***Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2024**;39:139-144;
doi: 10.36166/2531-4920-736

Caso clinico / *Case report*

Diagnosi di ARDS in un caso di edema polmonare ad etiologia controversa: analisi post-hoc

Issues with ARDS traditional definitions in pulmonary edema: a post-hoc analysis

Corrado Mollica[1], Giovacchino Pedicelli[2]

[1] Già STIRS Dipartimento di Malattie Polmonari, AO S. Camillo-Forlanini, Roma; [2] Già Dipartimento di Radiologia, AO S. Camillo-Forlanini, Roma

Riassunto

Negli anni l'*acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ha avuto diverse definizioni; quella di Berlino, sebbene facilmente applicabile ed ampiamente utilizzata, tuttavia sottostima la forma "lieve", quando occorra distinguerla dalla ipossiemia "de novo" nell'edema polmonare non cardiogeno. Il che avviene spesso in Terapia Intensiva Polmonare, quando la necessità di applicare tale definizione rende incerta la diagnosi. Al fine di esemplificare le difficoltà imputabili alla necessità di adattarsi ai criteri della definizione di Berlino, abbiamo ritenuto utile riportare un caso di ipossiemia "de novo" in edema polmonare non cardiogeno ad etiologia incerta, che si è presentato alla nostra osservazione alla fine degli anni '90.

Parole chiave: acute respiratory distress syndrome, definizione di Berlino, edema polmonare non-cardiogeno, ipossiemia "de novo"

Summary

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has had several definitions over the years; the Berlin definition, although easy to apply and widely used, underestimates the 'mild' form when it needs to be distinguished from the "de novo" hypoxaemia of non-cardiogenic pulmonary oedema. This is often the case in the Respiratory High-Dependency Care Unit when the need to apply this definition makes the diagnosis uncertain. To illustrate the difficulties arising from the need to adapt to the criteria of the Berlin definition, we thought it useful to report a case of "de novo" hypoxaemia in non-cardiogenic pulmonary oedema of uncertain aetiology that came to our attention in the late 1990s.

***Key words**: acute respiratory distress syndrome, Berlin definition, non-cardiogenic pulmonary edema, "de novo" hypoxemia*

Introduzione

L' *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) è stata definita nel tempo in svariati modi a seconda del grado di conoscenza della sua patogenesi. La Classificazione di Berlino [1] del 2012 ne assume come criteri diagnostici: *timing* di insorgenza dall'evento scatenante (entro 1 settimana); *imaging*, rappresentato da opacità polmonari bilaterali; origine non-cardiogena dell'edema; rapporto tra pressione arteriosa (PaO_2) e frazione inspiratoria di ossigeno (FiO_2) (P/F) in presenza di valori di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) o di pressione positiva continua (CPAP) $\geq$ 5 cmH_2O – quale indice di gravità – distinta in "lieve", "moderata", "severa", se tra 300 e 200, 200 e 100 o < 100, rispettivamente.

Tale definizione, seppure la più applicata in ambito rianimatorio, non appare altrettanto idonea a definire una significativa porzione di pazienti che presentano ipossiemia "de novo" e che sono trattati nelle Unità di Terapia

Ricevuto/Received: 17/04/2024
Accettato/Accepted: 21/05/2024

Corrispondenza
Corrado Mollica
via Germanico 96, Roma
c.mollica@libero.it

Conflitto di interessi
Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Mollica C, Pedicelli G. Diagnosi di ARDS in un caso di edema polmonare ad etiologia controversa: analisi post-hoc. Rassegna di Patologia dell'Apparato 2024;39:139-144.https://doi.org/10.36166/2531-4920-736

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS/ETS)

OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Intensiva Polmonare (UTIP) con O_2-terapia convenzionale o ad alti flussi, ma che possono peggiorare fino a necessitare di ventilazione meccanica non invasiva o invasiva.
Quanto sopra apparirà chiaro alla lettura del seguente caso di edema polmonare con ipossiemia "de novo", giunto alla nostra osservazione negli anni '90 [2].
Al fine di esemplificare l'inadeguatezza delle definizioni tradizionali, abbiamo applicato in un'analisi post-hoc il rapporto P/F ed i referti radiografici ai principali sistemi di classificazione dell'ALI-ARDS che sono stati via via proposti negli anni, fino alla corrente definizione del 2024 [3].

Caso clinico

Paziente di sesso femminile, 31 a., proveniente da altro Ospedale ove era stata ricoverata per ingestione di farmaci a scopo suicida (lorazepam 1 mg oltre 20 cp, triesifenidile cloridrato 2 mg oltre 15 cp, bromperidolo a dosi imprecisate), ivi sottoposta a terapia con imidobenzodiazepina (flumazenil), diuretici, antibiotici e fluidoterapia con cristalloidi. All'ingresso in PS la paziente si presentava lievemente soporosa (Glasgow Coma score: GCs:13) (apertura occhi: 3; risposta verbale: 4; motoria: 6) [4], cute pallida, soffio bronchiale in interscapolare ed in paravertebrale Dx; non edemi declivi. PA: 130/90, azione cardiaca ritmica, frequenza (FC): 90/min, frequenza respiratoria (FR) > 30/min, PaO_2/FiO_2: 282[a], *acute physiological and chronic health evaluation* (APACHE) II score: 10 [5] (Tab. I), Elettrocardiogramma: "*tachicardia sinusale 100 atti/minuto con anomalie diffuse della ripolarizzazione ventricolare*". La radiografia

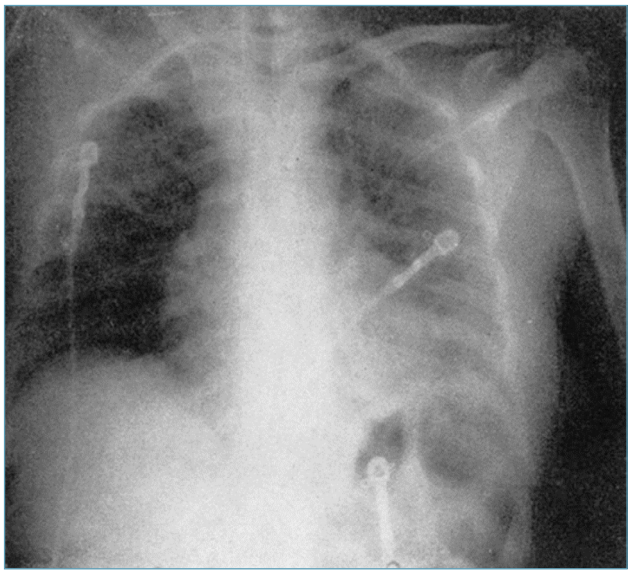

Figura 1. Rx Torace all'ingresso in PS (da Mollica et al., 2022) [2].

standard (Rx) del torace mostrava: "*accentuazione della trama interstiziale a tipo "vetro smerigliato" come per congestione del piccolo circolo*" (Fig. 1).
Fu iniziata O_2-terapia con maschera Venturi (Ventimask) (FiO_2 24%), diuretici (furosemide 40 mg x 2 e.v./24h) – data l'iposodiemia [Na+: 129 mEq/L (135-145)] e l'iposmolarità plasmatica [(Osm: 255mOsm/Kg (285-305)] – ed antibiotici a largo spettro (ceftriaxone1gr/24h).
Dopo 24 h, perdurando il sopore (GCs = 12), all'obiettività toracica si evidenziava estensione dell'area di ipofonesi Dx e rumori secchi prevalentemente inspiratori in parasternale Dx.
In terza giornata maggiore sopore (GCs: 9), FR: 9/min, FC: 130/min, PaO_2/FiO_2: 145, APACHE II score: 19. La leucocitosi (16.000/mmc[3]) e l'ipotensione (90/60), uni-

Tabella I. Modificazioni degli scambi gassosi e del sensorio nei primi 4 gg di trattamento (mod. da Mollica et al., 2022) [2].

	FiO_2: 21-24% (r.s.)			**3° g: h di NIV (CPAP con PEEP = 5 cmH_2O) FiO_2: 30%**					**FiO_2: 35%**
	in PS	D.E. 24h	UTIP 48h	h1	h5	h7	h10	h12	r.s.
P/F	282	222	145	164	173	192	286	319	234
$PaCO_2$	29,6	36,6	56,4	50,6	48,3	43,3	41	47,5	46
pH	7,5	7,42	7,28	7,33	7,41	7,43	7,42	7,4	7,4
SaO_2	92,8	83,4	55	72,7	84,7	90,6	96,5	97,3	88
G.C.s	13	12	9	12			15		
APACHE II	10		19						

Legenda: FiO_2: Frazione Inspiratoria di O_2; r.s.: respiro spontaneo; PS: Pronto Soccorso; DE: Dipartimento di Emergenza; UTIP: Unità di Terapia Intensiva Pneumologica; NIV: ventilazione non-invasiva; CPAP: pressione positiva continua nelle vie aeree; PEEP: pressione positiva di fine espirazione; GCs: Glasgow Coma score; APACHE: Acute Physiological And Chronic Health Evaluation.

a I valori dell'emogasanalisi arteriosa furono ottenuti da prelievi eseguiti in aria ambiente (a.a.) (FiO_2=21%) dopo 15 minuti di distacco dall'O_2-terapia.

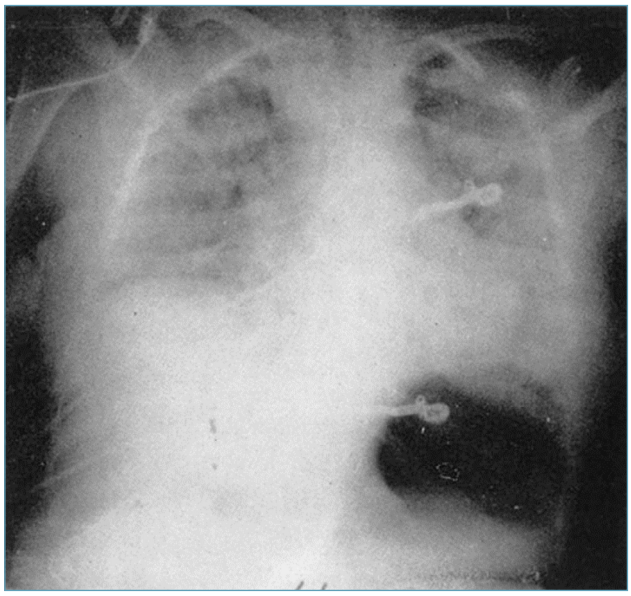

Figure 2. Rx Torace all'ingresso in UTIP (a 48 h dall'ingresso in PS) (da Mollica et al., 2022) [2].

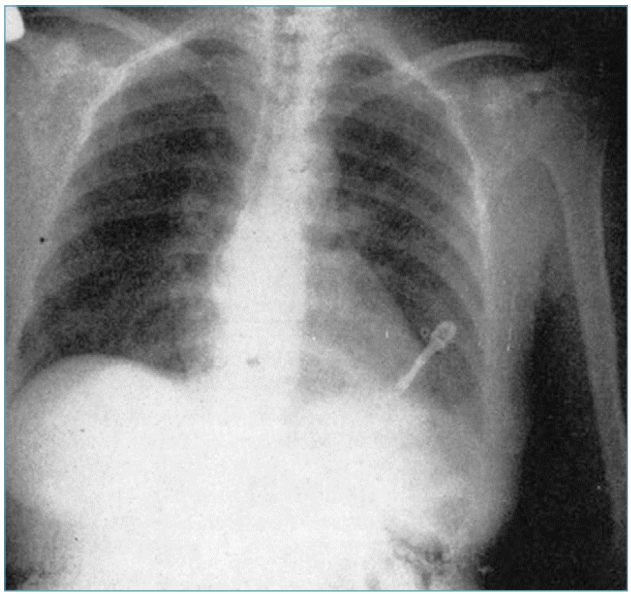

Figura 3. Rx torace alla dimissione dalla UTIP (da Mollica et al., 2022) [2].

tamente al quadro radiografico "... *diffusa accentuazione del disegno polmonare bilateralmente, con addensamenti confluenti su tutto l'ambito, asimmetrica riduzione di entrambi i polmoni con ingrandimento del peduncolo vascolare*" (Fig. 2) orientarono per una diagnosi di moderata ARDS in stato settico.

La paziente venne trasferita presso la nostra Unità. Veniva iniziata ventilazione meccanica non-invasiva (NIV) a mezzo Puritan Bennet 7.200 A (© Puritan Bennet, KS, USA) in maschera facciale (Respironics©), in CPAP con PEEP = 5 cmH_2O, e FiO_2: 30%, potenziando la terapia diuretica [furosemide 40 mg x 4/24h endovena (e.v.)] ed antibiotica. La ventilazione in maschera facciale, previa applicazione di un tubo di Megyll, fu resa più agevole dalla situazione di ottundimento psichico che la paziente presentava. Nelle 12h di NIV gli scambi gassosi e il sensorio migliorarono (Tab. I). In IV^ giornata la NIV fu sospesa, continuando l'ossigenazione in respiro spontaneo (FiO_2: 35%). Alla dimissione la Rx torace mostrava: " *…notevole riduzione dell'impegno vascolare ed interstiziale*" (Fig. 3).

Discussione

Il caso clinico si presta a considerazioni inerenti la definizione etiologica dell'edema, dal momento che, pur potendosene escludere la natura "cardiogena" dai dati anamnestici e clinici, essa non risultò subito chiara al suo primo manifestarsi; seppure già all'ingresso fossero presenti "segni" di edema polmonare non-cardiogeno. La molteplice etiologia dell'edema polmonare lesionale, quale ipotesi più probabile unitamente alla sua rapida risoluzione, costituì il principale dubbio diagnostico; né il referto radiografico iniziale di incerta attribuzione, unitamente al rapporto P/F, furono in grado di fornire elementi utili alla diagnosi.

All'ingresso in PS la paziente era lievemente soporosa (GCs: 13), ma con risposta verbale conservata, ed iperventilava, come in presenza di edema polmonare. Non si può escludere che il flumazenil possa essere stato responsabile di questo relativo "risveglio", considerato che provoca un rapido (30-60 sec) (ma talora transitorio) miglioramento dello stato di coscienza, fintanto che è in circolo (legame con le proteine plasmatiche al 50%; eliminazione per via renale al 99%; emivita media 50 min. circa). D'altra parte, né si può escludere che l'iper-idratazione, effettuata nella Terapia Intensiva donde proveniva, potesse essere responsabile di un edema da sovraccarico liquido.

A sostenere l'ipotesi di una situazione di sovraccarico del circolo polmonare, con emodiluizione, era la presenza di una spiccata iposodiemia accompagnata da una riduzione (modesta) del valore Ht (37%), in presenza di un bilancio idrico negativo. L'ipo-osmolarità plasmatica di grado notevole costituiva certo un fattore concausale, ma non secondario, di imbibizione polmonare. In assenza di un deficit proteico tale da giustificare l'ipo-onchia – stante altresì una funzionalità renale normale – si deduceva che la suddetta dovesse essere stata causata da sovradosaggio di liquidi e/o da insufficiente impiego di diuretici. Venne rilevato che nelle 48 h precedenti il ricovero nel nostro Ospedale la paziente era stata sottoposta ad infusione di cristalloidi (Sol. Fis. 0,9% e normosol M) ad alta osmolarità (308 e 363 mOsm/L, rispettivamente), ritenuti già allora (anni

'90) maggiormente responsabili – rispetto ai colloidi – di edema polmonare non cardiogeno [6]. Era chiaro, pertanto, che occorreva forzare la diuresi, sostituendo del pari la Sol. Fis. 0,9% con destrano a basso PM (280 mOsm/L); il che fu fatto con rapido miglioramento del bilancio idro-salino.

Il peggioramento del sensorio e degli scambi gassosi nelle successive 24-48 h (Tab. I) sembrò imputabile ad un effetto "late-onset" delle benzodiazepine, oltre che al sommarsi dell'effetto depressogeno sul sensorio dovuto all'assunzione degli altri farmaci a dosi elevate.

Quanto sopra si manifestava in un polmone edematoso, e affetto, per di più, da un processo pneumonitico alla base di destra: il calo pressorio (PA 90/60) e la leucocitosi (16.000/mm^3) facevano altresì sospettare uno stato di sepsi, anch'esso potenzialmente responsabile di serie complicazioni neurologiche [7]. Era peraltro già allora noto il ruolo svolto dalle polmoniti (batteriche o virali) quali fattori di rischio di ALI/ARDS [8], ruolo che sarebbe stato ampiamente confermato negli anni [9,10].

Il conseguente peggioramento ipossico (P/F = 145) in un quadro Rx grafico di (sospetta) ALI/ARDS fu motivo del trasferimento in UTIP, dove il trattamento in CPAP migliorò progressivamente i gas. È nota infatti l'efficacia d'impiego della CPAP in pazienti con ARDS lieve/moderata, con valori di PEEP dai 5 agli 8 cmH_2O, tali da assicurare il reclutamento alveolare e la correzione – seppure parziale – degli scambi gassosi [11]. Studi sperimentali sull'edema polmonare idrostatico hanno peraltro dimostrato l'efficacia della PEEP in combinazione con la furosemide somministrata e.v., nel riassorbimento dell'edema, sia grazie al conseguente aumento della pressione colloido-osmotica plasmatica [12], sia per effetti emodinamici (riduzione del *pre-load* e *after-load* e del consumo di ossigeno da parte del miocardio) conseguenti alla riduzione del "carico" di lavoro respiratorio con essa ottenuto [13].

Il valore diagnostico di PaO_2/FiO_2

Il grado di ossigenazione (P/F) all'ingresso, pari a 282 in respiro spontaneo (r.s.) ed in presenza di un referto Rx toracico non significativo per ALI/ARDS - considerata altresì la non fattibilità di un'ecocardiografia "bedside" e tanto meno di un cateterismo cardiaco - indusse ad escludere la presenza di una, seppur incipiente, *acute lung injury* (ALI), secondo la definizione dell'*American-European Consensus Conference* (AECC) [14], unica allora disponibile.

Né il riscontro del "solo" valore di P/F (appena sotto i 300 mmHg, *cut-off* di ALI nello studio AECC), registrato in r.s., avrebbe fornito un sicuro indice prognostico, dal momento che già Bone et al., [15] aveva dimostrato la non difformità di questo indice all'inizio del trattamento tra i due gruppi di pazienti dello studio; indice che si sarebbe poi diversificato nei sette giorni di trattamento in ventilazione artificiale con PEEP.

Anche secondo la definizione di Berlino [1], il valore di P/F di 282 non autorizzerebbe a definire il caso come una "mild" ARDS, non essendo stato ottenuto in ventilazione artificiale.

Si sarebbe dovuto attendere la modificazione della definizione di Berlino (Kigali *modification*) [16] per essere autorizzati a definire come "mild" ARDS il caso in questione, fin dal suo primo manifestarsi.

Altrettanto dicasi per la nuova definizione di ARDS che prevede, tra l'altro, al pari di quella di Kigali, un *cut-off* ≤ 315 mmHg del rapporto tra saturazione pulsossimetrica di O_2 (SpO_2) e FiO_2, per le forme di "mild" ARDS (indipendentemente dalla somministrazione di CPAP/PEEP) [3].

Il grado di compromissione organica

Il grado di compromissione organica, valutato con APACHE II *score* e risultato pari a 10, non era significativo per ALI/ARDS; almeno se confrontato con quello (15+/-6) riscontrato su una popolazione di 238 pazienti ipossiemici (PaO_2: 52 ± 16 mmHg) e normo-ipocapnici ($PaCO_2$: 36 ± 6 mmHg) descritto nella *survey* di AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri) riportata in Confalonieri et al., [17] l'unica allora disponibile. Analoga valutazione di gravità fu fornita dal *lung injury score* (LIS) che risultò pari a 0 ("no ARDS") [18].

In base poi al valore dello *score* LIPS (*lung injury prevention study*), risultato pari a 1 nell'analisi "post hoc", si sarebbe peraltro potuto escludere un'ALI, atteso che il *cut-off* del LIPS per una diagnosi di alto rischio di ALI è di ≥ 4 [19].

Il quadro radiografico

Nell'analisi "post-hoc" il referto della radiografia all'ingresso sarebbe stato: "*…ispessimento diffuso a vetro smerigliato del parenchima polmonare con relativo risparmio della metà inferiore di destra; modesto slargamento del peduncolo vascolare; quadro compatibile con ARDS in fase precoce*".

Referto che si discosta da quello allora fornito, e che conferma una delle critiche alla definizione proposta dall'AECC (e anche dalla definizione di Berlino), consistente nella scarsa affidabilità interpretativa del referto radiografico fornito da parte di osservatori diversi [20].

Nel caso in questione, in assenza di ecocardiogramma, pressione venosa centrale, pressione capillare di "incuneamento" ("wedge"), valore del peptide natriuretico e della troponina-T, la sola radiografia del torace, per di più in posizione supina, non sembra possa offrire una valutazione accurata atta ad identificare la natura

dell'edema [21]. Pur considerando altresì che già dal 1991 era comprovata la validità nella diagnosi di ARDS della Rx standard del torace quando effettuata con apparecchio portatile, se confrontata con tomografia computerizzata [22].

Anche secondo il RALE (*radiographic assesment of lung edema*) [23], lo *score* così ottenuto, inerente la radiografia all'ingresso, non avrebbe permesso una diagnosi certa di "mild" ARDS. Al contrario, quando applicato alla radiografia delle 48 ore, avrebbe confermato una ARDS di grado moderato. Il che è in consonanza con il valore di P/F di 145 (in respiro spontaneo e in aria ambiente), nonché con il valore di APACHE di 19, entrambi presenti a 48 h (Tab. I).

Conclusioni

L'evoluzione del quadro radiografico sembra compatibile con un edema da alterata permeabilità, verosimilmente indotto da intossicazione di benzodiazepine, complicato da un processo pneumonitico. Quadro che può essere definito come "toxic injury edema", ovvero edema da intossicazione (una delle cause di ARDS) con sovrapposta iper-idratazione ed edema idrostatico da sovraccarico (spesso associato ad ipo-onchia) [24]. Il miglioramento eclatante nel giro di appena 12 h autorizza ad interpretarlo come conseguenza della terapia diuretica, che contribuì anche alla eliminazione dei farmaci assunti a scopo suicida, e della PEEP, la quale, facilitando il riassorbimento dell'edema (idrostatico), liberandone gli alveoli, contribuì a reclutare aree polmonari escluse agli scambi, in tal modo riequilibrando il rapporto ventilazione-perfusione (Va/Q).

Dalle considerazioni su esposte emerge la difficoltà nel diagnosticare un caso di edema polmonare non-cardiogeno con ipossiemia "de novo", che non rientra in nessuna delle definizioni classiche di ARDS, ma che, grazie alla modificazione di Kigali e alla nuova definizione "Globale" [3], può attualmente essere come tale classificato.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Prof. Massimo Pistolesi per i preziosi suggerimenti forniti circa la natura dell'edema.

Bibliografia

1 Ranieri VM, Thompson BT, Rubenfeld G, et al. The ARDS definition task force acute respiratory distress syndrome. JAMA 2012;307:2526-2533. https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669

2 Mollica C, Pedicelli G, Spadaro S, Pistolesi M. Unusual case of acute pulmonary edema treated by noninvasive ventilation: a 30 years ago "cold case"! In: Esquinas AM (eds). Teaching pearls in noninvasive mechanical ventilation. Cham: Springer 2022;33:287-303 https://doi.org/10.1007/978-3-030-71298-3_33

3 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. https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558WS

4 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974;7872:81-84. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639

5 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13:818-829.

6 Falk JZ, Rackow EC, Weil MH. Colloid and cristalloid resuscitation. In: Shoemaker WC, Ayres S, Hollbruk RR, et al. (eds). Textbook of critical care. Philadelphia (USA): W.B. Saunders Ed. 2a edition 1989, pp. 1055-1073.

7 Piva S, Bertoni M, Gitti N, et al. Neurological complications of sepsis. Curr Opin Crit Care 2023;29:75-84. https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001022

8 Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967;2:319-323. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)90168-7

9 Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 2016;315:788-800. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291

10 Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. Lancet 2021;398:622-637. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6

11 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;47:851-866. https://doi.org/10.1007/s00134-021-06459-2

12 Wickerts CJ, Blomqvist H, Berg B, et al. Furosemide, when used in combination with positive end-expiratory pressure, facilitates the resorption of extravascular lung water in experimental hydrostatic pulmonary oedema. Acta Anaesthesiol Scand 1991;35:776-783. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1991.tb03390.x

13 Verghese GM, Ware LB, Matthay BA, et al. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. J Appl Physiol (1985) 1999;87:1301-1312. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.4.1301

14 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(3 Pt 1):818-824. https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706

15 Bone RC, Maunder R, Slotman G, et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. The PaO2/FIo2 ratio and its differential response to conventional therapy. Prostaglandin E1 Study Group. Chest 1989;96:849-851. https://doi.org/10.1378/chest.96.4.849

16 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;193:52-59. https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0584OC

17 Confalonieri M, Ambrosino N, Gorini M, et al.; Gruppo di Studio AIPO Terapia Intensiva Respiratoria. Tipologia dei pazienti ricoverati in 26 Unità di Terapia Intensiva Respiratoria Italiane. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 1999;14:197-205.

18 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1988;138:720-723. https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.3.720. Erratum in: Am Rev Respir Dis 1989;139:1065.

19 Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et U.S. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:462-470. https://doi.org/10.1164/rccm.201004-0549OC

20 Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:85-90. https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9809003

21 Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. Am J Roentgenol 1985;144:879-894. https://doi.org/10.2214/ajr.144.5.879

22 Bombino M, Gattinoni L, Pesenti A, et al. The value of portable chest roentgenography in adult respiratory distress syndrome. Comparison with computed tomography. Chest 1991;100:762-769. https://doi.org/10.1378/chest.100.3.762

23 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;73:840-846. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211280

24 Milne ENC, Pistolesi M. Pleural effusions. In: Reading the chest radiograph: a physiologic approach. Milne ENC, Pistolesi M. eds. St. Louis, Missouri, USA: Moswby – Year BookInc 1993;5:135-143.