

**Tabla 3** | Nueva Definición Global de síndrome de dificultad respiratoria aguda

Nueva Definición Global	
-	No se requiere intubación
-	Cánula nasal de alto flujo $\geq 30$ L/min o ventilación mecánica no invasiva/CPAP/PEEP $\geq 5$ cmH <sub>2</sub> O
Hipoxemia:	
-	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 300$ o SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 315$ con una SpO <sub>2</sub> $\leq 97\%$
Infiltrados bilaterales confirmados por:	
-	RX de tórax
-	TC de tórax
-	Ecografía pulmonar por medio de un operador entrenado
En ubicaciones de recursos limitados, las siguientes variables no son requeridas:	
-	PEEP
-	Oxígeno suplementario
-	Soporte respiratorio por ningún dispositivo específico

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; PEEP: presión positiva al final de la espiración; RX: radiografía; TC: tomografía computarizada

no están disponibles. En esas condiciones, se reconoció como una herramienta confiable para evaluar la pérdida de aireación pulmonar, lo que permite la identificación de consolidaciones pulmonares y signos de edema no cardiogénico<sup>27</sup>. La falta de experiencia del operador podría aumentar el sobrediagnóstico de SDRA especialmente al eliminarse el requisito de PEEP como criterio diagnóstico en estos contextos. Si bien los sistemas de puntuación de gravedad desarrollados recientemente para cuantificar los hallazgos de la ecografía pulmonar, como el *Lung Ultrasound Score* (LUS), pueden igualar o superar la precisión diagnóstica de observadores expertos en imágenes<sup>28</sup>, todavía su uso no se ha diseminado; por lo tanto, la ecografía se recomienda como complemento más que como reemplazo de la RX de tórax<sup>29</sup>. Por otro lado, se propone mejorar la confiabilidad interobservador de la RXT, con herramientas como el *Radiographic Assessment of Lung Edema* (RALE) score<sup>30</sup>, que evalúa la extensión y la densidad de los infiltrados con alta reproducibilidad<sup>31</sup>.

Es de notar que uno de los avances más relevantes en la Nueva Definición Global fue la introducción de tres categorías diagnósticas de SDRA, lo que permite una mayor amplitud y adaptabilidad<sup>26</sup>: SDRA en pacientes no intubados, en pacientes intubados (equivalente a la definición de Berlín, exceptuando al SDRA leve que ahora incluye VMNI), y en pacientes provenientes de contextos de recursos limitados.

La categoría de pacientes no intubados amplía los criterios de Berlín al incluir a los tratados con CNAF. Esto permite diagnosticar al SDRA en fases más precoces y facilita intervenciones terapéuticas tempranas que podrían frenar la progresión a ventilación invasiva<sup>32</sup>. No obstante, el uso de la CNAF plantea aspectos no resueltos: la  $FiO_2$  real entregada al paciente puede variar según el flujo del dispositivo y el patrón respiratorio del paciente, afectando el cálculo de la relación  $PaO_2/FiO_2$  y generando, por lo tanto, errores diagnósticos<sup>33, 34</sup>. Además, si bien los flujos elevados de gas pueden generar una PEEP de 5  $cmH_2O$ , otros factores afectan este valor, como la distensibilidad pulmonar, o que el paciente mantenga la boca abierta o cerrada<sup>32</sup>. Pese a estas incertidumbres, se ha demostrado que pacientes con hipoxemia grave bajo CNAF que

luego son intubados siguen cumpliendo los criterios diagnósticos de SDRA, generalmente con formas menos graves<sup>33, 34</sup>.

La  $PaO_2/FiO_2$  continúa siendo el estándar de referencia, pero se acepta a la  $SpO_2/FiO_2$  como una alternativa válida, ya que esta variable no invasiva identifica pacientes con características clínicas y resultados clínicos comparables a los diagnosticados mediante  $PaO_2/FiO_2$ <sup>20, 35 - 38</sup>. Por esto, el grupo desarrollador de la definición concluyó que la fácil accesibilidad de la oximetría de pulso en prácticamente cualquier entorno sanitario supera las desventajas diagnósticas asociadas a su uso<sup>20, 35</sup>. Además, su inclusión mejora la equidad diagnóstica, permitiendo la identificación del SDRA en poblaciones tradicionalmente subdiagnosticadas.

El impacto de la Nueva Definición Global de SDRA trasciende los aspectos clínicos, ya que al no requerir ningún tipo de dispositivo de soporte para el diagnóstico de SDRA (no se requiere conocer el nivel de PEEP, ni del flujo de gas o la  $FiO_2$  que recibe el paciente), establece criterios aplicables globalmente. La expectativa es que la Nueva Definición Global contribuya a la investigación epidemiológica y a la evaluación de tratamientos en distintas regiones. Aun así, su utilización podría implicar un aumento de la sensibilidad diagnóstica (por ejemplo, en presencia de atelectasias) y una mayor heterogeneidad de la población de estudio, especialmente por la inclusión de pacientes no intubados<sup>27</sup>. Sin embargo, este posible incremento de pacientes con SDRA podría traducirse en un diagnóstico más precoz y en una implementación más temprana de intervenciones terapéuticas. Sin embargo, el impacto de la Nueva Definición Global de SDRA sobre los resultados clínicos aún es incierto y deja varios interrogantes abiertos. Aunque la mortalidad global parecería similar al aplicar una u otra definición, podrían ocultarse diferencias relevantes entre subgrupos de pacientes. Por ejemplo, se ha observado una posible reducción de la mortalidad en UCI entre los pacientes sin COVID-19, y un eventual aumento entre aquellos con COVID-19 evaluados bajo la Nueva Definición Global de SDRA. Esta variabilidad podría explicarse, al menos en parte, por la marcada heterogeneidad de la población incluida en los estudios<sup>39</sup>. Aun así, se recomienda que

los investigadores continúen utilizando, siempre que sea posible, la definición de Berlín como marco de referencia, especialmente para facilitar la comparación entre estudios clínicos<sup>40</sup>. Es crucial destacar que las modificaciones referidas al uso de ecografía pulmonar, y el diagnóstico sin requerimiento de las condiciones de soporte ventilatorio deben ser aplicadas solamente en regiones con limitaciones de recursos; no deben utilizarse en regiones donde sí se dispone de los recursos convencionales.

Aunque la Nueva Definición Global de SDRA representa un avance importante, algunos temas clave no fueron tratados. Por un lado, se ha propuesto la utilización de criterios de inclusión más rigurosos en los estudios clínicos, con el fin de reducir la heterogeneidad de los pacientes reclutados y facilitar la interpretación y la aplicabilidad de los resultados. Un ejemplo sería incluir solamente pacientes intubados con SDRA moderado o grave, o exigir niveles específicos de PEEP (como  $\geq 10$  cmH<sub>2</sub>O), seleccionando así a los pacientes de mayor gravedad<sup>44</sup>. Otro aspecto excluido es la consideración de infiltrados unilaterales en las RX de tórax. Si bien el SDRA requiere de infiltrados bilaterales para el diagnóstico en todas las definiciones existentes, implicando así el carácter difuso del síndrome, este criterio puede llevar a subutilizar intervenciones efectivas como la ventilación protectora en pacientes con compromiso unilateral que podrían presentar patrones fisiopatológicos similares. Estudios como el LUNG-SAFE demostraron que estos pacientes presentan igual mortalidad que quienes poseen compromiso bilateral, a pesar de un inicio clínico menos grave<sup>41</sup>. Además, se ha demostrado que algunos indicadores ventilatorios, como la elevación de la *driving pressure*, predicen el riesgo de progresión a SDRA incluso en pacientes con afectación pulmonar unilateral<sup>42</sup>. Persisten también debates metodológicos, como la temporalidad del diagnóstico. Algunos investigadores proponen considerar únicamente a los pacientes que cumplen con la definición luego de un período de estabilidad de 24 horas, para excluir a quienes se recuperan rápidamente. Esta estrategia, aplicada por Guerin en el estudio sobre utilización de decúbito prono en paciente con SDRA (PROSEVA), podría mejorar la homo-

geneidad de los grupos al evaluar la respuesta a tratamientos específicos<sup>10, 11, 43</sup>.

También se ha sugerido considerar subgrupos y subcategorías o subfenotipos de SDRA, con el objetivo de identificar variaciones biológicas, clínicas o fisiológicas que permitan predecir la respuesta al tratamiento. Los subgrupos se definen por una sola variable: es el caso de los leve, moderado y grave del SDRA, definidos únicamente por la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. En cambio, los subfenotipos se definen según un patrón de variables concurrentes, que en general son clínicas, humorales y de mecánica pulmonar. Los más estudiados son los fenotipos proinflamatorios e hipoinflamatorios del SDRA<sup>44</sup>. Aunque estos elementos no fueron incorporados formalmente en la definición, representan líneas de investigación sobre estrategias de medicina personalizada en el futuro.

### Impacto y controversias de la Nueva Definición Global: una mirada práctica

La Nueva Definición Global de SDRA introduce cambios con un impacto tangible y otros que generan debate, particularmente al comparar su aplicación en HICs versus LMICs.

#### Aspectos de mayor impacto real

Diagnóstico en Pacientes No Intubados: Constituye quizás el cambio más significativo en la práctica clínica diaria, ya que posibilita diagnosticar SDRA en pacientes que reciben CNAF, facilitando así intervenciones tempranas que podrían evitar la intubación. De este modo, tanto en un hospital de Argentina como de Alemania, un paciente con neumonía bilateral e hipoxemia grave (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq 315$ ) que recibe CNAF puede ser diagnosticado formalmente con SDRA, lo que activa protocolos de vigilancia intensiva y consideración de terapias específicas, algo que la definición de Berlín no permitía.

Equidad Diagnóstica con la utilización de SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: La validación de la SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como alternativa a la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> constituye un avance crucial hacia la equidad. En un centro de salud rural situado en Ruanda o Bolivia, donde no hubiera disponibilidad de gasometría arterial, un médico puede utilizar un pulsioxímetro (equipo de bajo costo y amplia disponibilidad) para calcular el índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y diagnosticar SDRA,

permitiendo un manejo protocolizado y contribuyendo a un panorama epidemiológico más amplio, algo imposible con la definición de Berlín.

**Inclusión de la Ecografía Pulmonar:** Para entornos con recursos limitados, esto resulta transformador. Por ejemplo, en una UCI de India con acceso limitado a radiografías de tórax o tomografía computarizada, un intensivista entrenado puede usar un ecógrafo portátil para identificar el patrón de edema pulmonar no cardiogénico (líneas B bilaterales, consolidaciones), confirmar el diagnóstico de SDRA, e iniciar la ventilación protectora.

### **Aspectos más discutibles de la Nueva Definición Global**

**FiO<sub>2</sub> Real con CNAF:** El uso de la CNAF introduce una importante incertidumbre en la medición de la FiO<sub>2</sub>, un parámetro clave para los índices de oxigenación. Ejemplo concreto: En un hospital de EE. UU. o Alemania, donde la precisión es fundamental para la inclusión en estudios clínicos, la FiO<sub>2</sub> entregada por CNAF puede variar significativamente según el flujo y el patrón respiratorio del paciente, lo que podría llevar a un sobrediagnóstico o subdiagnóstico de SDRA. Esta posible falta de precisión plantea un desafío para la estandarización de la investigación.

**Riesgo de Sobrediagnóstico con la utilización de Ecografía:** La ecografía pulmonar depende del operador. Por ejemplo, en un contexto de recursos limitados donde la ecografía se usa por necesidad (y no como complemento), un operador con menos experiencia podría confundir atelectasias con edema inflamatorio, diagnosticando erróneamente SDRA en un paciente postoperatorio; esto lo podría llevar a la aplicación de tratamientos innecesarios y potencialmente injuriantes. La nueva definición global recomienda el uso de la ecografía pulmonar para diagnóstico de SDRA principalmente donde otras modalidades no se encuentran disponibles, pero este matiz es crucial y a menudo debatido.

**Mayor Heterogeneidad:** Al incluir pacientes no intubados y diagnósticos con métodos menos específicos, la población diagnosticada como SDRA se vuelve más heterogénea. Este ejemplo que viene a continuación puede ocurrir en Fran-

cia como en cualquier lado: Un ensayo clínico en Francia que utilice la Nueva Definición Global podría incluir desde un paciente con SDRA leve en CNAF hasta uno grave en ventilación mecánica invasiva, dificultando la interpretación de la respuesta a un tratamiento experimental dirigido a una fisiopatología específica. De este modo, será necesario definir subgrupos o subfenotipos de distinta gravedad en el momento del diseño del estudio.

### **Construir consenso en un mundo desigual: del panel de expertos al método Delphi para la definición del síndrome de dificultad respiratoria aguda**

A pesar de los avances, hay algunas cuestiones metodológicas de la Nueva Definición Global que son observables. Por ejemplo, no existió una representación adecuada de la comunidad global de intensivistas: hubo un solo integrante proveniente de los LMICs. Por otro lado, los autores emplearon un “método informal de reclutamiento en cascada” para conformar el panel: los miembros recomendaron a otros profesionales. Por último, el método a través del cual se llegó al consenso fue por discusiones en reuniones “cara a cara”, situación en la que puede desarrollarse sesgos de conformidad y/o de presión de pares<sup>26</sup>.

Por estos motivos, un reciente estudio internacional se propuso llegar a consensos sobre la definición de SDRA por medio de uno de los métodos propuestos para el desarrollo de constructos: el sistema Delphi<sup>45</sup>. Así, se evaluaron los conocimientos de expertos clínicos e investigadores con el fin de acordar los componentes del marco conceptual del SDRA, las variables que deberían ser incluidas en futuras definiciones, y el valor de identificar subfenotipos; para marcos de referencia clínicos, de investigación, y educativos, ya que las variables elegidas podrían variar en estos escenarios diferentes<sup>45</sup>. Las características del panel, la comparación con la Nueva Definición Global, y los principales aspectos considerados en el estudio se pueden observar en la Tabla 4.

Si bien no hay grandes diferencias en cuanto a la conformidad sobre el modelo conceptual con respecto a lo previo, la diversidad del panel y la transparencia en el proceso fortalecen el valor del resultado alcanzado. En lo que respecta a los

**Tabla 4** | Puntos clave sobre la definición de síndrome de dificultad respiratoria aguda según el panel Delphi internacional (2025) y sus diferencias con la Nueva Definición Global (2023)

Eje	Resumen de hallazgos del estudio <i>Defining and subphenotyping ARDS - Insights (DIOS) from an International Delphi Expert Panel (2025)</i> <sup>44</sup>	Diferencias con la Nueva Definición Global (2024) <sup>26</sup>
<b>Metodología del consenso</b>	Se utilizó un riguroso método Delphi de 4 rondas, con anonimato, iteración, y evaluación cuantitativa. Se efectuaron 27 preguntas sobre el modelo conceptual, las variables a incluir en la definición de SDRA, y la caracterización en sub fenotipos A partir de las respuestas de los panelistas, se ajustaron o añadieron preguntas después de cada ronda <sup>50</sup>	Discusiones durante reuniones cara a cara
<b>Composición del panel multidisciplinario</b>	Tanto en el comité ejecutivo de 8 miembros, como en los 40 panelistas hubo representación de los LMICs, y de los 6 continentes, 40% eran mujeres  Se requerían 5 años de experiencia clínica o de investigación en SDRA, y por lo menos 5 publicaciones sobre SDRA entre 2010-23	Baja representación de LMICs (1 solo integrante)
<b>Modelo conceptual acordado</b>	Se alcanzó consenso sobre el modelo conceptual del SDRA: tiempo de comienzo, deterioro de síntomas respiratorios, presencia de factores de riesgo, infiltrados en las imágenes; y en la fisiopatogenia: inflamación pulmonar, aumento de la permeabilidad alveolo-capilar, baja compliance, alteración V/Q que lleva a la hipoxemia ( <i>shunt</i> ), o al aumento del espacio muerto.	Se mantuvo el modelo conceptual presentado en la definición de Berlín y se añadió que la presentación clínica podía estar muy influida por los tratamientos médicos administrados.
<b>Criterios consensuados</b>	Más del 90% de los panelistas apoyó incluir: tiempo de inicio, factores de riesgo, relación PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , imágenes torácicas con infiltrados, y exclusión de otras causas.	
<b>Elementos con validación pendiente</b>	La utilidad de la ecografía pulmonar para detectar infiltrados y la relación SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> requiere más validación antes de su inclusión definitiva en la definición.	
<b>Sub fenotipos del SDRA</b>	Se reconocen subgrupos clínicamente distintos, pero se requiere más investigación prospectiva para refinar esta subclasificación	
<b>Dominios de evaluación de los fenotipos</b>	Se acordó sobre la importancia de los fenotipos en las esferas clínicas, de investigación, enriquecimiento predictivo y diagnóstico	

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; LMICs: low and middle income countries; V/Q: relación entre la ventilación y la perfusión; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno; SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: relación entre la saturación parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno

componentes de las definiciones, la clasificación en cuanto a gravedad es útil en los 3 dominios. Para ello, los expertos tuvieron un alto acuerdo en que la oxigenación medida por  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  debe ser el método principal de evaluación de la gravedad, pero que sería apropiado incluir otras variables, vinculadas a la mecánica respiratoria (la más aceptada fue la *compliance*)<sup>46</sup>, la eliminación de  $\text{CO}_2$  o la extensión de los infiltrados (evaluada mediante la RX de tórax o TC)<sup>47</sup>. Por otro lado, los expertos coincidieron con la Nueva Definición Global en que los nuevos métodos diagnósticos no invasivos ( $\text{SpO}_2$ , ecografía pulmonar) aún requieren validaciones adicionales, pero pueden ser utilizados en regiones de escasos recursos y por operadores entrenados<sup>26, 45</sup>. Ni el nivel de PEEP, ni las variables de mecánica respiratoria (presión inspiratoria, *driving pressure*) ni los biomarcadores tuvieron consenso para ser incluidos en la definición.

La última de las dimensiones analizadas fue la identificación de subfenotipos. Las categorizaciones analizadas fueron: SDRA hiper/hipoinflamatorio (según y parámetros clínicos, gasométricos, de laboratorio y biomarcadores)<sup>44</sup>, reclutable/no reclutable (según la mecánica pulmonar)<sup>48</sup>, pulmonar/extrapulmonar (según el factor de riesgo de SDRA)<sup>49</sup>, local/difuso (según las imágenes en RX de tórax o TC)<sup>47</sup> y estable/deteriorado (según la trayectoria clínica)<sup>50</sup>. El panel llegó a un alto consenso en cuanto a que clasificar a los pacientes según la reclutabilidad sería lo más adecuado en términos de manejo individualizado de la mecánica respiratoria; según la respuesta inflamatoria sería lo más beneficioso para el enriquecimiento predictivo y, junto con la trayectoria clínica, para el pronóstico. Igualmente, se acordó que la subfenotipificación en el SDRA aún requiere mayores evidencias.

En última instancia, y siguiendo el camino de la validez y equidad, consideramos que, en un fu-

turo, la definición podría nutrirse de los aportes de otros profesionales expertos relacionados con la atención de pacientes con SDRA, como kinesiólogos/terapeutas respiratorios y enfermeros.

En definitiva, el consenso Delphi refuerza la dirección tomada por la Nueva Definición Global, pero también subraya la naturaleza contextual de su aplicación. En la práctica, esto significa que la definición opera de manera dual: en países de altos recursos, su valor reside en la detección precoz (pacientes en CNAF) y en refinar la investigación mediante subfenotipos, mientras que en los de bajos recursos, su impacto revolucionario es la propia viabilidad del diagnóstico, permitiendo por primera vez una estandarización básica y la inclusión de estas poblaciones en el mapa epidemiológico y de investigación global del SDRA.

### Hacia una nueva era en el estudio del síndrome de dificultad respiratoria aguda: ¿Vamos hacia el tratamiento individualizado?

Considerando estas cuestiones con perspectiva, la identificación y validación de subfenotipos del SDRA, es decir, de grupos de pacientes con patrones clínicos o fisiológicos distintivos y reproducibles, podría revolucionar tanto la investigación como el tratamiento del síndrome. Esta aproximación permitiría diseñar intervenciones más dirigidas y efectivas, optimizando los resultados clínicos y favoreciendo el desarrollo de una medicina más personalizada<sup>51</sup>.

**Conflicto de intereses:** Gustavo Adrián Plotnikow ha recibido financiación para programas de enseñanza por parte de *Medtronic* y *ICU Medical LATAM* y *Vapotherm Inc.* EE.UU.; es el investigador principal del estudio CAVIARDS ([clinicaltrials.gov: NCT03963622](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03963622)), financiado por *Unity Health* Toronto. Emilio Steinberg ha recibido financiación para programas de enseñanza por parte de *TECME SA* Argentina. Elisa Estenssoro no refiere conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012; 122: 2731–40.
2. 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.
3. Cardinal-Fernández P, Correger E, Villanueva J, et al. Acute Respiratory Distress: from syndrome to disease. *Med Intensiva* 2016; 40: 169–75.
4. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–33.

5. Estenssoro E, Dubin A. Síndrome de distrés respiratorio agudo. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 235–41.
6. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 761–7.
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–23.
8. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 720–3.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818–24.
10. Villar J, Pérez-Méndez L, Kacmarek RM. Current definitions of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome do not reflect their true severity and outcome. *Intensive Care Med* 1999; 25: 930–5.
11. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1936–42.
12. Peñuelas O, Esteban A, Frutos-Vivar F, et al. Validez de los criterios diagnósticos de del síndrome de distrés respiratorio agudo. *Med Intensiva* 2006; 30: 212–7.
13. Tobin MJ. Defining acute respiratory distress syndrome (Again): a plea for honesty. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 625.
14. Tobin MJ. Does making a diagnosis of ARDS in patients with coronavirus disease 2019 matter? *Chest* 2020; 158: 2275–7.
15. Petty TL. Editorial: The adult respiratory distress syndrome (confessions of a ‘lumper’). *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 713–5.
16. Murray JF. Editorial: The adult respiratory distress syndrome (may it rest in peace). *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 716–8.
17. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.
18. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327–36.
19. Riviello ED, Kiviri W, Twagirumugabe T, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 52–9.
20. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007; 132: 410–7.
21. Hamadeh N, Van Rompaey C, Metreau E. World Bank Group country classifications by income level for FY24 (July 1, 2023- June 30, 2024). World Bank Blogs. En: <https://blogs.worldbank.org/en/opendata/new-world-bank-group-country-classifications-income-level-fy24>; consultado junio 2025-
22. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
23. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372: 2185–96.
24. Kendler KS. Toward a scientific psychiatric nosology. Strengths and limitations. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 969–73.
25. Ranieri VM, Rubenfeld G, Slutsky AS. Rethinking acute respiratory distress syndrome after COVID-19: If a ‘better’ definition is the answer, what is the question? *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 255–60.
26. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, et al. A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 37–47.
27. Smit MR, Hagens LA, Heijnen NFL, et al. Lung ultrasound prediction model for acute respiratory distress syndrome: a multicenter prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 1591–601.
28. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004; 100: 9–15.
29. See KC, Ong V, Tan YL, et al. Chest radiography versus lung ultrasound for identification of acute respiratory distress syndrome: a retrospective observational study. *Crit Care* 2018; 22: 203.
30. Warren MA, Zhao Z, Koyama T, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Thorax* 2018; 73: 840–6.
31. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116: 1347–53.

32. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med* 2021; 47: 851–66.
33. Li J, Albuainain FA, Tan W, et al. The effects of flow settings during high-flow nasal cannula support for adult subjects: a systematic review. *Crit Care* 2023; 27: 78.
34. Busico M, Fuentes NA, Gallardo A, et al. The Predictive validity of the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome for patients with COVID-19-related respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter, prospective cohort study. *Crit Care Med* 2024; 52: 92–101.
35. Perkins GD, McAuley DF, Giles S, et al. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Crit Care* 2003; 7: R67.
36. Chen W, Janz DR, Shaver CM, et al. Clinical characteristics and outcomes are similar in ARDS diagnosed by oxygen saturation/Fio<sub>2</sub> ratio compared with Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> ratio. *Chest* 2015; 148: 1477–83.
37. Ranieri VM, Tonetti T, Navalesi P, et al. High-flow nasal oxygen for severe hypoxemia: oxygenation response and outcome in patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 431–9.
38. Wick KD, Matthay MA, Ware LB. Pulse oximetry for the diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2022; 10: 1086–98.
39. Anesi G, Ramkillawan A, Invernizzi J, et al. Operationalizing the new global definition of ARDS: a retrospective cohort study from South Africa. *Chest Crit Care* 2024; 2:100103.
40. Estenssoro E, Gonzalez I, Plotnikow GA. Síndrome de distrés respiratorio agudo en la pos-pandemia: una nueva definición global con extensión a regiones de menos recursos. *Med Intensiva*. Epub ahead of print February 2024. DOI: 10.1016/j.medin.2024.01.013.
41. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, et al. Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with the diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care* 2013; 28: 352–7.
42. Pham T, Pesenti A, Bellani G, et al. Outcome of acute hypoxaemic respiratory failure: insights from the LUNG SAFE Study. *Eur Respir J*; 57. Epub ahead of print June 2021. DOI: 10.1183/13993003.03317-2020.
43. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2159–68.
44. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 611–20.
45. Nasa P, Bos LD, Estenssoro E, et al. Defining and subphenotyping ARDS: insights from an international Delphi expert panel. *Lancet Respir Med* 2025; 13: 638–50.
46. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016; 44: 32–42.
47. Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med* 2000; 26: 857–69.
48. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354: 1775–86.
49. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 3–11.
50. Bos LDJ, Sjoding M, Sinha P, et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1377–86.
51. Vincent J-L. The coming era of precision medicine for intensive care. *Crit Care* 2017; 21: 314.